



GEDEON RICHTER



Низькодозова комбінація
гемового і негемового заліза

Для жінок репродуктивного віку
При підготовці до вагітності,
під час виношування дитини
та після пологів

Листок-вкладка до дієтичної добавки РІХТЕР ФерроБіо

Склад на одну порцію (1 таблетка): гемоглобін (Bovine Haemoglobin) – 519 мг; заліза сульфат (III) (Ferrus sulfate) – 81 мг; **Інші компоненти:** кальцію гідрофосфат, целюлоза мікрокристалічна, магній стеарат, кремній діоксид, полівінілпіпірідолон; **склад оболонки:** титану діоксид (E 171), гідроксипропілметилцелюлоза, заліза оксид червоний (E 172), заліза оксид чорний (E 172), тальк, мигліол (Miglyol®) 810. **Рекомендації щодо вживання:** приймати як додаткове джерело заліза. Дієтична добавка РІХТЕР ФерроБіо розроблена спеціально для використання в ситуаціях, коли значиме харчування не дозволяє отримати достатню кількість заліза, яке необхідне для повноцінного функціонування організму людини. Саме за допомогою заліза, що входить до складу гемоглобіну, відбувається транспортування кисню та утилізації вуглекислого газу. В організмі людини залізо відіграє важливу роль в процесі метаболізму і вироблення енергії. Достатня кількість заліза необхідна для підтримки міцного здоров'я та гарного самопочуття. Організм людини не здатний самостійно виробляти залізо тому потребує регулярного постачання його з продуктами харчування. У деяких випадках організм не отримує достатньої кількості заліза зі звичайним харчуванням, що призводить до дефіциту цього мікроелемента з проявом таких симптомів як: втома, синдром неспокоїних ніг; брак енергії, випадіння волосся, ламкість нігтів, головний біль, задишка, блідість, порушення імунної функції, зменшення фізичної та інтелектуальної працездатності у тому числі на роботі та в школі, знервованість, депресія, безсоння, прискорене серцебиття, відчуття холоду в руках/ногах, запаморочення та можливо недозрівлення пізнавальної діяльності (недорозвиненість різних функцій, у тому уповільнення, вузькість сприймання; неточність мовлення; порушення пам'яті та довільної уваги). Дієтичну добавку РІХТЕР ФерроБіо використовують у ситуаціях, коли існує підвищена потреба у залізі. РІХТЕР ФерроБіо особливо підходить вагітним жінкам, в стадії планування вагітності; жінкам у пременопаузі, при менструаціях або в інших випадках втрати крові; особам похилого віку, дітям у період активного росту, спортсменам, а також в ситуаціях, коли існують певні обмеження в харчуванні, наприклад, при втраті ваги або поганому апетиті в осіб, які отримують протипухлинне лікування. Перед споживанням рекомендована консультація лікаря. Дієтичну добавку РІХТЕР ФерроБіо можна приймати одночасно з лікарськими засобами. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** дорослим і дітям старше 12 років по 1–2 таблетки 1 раз на день, запиваючи склянкою води, незалежно від прийому їжі. Добова максимальна доза 2 таблетки. Мінімальний рекомендований курс споживання — три місяці. Можливість іншого дозування слід узгодити з лікарем. **Застереження:** не перевищувати рекомендовану кількість. У разі випадкового переодозування слід негайно припинити застосування дієтичної добавки і звернутися по медичну допомогу. Продукт не є замінником для різноманітного та збалансованого харчування. Використовуйте тільки як доповнення до повноцінного раціону харчування. При вагітності та у період годування груддю потрібна консультація з лікарем. Вживання заліза може призвести до фарбування калу в темний або зелений відтінок, що є нормальним явищем і не повинно викликати занепокоєння. У разі розвитку будь-яких небажаних ефектів зверніться до свого лікаря чи фармацевта. РІХТЕР ФерроБіо можна приймати однією одночасно з лікарськими засобами. Щоб отримати доказані поради щодо застосування РІХТЕР ФерроБіо з лікарськими засобами, радимо звернутися до свого лікаря чи фармацевта. **Противпоказання:** індивідуальна чутливість до компонентів продукту, діти віком до 12 років. Анемія не пов'язана з дефіцитом заліза, надлишок заліза чи порушення засвоєння заліза. З обережністю людям які страждають на системний мастоцитоз, зі слабкою здатністю зв'язувати залізо і/або дефіцитом фолиєвої кислоти. **Харчова цінність (поживна) (порція, 1 таблетка):** білки — 519,0 мг (мг); жири — 2,5 мг (мг); вуглеводи — 0,0 мг (мг). **Харчова цінність (поживна) g (г)/100 g (г):** білки — 57,67 g (г); жири — 0,28 mg (мг); вуглеводи — 0,0 mg (мг). **Енергетична цінність (калорійність) (порція, 1 таблетка):** 2,1 kcal (ккал) (8,8 kJ (кДж)). **Енергетична цінність (калорійність) (100 g (г)):** 234 kcal (ккал) (978 kJ (кДж)). Форма випуску: Таблетки. Не є лікарським засобом. **Упаковка:** по 20 таблеток у блистері, по 2 блистери у картонній коробці. Дата виробництва або кінцева дата споживання «Прйд. до»: див. на упаковці. **Умови зберігання:** зберігати при температурі 15–25 °C в прохолодному сухому місці. Зберігати в недоступному для дітей місці. **Строк придатності:** 36 місяців від дати виготовлення. **Номер серії:** див. на упаковці. **Знак для товарів та послуг (за наявності), штрих-код:** вказані на упаковці. **Виробник:** ГлобФер Інті, Шатенрозен ба Пддрозділ 2, 2550 Контич, Бельгія. **Імпортер:** БАТ «Геден Ріхтер», Угорщина. Не є лікарським засобом. Реклама дієтичної добавки.

Представництво «Ріхтер Геден Ріхтер» в Україні: 01054, м. Київ, вул. Тургенєвська, 17-Б.
Тел.: (044) 389-39-50 (-51), факс: (044) 389-39-52. E-mail: ukraine@richter.kiev.ua | www.richter.com.ua

— РІХТЕР
ФерроБіо

СІМЕЙНА МЕДИЦИНА.

ЄВРОПЕЙСЬКІ ПРАКТИКИ

2 (104)/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

Наказ від 13.04.2023 № 1698 “Про введення в дію рішень вченої ради НУОЗ України імені П. Л. Шупика від 12.04.2023”

Підписано до друку 28.04.2023.

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 «Семейная медицина» обов'язкове.

АДРЕСА ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦІЙ 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

ПОЧЕСНИЙ ПРЕЗИДЕНТ ВИДАННЯ

О.К. Толстанов – член-кореспондент НАМН України, доктор мед. наук, професор, проректор з науково-педагогічної роботи Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, президент Української асоціації сімейної медицини, Заслужений лікар України

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Л.В. Хіміон

доктор мед. наук, професор,
зав. кафедри терапії, сімейної
медицини гематології та трансфузіології
Національного університету охорони
здоров'я України імені П. Л. Шупика

ЗАСТУПНИКИ

ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

Г.В. Бекетова, доктор мед. наук,
професор, член-кореспондент НАМН
України, завідувач кафедри дитячих і
підліткових захворювань Національного
університету охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика, Заслужений лікар
України, експерт МОЗ України, голова
асоціації педіатрів м. Києва

О.С. Щербінська, доктор мед. наук,
доцент, професор кафедри акушерства,
гінекології та медицини плода НУОЗ
України імені П.Л. Шупика, президент
Всеукраїнської Асоціації безперервної
професійної освіти лікарів та фармацевтів

ДИРЕКТОР ПРОЕКТУ

О.С. Щербінська

ДИРЕКТОР З РЕКЛАМИ

І.М. Лукавенко

ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СЕКРЕТАР

О.О. Попільнюк

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
Д. Бьючанен (Велика Британія)
М. Харріс (Велика Британія)
Ш. Вінкер (Ізраїль)

РЕКЛАМА

О.М. Бондар
В.М. Коршук
К.О. Панова

ЛІТЕРАТУРНИЙ РЕДАКТОР

Л.В. Сухих

ДИЗАЙН ТА ВЕРСТКА

А.О. Бондаренко

FAMILY MEDICINE.

EUROPEAN PRACTICES

2 (104)/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

Order dated April 13, 2023 No. 1698 »On the implementation of the decisions of the Academic Council Shupyk National Healthcare University of Ukraine from April 12, 2023»

Passed for printing 28.04.2023.

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**

UKRAINIAN ASSOCIATION OF FAMILY MEDICINE

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

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

HONOURABLE PRESIDENT OF THE PUBLICATION

O.K. Tolstanov – Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Dr. med. Sciences, professor, Vice-Rector for Scientific and Pedagogical Work Shupyk National Healthcare University of Ukraine, President of Ukrainian Association of Family Medicine, Honoured Doctor of Ukraine

EDITOR-IN-CHIEF

L.V. Khimion,
Dr. med. Sciences, professor,
Head of Internal Diseases, Family
Medicine, Hematology and Transfusiology
Department, Shupyk National Healthcare
University of Ukraine

DEPUTY OF CHIEF EDITOR

G.V. Beketova,
Corresponding Member of the NAMS of
Ukraine, Dr. med. Sciences, professor,
sor, Head of the Department of pediatric
and adolescent diseases, Shupyk National
Healthcare University of Ukraine, Head of
the Association of Pediatricians of Kyiv,
Honoured Doctor of Ukraine

O.S. Shcherbinska,
Dr. med. Sciences, professor of the
Department of Obstetrics,
Gynecology and Fetal Medicine of Shupyk
National Healthcare University of Ukraine,
President All-Ukrainian Association
of Continuing Professional Education
of Doctors and Pharmacists

PROJECT DIRECTOR

O.S. Shcherbinska

ADVERTISING DIRECTOR

I.M. Lukavenko

RESPONSIBLE SECRETARY

O.O. Popilniuk

EDITORIAL BOARD

L.S. Babinets
S.V. Vyduborets
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. Mavushko
N.K. Svyrydova
T.M. Silina
S.I. Smiyan
V.I. Tkachenko
A.V. Tsarenko
I.V. Chopey
N.D. Chukhrienko
O.H. Shekera
V.O. Shkorbotun
Jo Buchanan (United Kingdom)
Michael Harris (United Kingdom)
Shlomo Vinker (Israel)

ADVERTISING

O.M. Bondar
V.M. Korshuk
K.O. Panova

LITERARY EDITOR

L.V. Sukhykh

DESIGN AND LAYOUT

A.O. Bondarenko

TABLE OF CONTENTS №2 (104)/2023

NEWS. EVENTS

- To the 100th anniversary of the birth of Professor Anatolii Ivanovych Trishchynskyi 5

TOPICAL ISSUES

- 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..... 9
- Modern aspects of exercise tolerance assessment in children with post-covid syndrome, pneumonia, and obesity
Yu. V. Marushko, S. O. Kramarov, O. V. Vygovska, S. P. Kryvopustov, M. V. Khaitovych, A. V. Churylina, T. O. Kryuchko, A. O. Pysariiev 18

FOR PRACTICING PHYSICIANS

- Theoretical and methodological basis of research state policy regarding system modernization provision of primary medical aid
M. M. Shkilnyak, K. Yu. Derpak, Yu. Yu. Derpak..... 24
- Comparative analysis of the structure and function of the pancreas in patients with a combination of chronic pancreatitis and metabolic syndrome
L. S. Babinets, K. Yu. Kytsai 30

- Chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome – a multidisciplinary problem of clinical medicine
N. V. Chaplynska, V. T. Rudnyk, T. Yu. Havrysh, Kh. S. Symchych, L. M. Skrypnyk 35

- The results of surgical treatment of patients with many valve defects in combination with coronary pathology
P. M. Semeniv 40

GASTROENTEROLOGY

- Features of the clinical course and quality of life in a state with chronic pancreatitis and gastroduodenal changes
I. V. Makhnitcka, L. S. Babinets..... 45
- Analysis of the morphology of the gastroduodenal zone mucous membrane in chronic pancreatitis in comorbidity with chronic viral hepatitis C under the influence of combined hepatoprotection
H. O. Khomyn, L. S. Babinets, I. M. Halabitska 50

LECTURES AND REVIEWS

- Problems of iron deficiency in children and adolescents: diagnosis, quality of life, treatment (Literature review)
Yu. V. Marushko, O. D. Moskoenko..... 57
- Posttraumatic stress disorder and mild traumatic brain injury – common consequences of war: issues of pathogenesis and differential diagnosis (Review)
L. L. Chebotaryova, O. Ye. Kovalenko, A. S. Solonovych, O. S. Solonovych..... 64

ЗМІСТ №2 (104)/2023

НОВИНИ. ПОДІЇ

- До 100-річчя від дня народження професора Анатолія Івановича Тріщинського
О. А. Галушко, О. В. Процюк,
О. А. Лоскутов 5

АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

- Анемічний синдром і молекулярні механізми регуляції абсорбції заліза при гастроентерологічних захворюваннях
Н. В. Горяінова, С. В. Видиборець,
Ю. Ю. Дерпак, О. В. Кучер, Г. І. Мороз 9

- Сучасні аспекти оцінки толерантності до фізичного навантаження у дітей з постковідним синдромом, пневмонією та ожирінням
Ю. В. Марушко, С. О. Крамарьов,
О. В. Виговська, С. П. Кривопустов,
М. В. Хайтович, А. В. Чуриліна,
Т. О. Крючко, А. О. Писарев 18

НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

- Теоретико-методологічні основи досліджень державної політики щодо модернізації системи надання первинної медичної допомоги
М. М. Шкільняк, К. Ю. Дерпак,
Ю. Ю. Дерпак 24

- Порівняльний аналіз структурно-функціонального стану підшлункової залози у пацієнтів із хронічним панкреатитом на тлі метаболічного синдрому
Л. С. Бабінець, К. Ю. Кицай 30

- Хронічне обструктивне захворювання легень та синдром нічного апное – мультидисциплінарна проблема клінічної медицини
Н. В. Чаплинська, В. Т. Рудник,
Т. Ю. Гавриш, Х. С. Симчич,
Л. М. Скрипник 35

- The results of surgical treatment of patients with many valve defects in combination with coronary pathology
P. M. Semeniv 40

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

- Особливості клінічного перебігу та якості життя у пацієнтів з хронічним панкреатитом та гастродуоденальними змінами
І. В. Махніцька, Л. С. Бабінець 45

- Аналіз морфології слизової оболонки гастродуоденальної зони при хронічному панкреатиті у коморбідності з хронічним вірусним гепатитом С під впливом комбінованої гепатопротекції
Г. О. Хомин, Л. С. Бабінець,
І. М. Галабіцька 50

ЛЕКЦІЇ ТА ОГЛЯДИ

- Проблеми залізодефіцитних станів у підлітків: діагностика, якість життя, лікування (Огляд літератури)
Ю. В. Марушко, О. Д. Московенко 57

- Посттравматичний стресовий розлад і легка черепно-мозкова травма – поширені наслідки війни: питання патогенезу та диференційної діагностики (Огляд)
Л. Л. Чеботарьова, О. Є. Коваленко,
А. С. Солонович, О. С. Солонович 64

До 100-річчя від дня народження професора Анатолія Івановича Тріщинського

О. А. Галушко, О. В. Процюк, О. А. Лоскутов

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

Настав 2023 рік – непростий для України і для усіх нас. Складаючи плани на майбутнє, ми згадуємо нашого Учителя, справжнього сина України Анатолія Івановича Тріщинського, 100-річчя від дня народження якого ми відзначаємо у 2023 році.

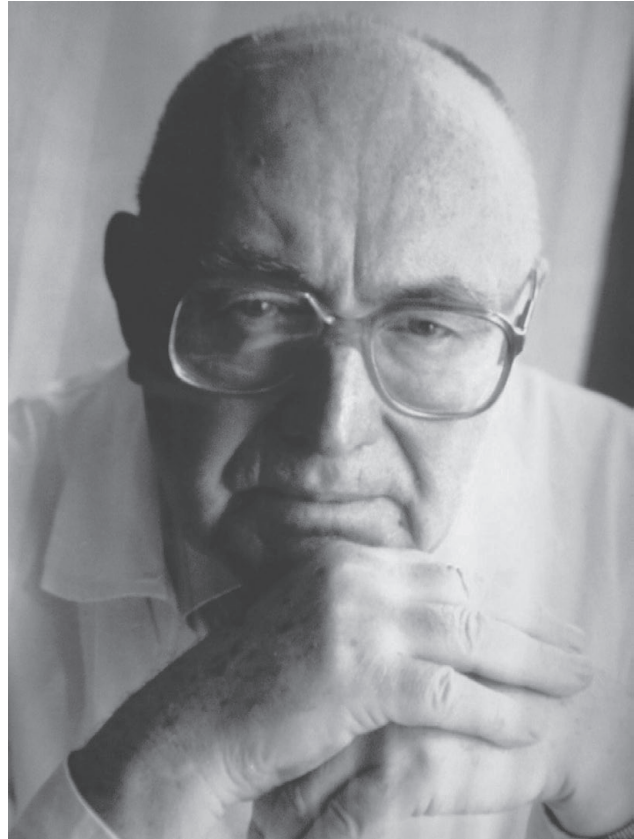
Анатолій Іванович Тріщинський народився 20 травня 1923 року у селі Русанівка Лебединського району Сумської області. Шкільні роки малого Анатолія пройшли у селі Рогівці (хутір Авраменків) Роменського району Сумської області [1]. Дитинство Анатолія Івановича затьмарила трагедія голодомору 1932–1933 рр., і він завжди шанував кожен шматок хліба...

У 1940 році А. І. Тріщинський вступив до Харківського ветеринарного інституту, але навчання перервала друга світова війна. Анатолій Іванович був учасником бойових дій, прослужив до жовтня 1945 року [2]. Потім вступив до Вінницького медичного інституту, який майбутній науковець закінчив з відзнакою у 1950 році і був зарахований до клінічної ординатури за спеціальністю «нейрохірургія». Вже через п'ять років після закінчення інституту, в 1955 році, Анатолій Іванович захистив кандидатську дисертацію на тему «Клініка, діагностика та лікування неврологічних синдромів в ділянці обличчя» і до 1957 року працював молодшим науковим співробітником Київського НДІ нейрохірургії.

1957 рік став переломним у житті А. І. Тріщинського – він повністю присвятив себе новій спеціальності – анестезіології, яка тільки зароджувалася в Україні. А. І. Тріщинський працював спочатку асистентом, потім доцентом кафедри торакальної хірургії Київського державного інституту удосконалення лікарів (зараз – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика). У листопаді 1957 року на цій кафедрі за ініціативи та безпосередньої участі завідувача кафедри професора Миколи Михайловича Амосова було проведено перший в Україні цикл підготовки лікарів-анестезіологів [3].

У 1958 році при кафедрі торакальної хірургії відкрили доцентський курс анестезіології, який очолив А. І. Тріщинський. У 1962 році він захистив докторську дисертацію «Знеболення та забезпечення безпеки операцій на відкритому серці зі штучним кровообігом», яка стала суттєвим внеском у розвиток не тільки анестезіології, а й кардіохірургії [4].

Слід зазначити, що в той час (кінець 50-х – початок 60-х років ХХ ст.) проведення загального знеболення супроводжувалося значним відсотком ускладнень, більшість з яких були обумовлені недостатньою кваліфікацією анестезіологів або забезпеченням анесте-



зії лікарями-хірургами. Саме тоді разом з М. М. Амосовим Анатолій Іванович Тріщинський обґрунтував доцільність відокремлення анестезіології від хірургії і формування анестезіології як самостійної науково-практичної спеціальності [5].

У середині 60-х років ХХ ст. почали активно впроваджуватися нові препарати для наркозу та міорелаксанти, значним кроком уперед стало застосування нейролептичних засобів. У 1964 році Анатолій Іванович довів, що нейротропні засоби, змінюючи функціональний стан різних відділів нервової системи, можуть викликати різнонаправлені впливи на основні функції організму. Оскільки головним напрямом сучасної анестезіології є використання методів активної регуляції функцій, то нейротропні засоби стали більш широко застосовуватися для вирішення зазначених цілей [6].

У ті роки проводилася широка наукова дискусія з проблем застосування міорелаксантів. У деяких літературних джерелах повідомлялося про те, що м'язові ре-



На міжнародних наукових конференціях

лаксанти справляють певний аналгетичний ефект, висловлювалися навіть думки про можливість оперувати наркотичних речовин під прикриттям м'язових релаксантів. Анатолій Іванович Тріщинський з колегами вирішили перевірити цю гіпотезу.

Щоб зрозуміти, якою ціною діставалися дорогоцінні знання в анестезіології, звернемося до публікації в журналі «Україна» за січень 1963 року. Тоді два молодих лікаря Володимир Троцевич і Фред Рабінер вирішили випробувати на собі дію м'язових релаксантів. «У вену В. Троцевичу введено диплацин, Ф. Рабінеру – дитилін. Десь у глибині продовжує свою роботу серце, кров ще проходить судинами легень, хоч дихання припинилось через параліч грудної клітки. Не спить мозок, напружена свідомість реєструє всі відчуття... Про свій стан сигналізують самі добровольці за допомогою нескладної системи умовних знаків. Виявляється, навіть найменший дотик голки викликає у них страшний біль – вдсятеро сильніший, ніж звичайний» [5].

Під час цих експериментів з'ясували, що введення міорелаксантів при збереженій свідомості залишає дуже важкі відчуття. Завдяки цьому сміливому експерименту практика проведення наркозу без наркотичних засобів під прикриттям міорелаксантів була засуджена і припинена [6].

У 1967 році Анатолія Івановича обирають завідувачем щойно створеної самостійної кафедри анестезіології-реаніматології Київського державного інституту



удосконалення лікарів, у 1968 році він отримує вчене звання професора. Кафедра А. І. Тріщинського, завдяки його ерудиції та наполегливості усього колективу, стала справжньою, як було заведено говорити на той час, «кузнем кадрів». Молоді лікарі уважно слухали та конспектували лекції Анатолія Івановича, передруковували та переплітали їх. Лекції А. І. Тріщинського передавали з рук в руки у вигляді самвидаву і зачитувалися до дірок [5].

З 1960 до 2003 рік А. І. Тріщинський – незмінний головний анестезіолог МОЗ України. На його плечі лягли всі організаційні складнощі створення анестезіологічної служби України. Паралельно проходить кропітка робота з організації Наукового товариства анестезіологів. Так, у 1960 році була створена секція лікарів-анестезіологів при Науковому товаристві хірургів м. Києва, а 1963 рік був ознаменований організацією самостійного Наукового Товариства анестезіологів м. Києва і Київської області.



Президент України Л.Д. Кучма вручає А.І.Тріщинському Державну премію України в галузі науки і техніки

У 1964 році з ініціативи А. І. Тріщинського на І конференції анестезіологів, що проходила 3–5 червня 1964 року у Сімферополі (пізніше її назвали Кримською конференцією), було створене наукове Товариство анестезіологів-реаніматологів УРСР – одне з перших у тодішньому Радянському Союзі. Анатолія Івановича Тріщинського було обрано першим Головою новоствореного наукового Товариства [7].

У 1966 році А. І. Тріщинський та співробітники майбутньої кафедри анестезіології-реаніматології КДІУЛ О. Я. Маловичко та А. Ю. Депутат брали активну участь в організації першого в Україні самостійного відділення реанімації, яке було відкрите 6 листопада 1966 року у багатопрофільній лікарні № 14 м. Києва (нині – Олександрівська міська клінічна лікарня). Саме це відділення, тривалий час залишаючись основою клінічною базою кафедри і виконуючи функції Республіканського реанімаційного центру, стало полігоном для випробування нових сміливих наукових ідей, справжньою «кузнею кадрів» для прогресуючої спеціальності [8].

Науковий доробок професора А. І. Тріщинського надзвичайно вагомий і цінний для вітчизняної медичної науки. Намагаючись коротко окреслити масштаб зробленого А. І. Тріщинським, вважаємо, що його докторська дисертація за глибоким досліджень, проведеним аналізом одержаних результатів продовжує залишатись дуже важливою і для сучасної кардіоанестезіології.

У 90-ті роки ХХ століття він оприлюднив нову концепцію надання допомоги у разі виникнення інсультів, які посіли провідне місце серед «національних вбивць» у багатьох країнах світу. Професор А. І. Тріщинський також вніс вагомий вклад у вивчення проблеми болю, травми, сепсису і порушень імунної системи в процесі анестезії та у критичних пацієнтів.

Завдяки його працям значно зменшилась летальність при низці гострих отруєнь. За його ініціативи

створений Центр лікування гострих отруєнь. Під його безпосереднім керівництвом виконані науково-дослідні роботи, присвячені екзогенним інтоксикаціям (1978–1983), епідуральному застосуванню наркотичних анальгетиків (1984–1985), гнійно-септичним станам (1986–1989), поєднаній спінальній анестезії (1988–1993), імунному статусу у реанімаційних хворих (1990–1995), а також науково-дослідні роботи, присвячені проблемам штучної гіпотермії, премедикації, внутрішньовенної анестезії, акупунктурної та електроакупунктурної аналгезії, комбінованої епідуральної та спінальної анестезії, черепно-мозкової травми, менінгоенцефалітів, гострої печінкової недостатності, правця, астматичного статусу, екстракорпоральних методів детоксикації; інтенсивній терапії сепсису, шоківих станів, панкреонекрозу, міастенії, лікування больових синдромів та ін.

Професор А. І. Тріщинський є автором та співавтором 14 монографій, 12 навчальних посібників, 9 винаходів і понад двох сотень наукових публікацій. Під керівництвом Анатолія Івановича Тріщинського захищено 14 докторських і 60 кандидатських дисертацій.

За роки своєї праці професор А. І. Тріщинський надавав консультації та брав участь у лікуванні тисяч тяжкохворих пацієнтів як в Україні, так і за її межами. Завдяки його лікарському таланту багато з таких хворих змогли знову відчувати радість життя.

У 1985 році А. І. Тріщинський брав участь у розробці доктрини післядипломної медичної освіти в СРСР, у 1986-1988 роках – у створенні Уніфікованих навчальних програм з анестезіології та реаніматології МОЗ СРСР. У 1986 році професор А. І. Тріщинський став ініціатором розробки професійно-посадових характеристик і вимог до лікарів-анестезіологів різних кваліфікаційних категорій.

А.І. Тріщинський зробив вагомий внесок у становлення і розвиток дитячої анестезіології в Україні. Ще у 1973 році на очолюваній ним кафедрі запровадили тематичні цикли, присвячені проблемі дитячої анестезіології та інтенсивної терапії, а однією з баз кафедри стала дитяча клінічна лікарня № 14 м. Києва (нині – НДСЛ «Охматдит» МОЗ України) [7]. У 1988 році у зв'язку з виділенням дитячої анестезіології в окремий фах рішенням МОЗ СРСР від кафедри анестезіології-реаніматології КДІУЛ була відокремлена і сформована кафедра дитячої анестезіології-реаніматології. А. І. Тріщинський взяв безпосередню участь в організації кафедри дитячої анестезіології в КДІУЛ, завідувачем якої став один з учнів Анатолія Івановича – професор Геннадій Іванович Белебез'єв [8].

У 1989 році за безпосередньої активної участі Анатолія Івановича Тріщинського на базі Київської клінічної лікарні № 3 був створений Республіканський центр інтенсивної терапії сепсису [8].

Важко переоцінити педагогічну діяльність професора А. І. Тріщинського. У 1991 році під його ке-



Відкриття пам'ятника на могилі А.І.Трищинського на Байковому цвинтарі м.Кисва

рівництвом були створені комп'ютерні програми для навчання і контролю знань лікарів-анестезіологів. У 1994 році розроблена і впроваджена у навчальний процес навчально-контролююча комп'ютерна програма «Діагностика та інтенсивна терапія невідкладних станів» для лікарів усіх фахів. У 1992 році за редакцією А. І. Трищинського виходить з друку збірка питань і тестових завдань «Анестезіологія і реаніматологія», у 1995 році – книга «Неотложная медицинская помощь», реферативна збірка «Токсикозы беременных», у 1996 році – реферативна збірка «Травма», у 1997 році – реферативна збірка «Сепсис», у 2004 році – «Руководство по интенсивной терапии», у 2008 році – «Руководство по анестезиологии».

Протягом багатьох років професор А. І. Трищинський був президентом Асоціації анестезіологів України, головним редактором створеного ним у 1997 році журналу «Біль, знеболювання та інтенсивна терапія». Під його керівництвом проведено п'ять з'їздів анестезіологів-реаніматологів України, три національних конгреси анестезіологів України, один Міжнародний кон-

грес анестезіологів соціалістичних країн, чотирнадцять розширених пленумів правління Асоціації анестезіологів України, багато науково-практичних конференцій.

Авторитет професора А. І. Трищинського визнаний і міжнародною медичною громадськістю, він був членом низки закордонних медичних товариств.

Заслуги професора А. І. Трищинського відзначенні урядовими нагородами: орденами «Трудового Червоного Прапора», «Дружби народів», «Ярослава Мудрого V ст.», медалями «В пам'ять 1500-річчя Києва», «Ветеран праці». Професор А. І. Трищинський – Лауреат Державної премії України у галузі науки і техніки та Лауреат премії імені О.В. Палладіна НАН України.

31 березня 2009 року великий Лікар, Вчений та Учитель професор Анатолій Іванович Трищинський закінчив свій земний шлях. Його девізом було – «Aliis inserviendo ipse consumo». І цей символ дуже точно характеризує анестезіологію – перспективну спеціальність, яка швидко і невпинно розвивається – науку та мистецтво, яким присвятив своє життя Батько української анестезіології – Анатолій Іванович Трищинський.

ПОСИЛАННЯ

1. In memory of Professor Anatoly Ivanovich Trishchynskyi. Pain, analgesia and intensive therapy. 2009;(2):3-4.
2. In memory of Anatoly Ivanovich Treshchinsky. Ukrainian Journal of Extreme Medicine named after H.O. Mozhaev. 2009;(2):5-6.
3. Halushka OA, editor. Calendar of sig-

nificant dates and events in anesthesiology and emergency medicine. Kyiv: O.Yu. Zaslavsky Publisher; 2022. 248 p.

4. Trishchynsky AI. is 80 years old. Ukrainian Journal of Extreme Medicine named after H.O. Mozhaev. 2003;(2):93.

5. Suslova V.V. Anesthesiology in faces. Sumy: ITD University book; 2010. p. 161-3.

6. Treshchinsky AI, Zamansky YAL, Tverskoi MN. From the history of domestic anesthesiology. Kyiv: Health; 1973. 164 p.

7. Treshchinsky AI, Suslov W. Some historical data on the development of modern anesthesiology in the Ukrainian SSR. In: Material 1-st International Symposium

on the history of modern anesthesia, 1982 May 5-8, Rotterdam. Rotterdam; 1982, p. 153.

8. Trishchynsky AI, Bondar MV, Grando OA, Shlapak IP. History of the Department of Anesthesiology and Intensive Care. Pain, analgesia and intensive care 1997;(1):2-8.

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

В огляді літератури об'єднано і систематизовано накопичену інформацію з проблеми анемічного синдрому при захворюваннях травного тракту (ТТ). Анемічний синдром – найчастіше позакишкове ускладнення у пацієнтів із захворюваннями ТТ, що може значно погіршувати якість життя. Залежно від поєднання патогенетичних механізмів виокремлюють залізодефіцитну анемію, анемію хронічного захворювання, В₁₂-дефіцитну і фолієводефіцитну анемію. Інші варіанти анемії зустрічаються рідко.

Для встановлення провідного фактора в розвитку анемії і визначення адекватної терапії необхідно проведення комплексного лабораторного обстеження. 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 привести 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 biodostupnіst, низький профіль безпеки і мінімальний негативний вплив на ТТ. Препарати еритропоєтину та інгібітори прозапальних цитокінів застосовують переважно для корекції анемії хронічного запалення. Останні добре себе зарекомендували при лікуванні пацієнтів з анемічним синдромом на фоні запальних процесів кишечника з важким перебігом. Проводяться різні клінічні дослідження, спрямовані на впровадження нових препаратів, що коректують анемію. Проте наразі досвід їх застосування практично відсутній.

Необхідно подальше обстеження пацієнтів із 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. Vydyborets, Yu. Yu. Derpak, O. V. Kucher, G. I. Moroz

In this review, we tried to combine and systematize the accumulated information on the problem of anemic syndrome in the pathologies of the gastrointestinal tract. Anemic syndrome is the most frequent extraintestinal complication in patients with gastrointestinal tract pathology, which can significantly impair the quality of life. Depending on the combination of pathogenetic mechanisms, the iron deficiency, anemia of chronic diseases, B₁₂-deficiency, and folate deficiency anemia are distinguished. Other types of anemia are less common.

It is necessary to conduct a comprehensive laboratory examination to reveal the leading factor in the development of anemia and select adequate therapy. Anemia is one of the most common complications in patients with inflammatory bowel disease. In clinical practice, the intravenous iron is frequently administered. However, this therapy can lead to excess iron and cause exacerbation of the disease.

Understanding the pathogenesis of anemia is important for the selection of therapy and minimizing the risk of complications. Parenteral forms of iron and vitamin preparations are more preferable for this category of patients due to their higher bioavailability, low safety profile, and minimal negative effect on the gastrointestinal tract. Erythropoietin preparations and inhibitors of proinflammatory cytokines are used mainly for the correction of anemia of chronic diseases. The latter showed themselves well in the treatment of patients with anemic syndrome on the background of severe inflammatory bowel diseases. Various clinical trials are being conducted to introduce new drugs to correct anemia. However, today, there is practically no experience of their application.

Further study of patients with gastroenterological pathology complicated by anemia is required to form a final conclusion on the effectiveness and appropriateness of the intravenous iron administration in these categories of patients.

Keywords: anemic syndrome, iron, iron deficiency anemia, gastrointestinal tract, inflammatory bowel disease, erythropoietin, hepcidin, intravenous iron.

Анемічний синдром у пацієнтів із захворюваннями травного тракту (ТТ) є одним із тих, з якими найчастіше зустрічаються 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 обтяження (анемічний синдром + захворювання, яке він ускладнює), що може обумовити погіршення перебігу останнього 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 відчують ознаки анемічного синдрому лише при зниженні рівня гемоглобіну менше 7 г/дл [20].

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), B_{12} -дефіцитної анемії чи фолієводефіцитної анемії [10, 19, 62].

Мета дослідження: узагальнення і систематизація сучасних даних щодо патогенетичних механізмів формування анемічного синдрому при захворюваннях ТТ; визначення діагностичного значення його основних клінічних проявів, їх практичне значення та застосування обґрунтованої медикаментозної корекції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено пошук у сучасних електронних і друкованих джерелах інформації, пошукових наукових базах з 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.

Під час дослідження було застосовано низку методів:

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

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

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 гастроудоденальної 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 у дорослого населення є хронічні крововтрати із ТТ та порушення всмоктування і засвоєння заліза [11, 35, 62].

Залізо є облігатним макроелементом, що 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^{2+}) або заокиснення (Fe^{3+}), дуже погано розчинне при фізіологічних значеннях рН, особливо в окисненій формі (Fe^{3+}). Живі організми мають багато протеїнів для перенесення заліза у біологічні рідини і його транспорту 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 еритропоєзу. Кишкова абсорбція заліза зрілими ентероцитами на верхівці дуоденальних ворсинок, яка компенсує втрати заліза в основному з екзофації клітин епітелію, становить близько 1–2 мг на добу. Тільки тонка регуляція абсорбції заліза кишечником робить 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 пов'язане з трансферином – протеїном, що синтезується і секретується печінкою. Трансферин має дві високоафінні залізов'язуючі ділянки, специфічні для (Fe^{3+}), 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 значно-

му руйнуванню клітин на ранніх етапах розвитку переважанню залізом тканин.

Інтерналізація комплексу залізо–трансферин потребує специфічних рецепторів мембран, які наявні на поверхні клітин багатьох типів. Рецептор трансферину (TfR) є димером, до складу якого входить дві ідентичні субодиниці з молекулярною масою 95 кДа, зв'язані за допомогою двох дисульфідних містків. Існують два різні гени, що кодуєть рецептор трансферину, – TFR1 і TFR2; експресія гена TFR2 дуже відрізняється від TFR1 і обмежена насамперед 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 ендцитозу. Після окиснення ендосоми залізо вивільняється з трансферину, окиснюючись до (Fe²⁺) імовірно за допомогою недавно ідентифікованої фериредуктази Stear3 і переміщується у цитозоль за допомогою ко-транспортеру (Fe²⁺) Nramp2/DMT1 і протонів [44].

Деякі ізоформ Nramp2/DMT1 утворювалися в результаті альтернативного сплайсингу або використання двох тканинносPECIFIC проторів [24]. Одна ізоформа переважно експресована на апікальній поверхні дуоденальних ентероцитів і є дуже специфічним шляхом для набуття цими клітинами (Fe²⁺). Інша ізоформа наявна практично в усіх тканинах і є ендосомальним транспортером заліза [61]. Було продемонстровано, що мутації DMT1 відповідають за гіпохромну мікроцитну анемію як у щурів Belgrade, так і у мишей mk. Цікаво, що три випадки гомозиготних мутацій DMT1, нещодавно описані у людини, були представлені тяжкою неонатальною гіпохромною мікроцитною анемією та переважанню залізом печінки [53].

Разом ці мутації DMT1 підкреслюють роль в еритропоезі шляху поглинання заліза, опосередкованого рецептором трансферину.

Тканинні макрофаги, що мають специфічну функцію 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, перебуває зв'язаним з гемоглобіном, фагоцитоз старіючих еритроцитів тканинними макрофагами забезпечує ефективну його утилізацію. Кількість заліза, яка щоденно утилізується макрофагами, становить близько 20–25 мг і є достатньою для забезпечення еритропоезу [2, 62]. Цей механізм відбувається переважно у макрофагах селезінки і кісткового мозку і меншою мірою – у клітинах Купфера.

Біохімічні зміни мембран еритроцитів у процесі старіння (екстерналізація фосфатидилсерину, перекисне окиснення мембранних ліпопротеїнів, втрата залишків сілової кислоти та формування неоантиге-

нів старіння) утворюють важливі сигнали макрофагам для виявлення ними еритроцитів, які повинні бути елімінованими. Після ініціальної стадії розпізнання шляхом взаємодії еритроцитів зі специфічними рецепторами, інтерналізації шляхом ендцитозу і дозрівання фагосоми (яка може включати набір ендоплазматичного ретикулу), стає можливим розпад еритроцитів на компоненти [8].

Під дією ферментативних комплексів, закріплених на мембрані ендоплазматичного ретикулу, що містять НАДФ-цитохром-С-редуктазу, гем-оксигеназу-1 і білівердин-редуктазу, внутрішньоклітинний катаболізм гему виробляє СО, залізо та білірубін. Залізо, вивільнене шляхом катаболізму старіючих еритроцитів, експортується назад у плазму або зберігається у макрофагах, зв'язаними з молекулою феритину. Вихід заліза з макрофагів перебуває під контролем феропортину – мембранного експортера (Fe²⁺). Цей протеїн, також названий IREG1 або MTP1, був клонований нещодавно [33].

Відповідно до поточної моделі феропортин має дев'ять або десять трансмембранних доменів та експресований насамперед у макрофагах печінки і селезінки, у дуоденальних ентероцитах і плаценті [62]. Умовна інактивація гена феропортину у мишей спричиняє ЗДА, зумовлену утриманням заліза макрофагами і дуоденальними ентероцитами, демонструючи, що феропортин імовірно єдиний експортер заліза з цих тканинах [12].

У людини нещодавно були описані деякі мутації феропортину при аутосомно-домінантній формі гемохроматозу (феропортинові захворювання) [49]. Цей розлад характеризується підвищеними рівнями феритину сироватки зазвичай з нормальним насиченням трансферину, відображаючи переважанню залізом переважно на рівні макрофагів печінки (клітини Купфера). Різні мутації феропортину впливають або на здатність протеїнів транспортувати залізо або на їхню здатність відповідати на системні сигнали, такі, як гепсидин [6, 13].

(Fe²⁺), транспортований у плазму феропортином, окиснюється церулоплазмінном – мідь-залежною фероксидазою плазми, що синтезується печінкою. Потім (Fe³⁺) зв'язується трансферинном. Інактивація гена церулоплазміну (Ср) 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 переважанню залізом, часто поєднане з цукровим діабетом, дегенерацією сітківки ока 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 у ентероциті, зв'язаною з феритинном. 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 мобілізованні заліза шляхом його окиснення з фері- у феро-форму. Вважають, що цей етап каталізує Dcytb – зв'язана з мембраною редуктаза із класу цитохромів b561, експресія якої сильно індуквана дефіцитом заліза. Проте мутантні миші з дефіцитом Dcytb не мають дефіциту заліза і не демонструють жодних порушень еритропоезу, наводячи на думку, що принаймні у мишей інші феріредуктазні ферменти або інші фактори можуть функціонувати в абсорбції харчового заліза [21]. Потім залізо у фері-формі (Fe^{2+}) транспортується через мембрану ентероцита раніше згадуваним Nrgp2/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 неорганічне 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 Nrgp2/DMT1 та експортується у плазму через феропортин, наявний на базолатеральній частині ентероцитів. Зв'язування заліза трансферином плазми потребує його попереднього окиснення у (Fe^{3+}) і ця стадія каталізується трансмембранним протеїном гепсистином.

Зазначений фермент на 50% гомологічний із церулоплазміном і належить до класу полімідвмісних оксидаз. Часткова делеція гена HEPH, присутнього на 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 низки ключових протеїнів метаболізму заліза, що беруть участь у транспорті, зберіганні та утилізації заліза координовано контролюється на посттранскрипційному рівні внутрішньоклітинним залізом. Таке регулювання залежить від взаємодії між білками цитоплазми, названими «залізорегулюючими білками» (iron regulatory proteins – IRPs), які діють як сенсори заліза, та «залізочутливими елементами» (iron responsive elements) IREs, які є надзвичайно за консервованим мотивом 30 нуклеотидів мРНК, що має структуру стовбурового циклу. Одиначні мотиви IRE, наявні у 5' некодованій ділянці мРНК, кодують H та L субодиниці феритину, феропортин і еритропоектичну форму синтази дельта-амінолевулінової 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 Nrgp2/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 утворен-

ню комплексу ініціювання трансляції і стабілізуючи мРНК TfR1 шляхом захисту від розщеплення ендонуклеазою. Функція IRE, виявлена у мРНК феропортину або Nrgp2/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, що називається «синдром спадкової гіперферитинемії та катаракти» (NHCS), обумовлений мутаціями IRE мРНК L-феритину [20, 62]. Зазначений аутосомно-домінантний синдром характеризується наявністю гіперферитинемії за відсутності інших ознак перевантаження залізом та раннім початком двобічної катаракти.}

Були описані декілька мутацій або часткових делецій структури IRE, що призвели до конститутивної експресії L-феритину за відсутності перевантаження залізом [23]. Катаракта була наслідком утворення кристалів феритину у зневодненому середовищі кристалика. Цей синдром є одним із рідкісних прикладів патофізіології трансляції, де захворювання спричинене шляхом збільшення ефективності трансляції мРНК. Він представляє диференціальний діагноз гемохроматозу, класично встановлений на основі гіперферитинемії.}

Не існує специфічного механізму, за допомогою якого організм може видалити надлишково адсорбоване залізо, і перевантаження 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 останнім часом досягнуто помітний прогрес завдяки недавньому відкриттю гепсидину – циркулюючого пептиду, який відіграє головну роль у гомеостазі заліза та виявленню генів, що відповідають за генетично обумовлені форми гемохроматозу (HFE, TfR2, HJV [20, 62].

У 2001 році гепсидин було виділено та очищено одночасно двома групами, які намагалися 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 відіграє дуже 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 перевантаження залізом тканин, особливо печінки, підшлункової залози і серця, з парадоксальним виснаженням запасів заліза у макрофагах [41]. Навпаки, гепсидин-трансгенні миші з надвисокою експресією гепсидину у процесі розвитку мали важку анемію при народженні і швидко помирали від мікроцитної гіпохромної анемії [42].

На сьогодні встановлено, що гепсидин знижує кількість циркулюючого заліза перешкоджаючи його виходу з клітин, особливо з ентероцитів і макрофагів. 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, індуквання гена трансгенного гепсидину або стимулювання гепсидину перфузією IL-6 [38, 55].

Синтез гепсидину відбувається переважно у печінці (звідси назва «*hep*» для гепатоцитів та «*idine*» для його протимікробної активності). Проте нові дослідження свідчать, що гепсидин також синтезується мієлоїдними клітинами у відповідь на бактеріальні патогени та активованими клітинами селезінки [31]. Ген гепсидину має малі розміри, складається з трьох екзонів, що кодують пре-про-пептид 84 АА, який включає у себе N-термінальний сигнальний пептид, про-регіон і C-термінальний зрілий пептид 25 АА, виділений з 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 сьогодні здатна виробляти антитіла проти гепсидину і визначати гепсидин у сечі, хоча недавно був описаний аналіз, заснований на мас-спектрометрії SELDI-ToF [62, 63]. Труднощі одержання антитіл проти гепсидину полягає у складності тривимірної структури пептиду. Як будь-який протимікробний пептид, гепсидин є пептидом, що багатий на цистеїн, з 8 із 25 залишків цистеїну, з'єднаними чотирма дисульфідними містками. Нещодавнє 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 спадкові 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) так, як і в первинній культурі гепатоцитів *in*

vitro [40]. Щодо цитокінів IL1 і TNF, то їх 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 його засвоєння, що при накопиченні може спричинити незворотні пошкодження тканин внаслідок утворення вільних радикалів. І навпаки, ДЗ призводить 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 (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, чий дисфункції призводять до гемохроматозу (окремо або разом), можуть робити свій внесок у 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) свідчать, 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 завантаження 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 з HFE-залежним НН, в якій перевантаженню залізом запобігає надекспресія гепсидину [63].

Гемоювелін належить до групи білків, що керують відштовхуванням молекул (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'язні з мембраною за допомогою якоря GPI і можуть також перебувати у розчинній формі. За аналогією з іншими членами класу було запропоновано, що гемоювелін регулює синтез гепсидину та взаємодіє з рецептором, який ще необхідно виявити. Розчинна форма може конкурувати з мембранною за зв'язування з рецептором, спричиняючи пригнічення синтезу гепсидину [30].

Нещодавно було виявлено, що гемоювелін взаємодіє з мембранним протеїном неогеніном, подібно до інших керуючих відштовхуванням молекул, а також діє як ко-рецептор протеїну кісткового морфогенезу для регулювання експресії гепсидину, імовірно шляхом внутрішньоклітинної сигналізації через Smad4. Роль білка HFE, неklasичної молекули I класу гітосумісності HLA, поки ще остаточно не з'ясована.

Експерименти з кокристалізації або коімунопреципітації продемонстрували, що білок HFE може взаємодіяти з 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. Патолофізіологічна модель НН, пов'язаного з WfFf, пропонує, що за відсутності функціонального HFE знижується кількість заліза, одержаного з крипт, які сприймають це як сигнал про дефіцит заліза і внаслідок цього 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 НН може бути наслідком як дефекту сигналізування у клітини крипт, так і дефекту активування гепсидину у відповідь на стан переважання залізом.

Наразі детально вивчено механізми виникнення ЗДА у пацієнтів із запальними захворюваннями ШКТ [4, 11, 18, 25, 66]. Водночас відомо, що поширеність, діагностика, лікування і профілактика ЗДА при інших захворюваннях ТТ – грижі стравохідного отвору діафрагми, целакії, паразитарних інфекціях, ерозивно-запальних захворюваннях, дивертикулах та ін. є поодинокими [57].

Наразі 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 їх діагностики ДЗ 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 ДЗ. Якщо характер анемії є невизначеним, дослідження рівня розчинного рецептора трансферину (soluble transferrin receptor – sTfR) і оцінку коефіцієнта sTfR/ферити можливо використати для диференційної діа-

гностики між ЗДА і АХЗ. Означений коефіцієнт підвищується тільки при ЗДА.

Згідно з європейськими клінічними рекомендаціями, при виявленні 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, безпечність ЛЗ мають першочергове значення при їх виборі для лікування. Водночас слід дотримуватися принципу – першочергово призначити ЛЗ із мінімумом побічних реакцій.

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

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

Ці групи препаратів заліза відрізняються за механізмами засвоєння, а тому їх призначення повинно проводитися 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 низка захворювань, наприклад ЗДА на стадії загострення, неспецифічний виразковий коліт тощо, є протипоказаннями для проведення пероральних препаратів заліза, слід призначити залізо парентерально [14, 20]. У разі необхідності, можна поєднувати парентеральні препарати заліза з комбінованими формами еритропоєтину [26].

Нормалізацію показників концентрації гемоглобіну і сироваткового феритину слід розглядати як критерії ефективності лікування ЗДА і захворювань, що супроводжуються ДЗ [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, що 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 підтверджено лабораторними обстеженнями.

ВИСНОВКИ

1. Анемія є синдромом, що найчастіше зустрічається у пацієнтів із захворюванням ТТ. 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 істотно змінилося. 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 відносно засвоєння і транспортування заліза.

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

4. Залізо є обтяжуючим фактором для деяких патологічних станів, таких, як анемія хронічних захворю-

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

5. Печінка виявилася центральним органом, 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 ще повинно 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 перевантаження залізом або, відповідно, анемії запалення.

Відомості про авторів

Горяїнова Надія Валеріївна – д-р мед. наук, ст. наук. співробітник, 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 State Institution «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, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 483-12-61. *E-mail: vydyborets57@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-0546-4325

Derpak Yurii Yu. – MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Therapy, Family Medicine, Hematology and Transfusiology, Shupyk 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, Hematology and Transfusiology, Shupyk 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, Hematology and Transfusiology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 937-28-93. *E-mail: mormich@i.ua*
ORCID: 0000-0003-4165-0176

ПОСИЛАННЯ

- 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.
- Beaumont C, Canonne-Hergaux F. Erythrophagocytose et recyclage du fer héminique 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.tracri.2005.04.017.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Desjardins M. ER-mediated phagocytosis: a new membrane for new functions. *Nat Rev Immunol*. 2003;3(4):280-91. doi: 10.1038/nri1053.
- Détivaud 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, Khalif IL, Stein J, Bokemeyer B, Chohey IV, Gutzwiller FS, Riopel L, Gasche C; FERG1 Study Group. FERG1, 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.
- Frazer DM, Anderson GJ. Iron imports. I. Intestinal iron absorption and its regulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005;289:G631-5.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Greer JP, Arber DA, Glader B, editors. *Wintrobe's clinical hematology* 13th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. 2278 p.
- Gunshin H, Starr CN, Direnzo 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Krause A, Neitz S, Mägert 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- McKie AT, Barlow DJ. The SLC40 basal-lateral iron transporter family (IREG1/ferroportin/MTP1). *Pflugers Arch*. 2004;447(5):801-6. doi: 10.1007/s00424-003-1102-3.
- Murawaska 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.
- Murray-Koble 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Ohgami RS, Campagna DR, Greer EL, Antiochos B, McDonald A, Chen J, et al. Identification of a ferrireductase required for efficient transferrin-dependent iron uptake in erythroid cells. *Nat Genet*. 2005;37(11):1264-9. doi: 10.1038/ng1658.
- 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, Pilozi 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 Iving 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. Pietrangolo 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. Popowych 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. Privitzerova 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, Halliday 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, Ryzewska 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 «Zalizodeficitna 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, feritin: physiological role as the central regulators of the exchange of iron in the body. *Science Review (Poland)*. 2019;10(27):8-15. doi: 10.31435/rsglobal_sr/30122019/6862.
64. Vidyborets 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. Zalizodefizitna anemia. Adapted nastanov, based on evidence. Kyiv: MHU; 2015. 77 p.

Стаття надійшла до редакції 24.01.2023. – Дата першого рішення 30.01.2023. – Стаття подана до друку 06.03.2023

Сучасні аспекти оцінки толерантності до фізичного навантаження у дітей з постковідним синдромом, пневмонією та ожирінням

Ю. В. Марушко¹, С. О. Крамарьов¹, О. В. Виговська¹, С. П. Кривоустов¹, М. В. Хайтович¹,
А. В. Чуриліна¹, Т. О. Крючко², А. О. Писарев¹

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

²Полтавський державний медичний університет

На сьогодні стан здоров'я дітей та підлітків, які перенесли гострі респіраторні інфекції або страждають на хронічні захворювання, є важливою та маловивченою проблемою. Перенесений COVID-19 та постковідний синдром, пневмонія – складні патологічні стани, що значно впливають на функціональні можливості організму та якість життя дитини. Не менший вплив на стан здоров'я чинить і ожиріння, яке також є важливою медико-соціальною проблемою. Метою дослідження було узагальнення даних літератури щодо значення проб з фізичним навантаженням у дітей із постковідним синдромом після перенесеної пневмонії різної етіології та ожирінням; аналіз сучасних аспектів для оцінки толерантності до фізичного навантаження.

Слід зазначити, що на сьогодні велика роль відводиться скринінговим програмам обстеження стану здоров'я дітей, які мають на меті попередження та вчасне виявлення патологічних змін. Одним із таких методів діагностики, що дає можливість визначити та комплексно проаналізувати функціональні можливості організму, є оцінка толерантності до фізичного навантаження. Діагностичне значення аналізу рівня толерантності полягає в оцінюванні впливу різних патологічних станів на здоров'я та якість життя дитини. Отримані результати можуть бути використані для розроблення реабілітаційних заходів, спрямованих на ліквідацію симптомів перенесених гострих захворювань, покращення якості життя.

Для оцінки толерантності до фізичного навантаження використовують проби з дозованим фізичним навантаженням. «Золотим стандартом» методики є серцево-легеневе тестування з фізичним навантаженням. Однак світові настанови оцінки толерантності включають також використання інших видів проб зокрема офісних та польових тестів. «Золотим стандартом» оцінки толерантності є визначення максимального споживання кисню (VO_{2max}), що характеризує максимальну кількість кисню, яка поглинається та використовується організмом під час інтенсивних фізичних навантажень із залученням значної можливої частини м'язів. Також під час виконання навантажувальних проб проводиться моніторинг частоти серцевих скорочень, артеріального тиску, запис електрокардіограми, що створює значні можливості діагностичного пошуку для лікаря-педіатра.

Ключові слова: COVID-19, пост-COVID-19, пневмонія, ожиріння, толерантність до фізичного навантаження, якість життя, лабораторно-інструментальна діагностика, стан серцево-судинної системи.

Modern aspects of exercise tolerance assessment in children with post-covid syndrome, pneumonia, and obesity

Yu. V. Marushko, S. O. Kramarov, O. V. Vygovska, S. P. Kryvopustov, M. V. Khaitovych,
A. V. Churylina, T. O. Kryuchko, A. O. Pysariev

An important and understudied problem is the state of health of children and adolescents who have experienced acute respiratory diseases or suffer from chronic diseases. Suffering from COVID-19 and post-COVID-19 syndrome, pneumonia are complex pathological conditions that significantly affect the functional capabilities of the child's body and quality of life. Obesity, which is also an important medical and social problem, has no less impact on health.

The purpose of the work is to summarize the data from the literature about the value of exercise tests in children with post-covid syndrome, after pneumonia of various etiologies, and obesity; modern aspects for assessing exercise tolerance.

It is worth noting that nowadays screening programs for examining the health of children, aimed at prevention and early detection of pathological changes, play an important role. One of these methods of diagnosis, which makes it possible to determine and comprehensively analyze the body's functional capabilities, is the assessment of exercise tolerance. The diagnostic value of analyzing the tolerance level lies in assessing the impact of various pathological conditions on the child's health, and quality of life. The obtained results can be used to develop rehabilitation measures to eliminate the symptoms of acute diseases and improve the quality of life.

Tests with dosed physical exertion are used to assess exercise tolerance. The «gold standard» of the technique is cardiopulmonary exercise testing. However, world tolerance assessment guidelines include the use of other types of tests, such as office and field tests. The «gold standard» for assessing tolerance is the determination of the maximum oxygen consumption (VO_{2max}), which characterizes the maximum amount of oxygen that is absorbed and used by the body during intense physical exertion involving a large possible part of the muscles. Also, during exercise tests, heart rate, blood pressure, and electrocardiogram recording are monitored, which creates significant diagnostic search opportunities for the pediatrician.

Keywords: COVID-19, post-COVID-19, pneumonia, obesity, exercise tolerance, quality of life, laboratory-instrumental diagnostics, state of the cardiovascular system.

Реалії життя українців є непростими умовами для повноцінного росту і розвитку наших дітей – майбутнього української нації; саме збереження життя та здоров'я дітей є одним із найголовніших завдань галузі охорони здоров'я. Відомим є той факт, що більшість захворювань у дорослому віці родом із дитинства, і саме тому діти є особливо вразливими до різних патологічних станів, які дуже часто можуть призводити до розвитку віддалених та довгострокових наслідків [1].

Сучасними тенденціями розвитку європейської педіатрії є стандартизація медичної допомоги дітям на закладах доказової та персоналізованої медицини, заходи щодо запобігання інфекційних та неінфекційних хвороб, стримування антибіотикорезистентності, впровадження інновацій у педіатричну практику. Також значна роль відводиться профілактичній медицині та скринінговим програмам обстеження стану здоров'я дітей, які мають на меті попередження та вчасне виявлення патологічних змін [1].

Одним із методів клінічної діагностики стану здоров'я людини, що дає можливість визначити та комплексно проаналізувати ступінь функціональних і адаптаційних можливостей організму, зокрема серцево-судинної та дихальної систем, є оцінка толерантності до фізичного навантаження (ТФН). Діагностична цінність оцінки ТФН полягає в тому, що за її допомогою можна проаналізувати вплив різноманітних патогенетичних чинників захворювань на постморбідний стан здоров'я, якість життя дитини чи підлітка [2].

Метою дослідження було узагальнення даних літератури щодо сучасних аспектів для оцінки толерантності до фізичного навантаження значення проб з фізичним навантаженням у дітей з постковідним синдромом після перенесеної пневмонії різної етіології та ожирінням.

Аналіз структури поширеності патології дітей віком 0–17 років продемонстрував, що за останні більше ніж 20 років найчисленнішою групою захворювань стабільно залишаються хвороби органів дихання, переважно за рахунок гострих респіраторних захворювань та пневмоній із максимумом виявлення їх у дітей віком від 0 до 6 років [1].

Особливо це актуально в контексті пандемії COVID-19, що триває і досі. Статистичні дані свідчать, що в Україні з початку пандемії SARS Cov-2 виявлено більше 5 млн заражень, серед яких на долю вікової категорії від народження до 17 років припадає 7%. І хоча смертність серед дітей невелика, проте ця інфекція небезпечна своїми наслідками, вивчення яких зараз активно проводиться в різних країнах світу [3].

Незважаючи на те, що переважна більшість дітей не відчують жодних змін свого стану після гострого епізоду COVID-19, у певних оглядах та дослідженнях повідомлялося, що деякі діти не можуть відновити своє колишнє здоров'я після COVID-19, оскільки мають довготривалі симптоми, такі, як надмірна втома, постійний кашель, розлади концентрації уваги та втрата пам'яті, зміна смаку та/або нюху. Наукове співтовариство називає цю групу постійних симптомів «стан пост-COVID-19» [4].

Згідно з рекомендаціями NICE, постковідний синдром (post-COVID-19 syndrome) – це скарги та симптоми, які розвиваються під час або після COVID-19 і тривають довше 12 тиж і не є результатом іншого діагнозу. Найчастіше постковідний стан проявляється групами симптомів, які співпадають, можуть змінюватися з часом і здійснювати вплив на будь-яку систему організму [5].

Огляд мета-аналізу 2022 року, який вивчав структуру long-COVID у дітей, продемонстрував, що найбільш поширеними клінічними проявами були зміни настрою, наприклад, смуток, напруження, гнів, депресія та тривога (16,50%), втома (9,66%) та розлади сну, зокрема, безсоння, гіперсомнія та погана якість сну (8,42%). Спостерігали також інші симптоми, а саме: головний біль (7,84%), задишка (7,62%), виділення мокротиння або закладеність носа (7,53%), когнітивні розлади, наприклад, зниження концентрації уваги, труднощі з навчанням, сплутаність свідомості, погіршення або втрата пам'яті (6,27%), відсутність апетиту (6,07%), утруднене виконання фізичного навантаження (5,73%) та зміна нюху, наприклад, гіпосмія, аносмія, гіперсомнія, паросмія та фантомний запах (5,60%). Усі інші симптоми становили менше 5% поширеності.

Також було встановлено, що порівняно з контрольною групою діти, інфіковані SARS-CoV-2, мали вищий ризик стійкої задишки (ВШ 2,69; 95% ДІ: 2,30–3,14), аносмії/агевзії (ВШ 10,68; 95% ДІ: 2,48–46,03) та/або лихоманки (ВШ 2,23; 95% ДІ: 1,22–4,07) [6].

Слід відзначити, що багато симптомів, пов'язаних із перенесеним COVID-19, такі, як зміни настрою, відчуття втоми, розлади сну, зниження концентрації уваги, сплутаність свідомості, втрата пам'яті, проблеми з рівновагою, непереносимість фізичних навантажень, гіпергідроз, затуманення зору, дисрегуляція температури тіла, дисфункція серця, варіабельність ритму та серцебиття, закрп або діарея та дисфагія зазвичай присутні при дизавтономії. Дизавтономія – це дисфункція симпатичної та/або парасимпатичної вегетативної нервової системи [7]. Однак залишається незрозумілим, чи може дизавтономія бути прямим результатом дії інфекції SARS-CoV-2 чи це результат імуноопосередкованих процесів, таких як гіперпродукція цитокінів, відомих медіаторів запальної відповіді [8].

Сукупність симптомів та тривалість персистенції пост-COVID-19 може відрізнятися у різних пацієнтів, коливаючись у частоті та тяжкості. Факторами ризику розвитку тривалих і виражених постковідних наслідків є жіноча стать, тяжкий перебіг COVID-19, надмірна маса тіла, ожиріння, наявність алергічних захворювань та інших тривалих супутніх захворювань [9]. Захисними факторами, що приводять до більш легкого перебігу та коротшої тривалості COVID-19, а також, можливо, меншого впливу перенесеного COVID-19 у дітей, є відсутність супутніх захворювань, сильні вроджені імунні відповіді, знижена експресія рецепторів ангіотензинперетворюючого фермента (АПФ-2) і активна функція тимуса, які сприяють збільшенню присутності та зменшенню виснаження Т-клітин. Додаткові фактори захисту включають вакцинальний статус, харчування, стан мікробіому кишечника [10].

Поширеність симптомів залежить від того, скільки часу пройшло після гострого захворювання на COVID-19. Час спостереження та виявлення постковідних наслідків у дітей, описаний у метааналізі 2022 року, коливався від 1 до 13 міс. Незважаючи на те, що більшість симптомів з часом зникають, дослідження, які проводилися у дорослих, продемонстрували, що деякі симптоми можуть зберігатися через рік і більше після епізоду COVID-19. Важливо розуміти, які саме симптоми фіксують у певні періоди, наприклад через 6 міс, 12 міс, 2 роки [11].

Також з огляду літератури відомо, що перенесений COVID-19 впливає на рівень ТФН. У 2021 році було проведено одноцентрове ретроспективне дослідження «випадок–контроль» з метою порівняння показників максимального $\dot{V}O_2$ і $\dot{V}O_2$ на анаеробному порозі між досліджуваними групами до та після COVID-19. Максимальний $\dot{V}O_2$ у групі після COVID-19 був значно нижчим, ніж у групі до COVID-19 (39,1 мл/кг за 1 хв проти 44,7 мл/кг за 1 хв; $p=0,031$). Показник $\dot{V}O_2$ на анаеробному порозі становив 24,6 мл/кг за 1 хв у пацієнтів до COVID-19 і 21,5 мл/кг за 1 хв після COVID-19 ($p=0,082$). Відсоток прогнозованого $\dot{V}O_2$ був значно нижчим у когорті пост-COVID (94,6% проти 105%; $p=0,042$) [12].

Отже, актуальним є питання вивчення впливу перенесеного COVID-19 на стан здоров'я дітей, враховуючи можливий розвиток довгострокових наслідків. Зміни функціонального стану дихальної, серцево-судинної, нервової систем після COVID-19 можуть призводити до розвитку різноманітних захворювань у подальшому.

Як зазначалося вище, ступінь прояву постковідного стану у дітей залежить від тяжкості гострого епізоду COVID-19, особливо якщо дитині було встановлено діагноз пневмонії. Вірус SARS-CoV-2 постійно мутує і відповідно спричинює все більш важкі за перебігом пневмонії [13].

Отже, на сьогодні пневмонія є актуальною проблемою практичної педіатрії, оскільки може супроводжуватися тяжкими ускладненнями і мати небезпечні для життя наслідки. Це захворювання рік за роком змінюється, переважно за рахунок етіологічної структури та пов'язаних з нею особливостей перебігу. Також пневмонії є захворюваннями, що можуть мати тривалий перебіг з наступним довгим відновним періодом, що обумовлює актуальність вивчення стану здоров'я дітей після пневмоній [14].

У 2021 році було проведено дослідження, в ході якого виявлено віддалені наслідки некротизуючої пневмонії у дітей. Зокрема через кілька років після епізоду пневмонії у пацієнтів спостерігалось помірне порушення функції легень. Було рекомендовано спостерігати за цими пацієнтами через можливі порушення функції легень у дорослому віці [15].

У 2023 році було проведено дослідження за участі 41 пацієнта, які перенесли пневмонію, асоційовану з COVID-19, серед яких було 3 пацієнта з тяжким перебігом захворювання. Діти були обстежені через 3 міс після одужання. Виявлено, що стійкі симптоми спостерігалися у 7 (17,1%) дітей. Найпоширенішими були зниження толерантності до фізичного навантаження (57,1%), задишка (42,9%) та кашель (42,9%) [16].

Безумовно, ступінь вираженості впливу пневмонії на стан здоров'я дитини пов'язаний з рівнем тяжкості самої пневмонії, що залежить від безлічі факторів, зокрема від рівня фізичного розвитку [17]. З огляду літератури відомо, що діти з надмірною масою тіла, хворі на пневмонію, входять до групи ризику щодо більш тривалого перебігу захворювання. Це обумовлено наявною коморбідністю пневмонії та ожиріння [18].

Дитяче ожиріння стало глобальною пандемією в розвинених країнах світу, що привело до збільшення частоти безлічі захворювань. Причини ожиріння в дитячому та підлітковому віці є складними та багатограними, що ставить перед дослідниками та клініцистами численні питання щодо його запобігання. Медичними ускладненнями,

спровокованими ожирінням, є гіпертонія, неалкогольна жирова дистрофія печінки, атеросклероз, ішемічна хвороба серця, депресія та інші. Прихований перебіг початку цих захворювань є надзвичайно небезпечним. Саме тому важливим є впровадження напрямів досліджень з акцентом на вчасне виявлення серцево-судинної патології асоційованої з надмірною масою тіла [19].

Визначення рівня ТФН у 155 дітей з надмірною масою тіла/ожирінням (середній ІМТ – $26,2 \pm 4,1$ кг/м²) продемонструвало, що лише у 28% дітей рівень толерантності був добрим, у 58% – задовільним, у 14% – низьким [20].

Це підтверджується і в інших наукових працях, де вказано, що діти з ожирінням мали гіршу переносимість фізичних навантажень та відповідно нижчий рівень ТФН [21, 22].

Отже, різні соматичні захворювання, що визначаються у дітей та підлітків, безумовно чинять згубний вплив на функціональні можливості організму, погіршують стан здоров'я та якість життя. Для оцінювання подібних змін слід проводити визначення толерантності до фізичного навантаження (ТФН) [23].

ТФН – це важлива характеристика сумарних фізіологічних можливостей організму, що відображає ступінь фізичної тренуваності пацієнта та його здатність переносити нав'язане фізичне навантаження. Оцінюючи рівень ТФН, можна сформулювати висновки про функціональну здатність серцево-судинної та дихальної систем. Це пояснюється тим, що фізичні вправи вимагають взаємодії фізіологічних механізмів, які дозволяють серцево-судинній і дихальній системам задовольняти енергетичні потреби м'язів, які скорочуються під час навантаження. Враховуючи, що обидві системи під час тренування піддаються навантаженню, їх здатність адекватно реагувати на цей стрес є мірою їх фізіологічної компетентності [24].

«Золотим стандартом» оцінки ТФН є визначення максимального споживання кисню ($\dot{V}O_{2max}$). Це показник, що характеризує рівень поглинання кисню, досягнуте під час максимальної інтенсивності фізичних вправ, і який не може більше підвищуватись, незважаючи на подальше нарастання робочого навантаження, таким чином визначаючи робочі «межі» серцево-судинної та дихальної систем, пік їх функціональних можливостей [25].

Сучасні настанови щодо визначення ТФН рекомендують для оцінювання цього показника використовувати різні варіації проб з дозованим фізичним навантаженням, так звані навантажувальні тести [26].

Протипоказаннями до проведення навантажувальних тестів є серцева недостатність Іб і ІІІ ступеня, обструкція вихідного тракту лівого шлуночка (гіпертрофічна кардіоміопатія, стеноз аорти), активні запальні процеси в серці (міокардит, перикардит), тахіотлива аритмія, напади пароксизмальної шлуночкової тахікардії і фібриляції шлуночків в анамнезі із синкопе або без них, повна атріовентрикулярна блокада, аневризма, артеріальна гіпертензія (АТ більше 180/100 мм рт. ст. для дітей віком старше 11 років, АТ більше 160/80 мм рт. ст. (для дітей молодших 11 років), лихоманка та реконвалесценція протягом 1 міс після гострих і загострення хронічних інфекційних захворювань [27].

Для оцінювання ТФН «золотим стандартом» є серцево-легенева проба/тестування з фізичним навантаженням (СЛПН), що рекомендовано Радою серцево-судинних захворювань молоді, Комітетом з атеросклерозу, гіпертонії

Таблиця 1

Нормативні показники VO_{2max} (мл/кг за 1 хв) у дітей віком 13–19 років залежно від статі

Оцінювання	Хлопчики	Дівчатка
Низький	<35,0	<25,0
Нижче посереднього	35,0–38,3	25,0–30,9
Посередній	38,4–45,1	31,0–34,9
Добрий	45,2–50,9	35,0–38,9
Відмінний	51,0–55,9	39,0–41,9
Найкращий	>55,9	>41,9

та ожиріння у молодих людей Американської асоціації серця (АНА) як спосіб визначення стану здоров'я, який має на меті оцінити продуктивність фізичних вправ і механізмів, що обмежують фізичні можливості окремої дитини або підлітка [28].

СЛПН – це виконання фізичного навантаження на тредмлі (біговій доріжці) або велоергометрі. Під час проби пацієнт дихає через спеціальну маску, під'єднану до газоаналізаторного обладнання, яке проводить аналіз видихуваної суміші газів з визначенням VO_{2max} , VCO_{2max} . Максимальне споживання кисню, зафіксоване таким чином, має назву « VO_{2max} , виміряний прямим методом». Також під час виконання фізичного навантаження проводиться моніторинг частоти серцевих скорочень (ЧСС), артеріального тиску (АТ); рівень насичення киснем крові, записується електрокардіограма (ЕКГ). Це дозволяє не лише визначити реакцію серцево-судинної системи на фізичне навантаження, ступінь ТФН а й виявити порушення ритму серця, пов'язані з фізичною активністю [28].

СЛПН є методом обстеження, що входить до переліку діагностичних заходів, рекомендованих Європейським респіраторним товариством/ Американським торакальним товариством для пацієнтів, які перенесли гострий епізод COVID-19 [29].

Стандартна методика оцінки ТФН характеризується найвищою достовірністю отриманих результатів та їх найбільшою діагностичною цінністю. Проте високі експлуатаційні витрати та обов'язковість об'ємного, вартісного обладнання, зокрема газоаналізаторного, встановило певні обмеження щодо використання СЛПН [30].

У зв'язку з цим у 2020 році була опублікована наукова рекомендація Американської асоціації серця (АНА) «Кардіореспіраторний фітнес у молоді: важливий маркер здоров'я (Cardiorespiratory Fitness in Youth: An Important Marker of Health)», де зазначалась можливість та доцільність застосування інших видів навантажувальних тестів без аналізу видихуваної суміші газів, але з визначенням VO_{2max} , виміряного непрямим методом [31]. Водночас висновки низки досліджень встановили і підтвердили, що значення VO_{2max} , виміряного непрямим методом, корелює з показниками VO_{2max} , отриманого прямим методом, що свідчить про рівнозначність обох показників для оцінки стану ТФН [32, 33].

Використовують майже 20 видів тестів з непрямим визначенням VO_{2max} , які розподіляються на дві основні групи:

- 1) польові тести (Field-Based Tests) – тест «12-хвилинний біг» та човниковий біг на 20 м;
 - 2) офісні тести (Office-Based Tests) [31].
- Офісні тести розподіляють на дві підгрупи:
- без використання тренажерів (альтернативні проби – тест «6-хвилинної ходьби», степ-тест),
 - з використанням велоергометра (протокол Астранда-Римінга, максимальний велосипедний тест Storer, тест субмаксимального циклу YMCA, Milfit-тест, PWC 170) чи бігової доріжки (одноступінчастий тест ходьби на біговій доріжці) [31].

Під час виконання цих видів навантажувальних проб визначення максимального споживання кисню (VO_{2max}) можливе або за допомогою математичних формул залежно від протоколу виконання проби з фізичним навантаженням, або апаратним методом [34]. Останній варіант

можливий, якщо лабораторне обладнання (велоергометр, бігова доріжка), що використовується для оцінки ТФН, має функцію вимірювання VO_{2max} на підставі фіксації гемодинамічних показників, таких як ЧСС, АТ на початку та в ході виконання проби [31].

Як зазначалося вище, інформативність та діагностична цінність зазначених методів визначення ТФН залежить від можливості постійного моніторингу за ЧСС, АТ, змінами на ЕКГ, фіксації рівня насичення крові киснем, визначення максимального VO_{2max} , отриманого прямим і непрямим методом [28].

Максимальне споживання кисню (VO_{2max}) дає можливість оцінити ТФН і загальну фізичну форму людини (табл. 1) [35].

Приріст ЧСС дає змогу оцінити рівень тренуваності ССС пацієнта. Швидке досягнення ЧСС до 150–170 уд. за 1 хв є однією з ознак низького рівня ТФН. Надмірно виражена тахікардія може свідчити про тяжке органічне ураження серця (дилатаційна кардіоміопатія, постміокардіотичний кардіосклероз), а брадикардія під час виконання фізичного навантаження або відсутність адекватного приросту ЧСС можуть бути пов'язані із синдромом слабкості синусового вузла (СССВ), вживанням бета-блокаторів, високим рівнем фізичної тренуваності [27].

Запис ЕКГ під час проведення навантажувальних тестів дає можливість провести точну оцінку ЧСС на піку фізичного навантаження, діагностику та оцінку аритмії, оцінку аномалій провідності, зміни інтервалу QT, сегмента ST і зубця T, що відповідають критеріям ішемії міокарда [28].

Таблиця 2

Типи реакцій АТ на фізичне навантаження

Тип реакції	Характеристика
Нормотонічна	Поступове збільшення АТ у відповідь на фізичне навантаження і поступове повернення до вихідних значень на 3–5-й хвилині відпочинку. Приріст САТ – 70–75 мм рт.ст., ДАТ знижується або не змінюється
Гіпотонічна	Зниження ДАТ більше ніж на 30 мм рт.ст., приріст САТ – менше 60 мм рт.ст.
Гіпертонічна	Ізольоване підвищення САТ більше 160–180 мм рт.ст., або підвищення і САТ, і ДАТ більше 160–180/80–100 мм рт.ст.;
Дистонічна	Велика різниця між САТ і ДАТ (пульсовий тиск), приріст САТ до 220–230 мм рт.ст. і значне зниження ДАТ нижче 40 мм рт.ст.

Ще однією важливою характеристикою оцінювання роботи ССС при фізичному навантаженні є зміна АТ, яка включає різні види реакцій (табл. 2) [27].

Оцінювання рівня насичення киснем крові проводиться з метою визначення розвитку гіпоксемії під час фізичного навантаження. Рівень сатурації менше 90% вважається патологічною реакцією на виконання проби і є показанням до миттєвого припинення тестування [28].

ВИСНОВКИ

Важливою та маловивченою проблемою є стан здоров'я дітей та підлітків, які перенесли гострі респіраторні інфекції або страждають на хронічні захворювання. Перенесений COVID-19 та постковідний синдром і пневмонії є складними патологічними станами, що значно

впливають на функціональний стан організму дитини. Не менший вплив на стан здоров'я дитини чинить і ожиріння, яке також є важливою медико-соціальною проблемою.

Для оцінювання віддалених та довгострокових наслідків соматичної патології доцільно проводити визначення ТФН. «Золотим стандартом» оцінки ТФН – є серцево-легеневе тестування з фізичним навантаженням та визначенням прямого VO_{2max} . Проте можливе використання й інших, більш доступних методик з вимірюванням непрямого VO_{2max} , що описано у статті. Під час виконання проб з фізичним навантаженням доцільно проводити моніторинг частоти серцевих скорочень, артеріального тиску, запис електрокардіограми, інтерпретація результатів яких створює значні можливості діагностичного пошуку для лікаря-педіатра.

Відомості про авторів

Марушко Юрій Володимирович – д-р мед. наук, професор, завідувач, кафедра педіатрії післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: iurii.marushko@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-8066-9369

Крамарьов Сергій Олександрович – д-р мед. наук, професор, завідувач, кафедра дитячих інфекційних хвороб, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, м. Київ. *E-mail: skramarev@ukr.net*
ORCID: 0000-0003-2919-6644

Виговська Оксана Валентинівна – д-р мед. наук, професор, кафедра дитячих інфекційних хвороб, декан, медичний факультету № 3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: ovvigovskaya@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-1978-9817

Кривоустов Сергій Петрович – д-р мед. наук, професор, кафедра педіатрії № 2, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: sergii.kryvopustov@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-8561-0710

Хайтович Микола Валентинович – д-р мед. наук, професор, завідувач, кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: nik3061@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-6412-3243

Чуриліна Аліна Василівна – д-р мед. наук, професор, кафедра педіатрії № 4, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: alina7887k@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-3130-2178

Крючко Тетяна Олександрівна – д-р мед. наук, професор, завідувач, кафедра педіатрії № 2, Полтавський державний медичний університет. *E-mail: drkryuchko@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-5034-4181

Писарев Андрій Олександрович – д-р мед. наук, професор, кафедра педіатрії післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: andypysariev@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-9978-8031

Information about authors

Marushko Yuri V. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics of postgraduate education, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: iurii.marushko@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-8066-9369

Kramarov Sergiy O. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: skramarev@ukr.net*
ORCID: 0000-0003-2919-6644

Vygovska Oksana V. – MD, PhD, Professor of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Dean of the medical faculty №3, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: ovvigovskaya@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-1978-9817

Kryvopustov Sergii P. – MD, PhD, Professor of the Department of pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: sergii.kryvopustov@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-8561-0710

Khaitovych Mykola V. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: nik3061@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-6412-3243

Churylina Alina V. – MD, PhD, Professor of the Department of Pediatrics №4, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: alina7887k@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-3130-2178

Kryuchko Tetyana O. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics 2, Poltava State Medical University, Poltava. *E-mail: drkryuchko@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-5034-4181

Pysariev Andrii O. – MD, PhD, Professor of the Department of Pediatrics of postgraduate education, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: andypysariev@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-9978-8031

ПОСИЛАННЯ

1. Antipkin YG, Volosovets OP, Maidannik VG, Berezenko VS, Moiseenko RO, Vygovska OV, et al. Status of child population health – the future of the country (part 1). Childs Health. 2018;13(1):1-11. doi: 10.22141/2224-0551.13.1.2018.127059.
2. Shevchenko N, Holovko T, Aghogh A, Margret M, Bernard O-F. Level of the exercise tolerance in healthy adolescents. Actual Probl Mod Med. 2021;(7):82-8. doi: 10.26565/2617-409x-2021-7-09.
3. Center of Public Health of Ukraine. COVID-19 [Internet]. Available from: <https://covid19.phc.org.ua/>.
4. Izquierdo-Pujol J, Moron-Lopez S, Dalmau J, Gonzalez-Aumatell A, Carreras-Abad C, Mendez M, et al. Post COVID-19 Condition in Children and Adolescents: An Emerging Problem. Front Pediatr. 2022;10:894204. doi: 10.3389/fped.2022.894204.
5. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567261/>.
6. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Ayuzo Del Valle NC, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, et al. Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses. Sci Rep. 2022;12(1):9950. doi: 10.1038/s41598-022-13495-5.
7. Dotan A, David P, Arnheim D, Shoenfeld Y. The autonomic aspects of the post-COVID19 syndrome. Autoimmun Rev. 2022;21(5):103071. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103071.
8. Caronna E, Pozzo-Rosich P. Headache during COVID-19: Lessons for all, implications for the International Classification of Headache Disorders. Headache. 2021;61(2):385-6. doi: 10.1111/head.14059.
9. Sharif K, Wataf A, Bragazzi NL, Lichtbroun M, Martini M, Perricone C, et al. On chronic fatigue syndrome and nosological categories. Clin Rheumatol. 2018;37(5):1161-70. doi: 10.1007/s10067-018-4009-2.
10. Molteni E, Sudre CH, Canas LS, Bhopal SS, Hughes RC, Antonelli M, et al. Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2. Lancet Child Adolesc Health. 2021;5(10):708-18. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00198-X.
11. Fumagalli C, Zocchi C, Tasseti L, Silveri MV, Amato C, Livi L, et al. Factors associated with persistence of symptoms 1 year after COVID-19: A longitudinal, prospective phone-based interview follow-up cohort study. Eur J Intern Med. 2022;97:36-41. doi: 10.1016/j.ejim.2021.11.018.
12. Dayton JD, Ford K, Carroll SJ, Flynn PA, Kourtidou S, Holzer RJ. The Deconditioning Effect of the COVID-19 Pandemic on Unaffected Healthy Children. Pediatr Cardiol. 2021;42(3):554-9. doi: 10.1007/s00246-020-02513-w.
13. Foust AM, McAdam AJ, Chu WC, Garcia-Peña P, Phillips GS, Plut D, et al. Practical guide for pediatric pulmonologists on imaging management of pediatric patients with COVID-19. Pediatr Pulmonol. 2020;55(9):2213-24. doi: 10.1002/ppul.24870.
14. Dean P, Florin TA. Factors Associated With Pneumonia Severity in Children: A Systematic Review. J Pediatric Infect Dis Soc. 2018;7(4):323-34. doi: 10.1093/jpids/piy046.
15. Bover-Bauza C, Osona B, Gil JA, Peña-Zarza JA, Figuerola J. Long-term outcomes of necrotizing pneumonia. An Pediatr (Engl Ed). 2021;95(5):298-306. doi: 10.1016/j.anpede.2020.10.002.
16. Boguslawski S, Strzelak A, Gajko K, Peradzyska J, Popielska J, Marczyńska M, et al. The outcomes of COVID-19 pneumonia in children-clinical, radiographic, and pulmonary function assessment. Pediatr Pulmonol. 2023;58(4):1042-50. doi: 10.1002/ppul.26291.
17. Florin TA, Ambroggio L, Brokamp C, Zhang Y, Rattan M, Crotty E, et al. Biomarkers and Disease Severity in Children With Community-Acquired Pneumonia. Pediatrics. 2020;145(6):e20193728. doi: 10.1542/peds.2019-3728.
18. Frolova TV, Borodina OS, Tereshchenkova II, Stenkova NF, Sinyayeva IR. The course of non-hospital uncomplicated pneumonia in children with different levels of physical development. Health Care Children Adolescents. 2019;1:88-91.
19. Smith JD, Fu E, Kobayashi MA. Prevention and Management of Childhood Obesity and Its Psychological and Health Comorbidities. Annu Rev Clin Psychol. 2020;16:351-78. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-100219-060201.
20. Gupta P, Kumar B, Banothu KK, Jain V. Assessment of Cardiorespiratory Fitness in 8-to-15-Year-Old Children with Overweight/Obesity by Three-Minute Step Test: Association with Degree of Obesity, Blood Pressure, and Insulin Resistance. Indian J Pediatr. 2022. doi: 10.1007/s12098-022-04311-z.
21. Cooper DM, Leu SY, Taylor-Lucas C, Lu K, Galassetti P, Radom-Aizik S. Cardiopulmonary Exercise Testing in Children and Adolescents with High Body Mass Index. Pediatr Exerc Sci. 2016;28(1):98-108. doi: 10.1123/pes.2015-0107.
22. Kalski L, Wannack M, Wiegand S, Wolfarth B. Comparison of two methods of cardiopulmonary exercise testing for assessing physical fitness in children and adolescents with extreme obesity. Eur J Pediatr. 2022;181(6):2389-97. doi: 10.1007/s00431-022-04434-7.
23. West SL, Banks L, Schneiderman JE, Caterini JE, Stephens S, White G, et al. Physical activity for children with chronic disease; a narrative review and practical applications. BMC Pediatr. 2019;19(1):12. doi: 10.1186/s12887-018-1377-3.
24. Zhang Z, Wang T, Kuang J, Herold F, Ludyga S, Li J, et al. The roles of exercise tolerance and resilience in the effect of physical activity on emotional states among college students. Int J Clin Health Psychol. 2022;22(3):100312. doi: 10.1016/j.ijchp.2022.100312.
25. Gibala MJ, MacInnis MJ. Physiological basis of brief, intense interval training to enhance maximal oxygen uptake: a mini-review. Am J Physiol Cell Physiol. 2022;323(5):C1410-6. doi: 10.1152/ajpcell.00143.2022.
26. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, et al. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2013;128(8):873-934. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829b5b44.
27. Health of Ukraine. Information for healthcare professionals [Internet]. Bicycle ergometry in practical medicine [Internet]. Available from: <https://healthua.com/article/61895-veloergometrya-upraktichnj-meditcin>.
28. Paridon SM, Alpert BS, Boas SR, Cabrera ME, Calderera LL, Daniels SR, et al. Clinical stress testing in the pediatric age group: a statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young, Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth. Circulation. 2006;113(15):1905-20. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174375.
29. Rinaldo RF, Mondoni M, Parazzini EM, Pitari F, Brambilla E, Luraschi S, et al. Deconditioning as main mechanism of impaired exercise response in COVID-19 survivors. Eur Respir J. 2021;58(2):2100870. doi: 10.1183/13993003.00870-2021.
30. Marushko Y, Dmytryshyn O, Hyshchak T, Iovitsa T, Bovkun O. Peculiarities of the methodology, diagnostic value, and global recommendations for assessing exercise tolerance in children (literature review, own research). 2023;17(8):401-10.
31. Raghuvveer G, Hartz J, Lubans DR, Takken T, Wiltz JL, Miettus-Snyder M, et al. Cardiorespiratory Fitness in Youth: An Important Marker of Health: A Scientific Statement from the American Heart Association. Circulation. 2020;142(7):e101-18. doi: 10.1161/CIR.0000000000000866.
32. Rocha Neto AM, Herdy AH, Souza P. Comparative Analysis of Direct and Indirect Methods for the Determination of Maximal Oxygen Uptake in Sedentary Young Adults. Int J Cardiovasc Sci. 2019;32(4):362-7.
33. Lima AM, Silva DV, Souza AO. Correlação entre as medidas direta e indireta do VO₂max em atletas de futsal. Rev Bras Medicina Esporte. 2005;11(3):164-6. doi: 10.1590/s1517-86922005000300002.
34. Hyshchak TV, Marushko YV, Dmytryshyn OA, Kostynska NG, Dmytryshyn BY. Tolerance to physical activity and its changes in children after COVID-19 (literature review, own data). Mod Pediatr Ukr. 2022;(5(125)):108-16. doi: 10.15574/sp.2022.125.108.
35. National Strength & Conditioning Association (U.S.), editors. Essentials of strength training and conditioning. 3 Vol. Champaign, IL: Human Kinetics; 2008. 752 p.

Стаття надійшла до редакції 24.03.2023. – Дата першого рішення 30.03.2023. – Стаття подана до друку 27.04.2023

Теоретико-методологічні основи досліджень державної політики щодо модернізації системи надання первинної медичної допомоги

М. М. Шкільняк¹, К. Ю. Дерпак¹, Ю. Ю. Дерпак²

¹Західноукраїнський національний університет, м. Тернопіль

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

Проведено дослідження історичних аспектів державної політики щодо модернізації системи надання первинної медичної допомоги в Україні. Джерелами інформації стали опубліковані наукові праці вітчизняних та зарубіжних дослідників, зокрема, пошуково-бібліографічний метод було використано для систематизації наукових праць із теми дослідження; порівняльно-правовий метод застосовували під час проведення аналізу загальних та спеціальних нормативно-правових актів; методи аналізу і синтезу, класифікації та систематизації, узагальнення й аналогії використовували для вивчення динаміки розвитку нормативно-правової бази, що регулює питання модернізації системи надання первинної медичної допомоги; метод узагальнення і прогностичний метод застосовували у процесі формулювання висновків, рекомендацій та пропозицій.

Сучасний стан політики щодо збереження здоров'я нації має низку проблем, оскільки виникають передумови реальної загрози здоров'ю населення. Внаслідок цього у країні спостерігається стійка депопуляція, переважно за рахунок високого рівня смертності людей працездатного віку.

У перші десятиріччя після проголошення незалежності нашої держави реформи охорони здоров'я були спрямовані на збереження існуючої моделі системи охорони здоров'я та забезпечення населення медичною допомогою, при збереженні мінімального рівня соціальних гарантій. Це не допомагало запобігати багатьом хворобам до того, як вони потребували складного, вартісного і не завжди успішного лікування. Постало питання реформування неефективної системи охорони здоров'я, яка не здатна надавати задовільні медичні послуги та потерпає від корупції.

Відповідно до основних пріоритетів реформування галузі охорони здоров'я розпочалося впровадження процесу модернізації системи охорони здоров'я, що базується на основних принципах, а саме: доступність та якість медичної допомоги для населення в рамках інтегрованої системи охорони здоров'я, забезпечення реального доступу населення до якісних медичних послуг, переведення галузі на якісно новий рівень і впровадження ефективного медичного страхування.

Ключові слова: сфера охорони здоров'я, державна політика, модернізація системи охорони здоров'я, первинна медико-санітарна допомога.

Theoretical and methodological basis of research state policy regarding system modernization provision of primary medical aid

М. М. Shkilnyak, K. Yu. Derpak, Yu. Yu. Derpak

A study of the historical aspects of the state policy about the modernization of the system of providing primary medical care in Ukraine was conducted. The sources of information were the published scientific works of Ukrainian and foreign researchers, in particular, the search and bibliographic method was used to systematize scientific works on the research topic; the comparative legal method was used during the analysis of general and special legal acts; the methods of analysis and synthesis, classification and systematization, generalization and analogy were used to study the dynamics of the development of the legal framework that regulates the issue of modernization of the primary medical care system; the method of generalization and the prognostic method were used in the process of formulating conclusions, recommendations and propositions.

The current state of the policy regarding the preservation of the health of the nation has a number of problems, as there are prerequisites for a real threat to the health of the population. As a result, the country is experiencing steady depopulation, mainly due to the high mortality rate of people of working age.

In the first decades after the declaration of independence of our state, health care reforms were aimed at preserving the existing model of the health care system and providing the population with medical care, while maintaining the minimum level of social guarantees. This did not help to prevent many diseases before they required complex, expensive and not always successful treatment. The question arose of reforming the ineffective health care system, which is unable to provide satisfactory medical services and suffers from corruption.

In accordance with the main priorities of reforming the health care sector, the implementation of the process of modernization of the health care system was started, which is based on the main principles, namely: the availability and quality of medical care for the population within the framework of the integrated health care system, ensuring real access of the population to quality medical services, transfer of the industry to a qualitatively new level and introduction of effective medical insurance.

Keywords: health care system, state policy, modernization of the health care system, primary health care.

Радянська система охорони здоров'я склалася історично в умовах подолання наслідків громадянської війни та повоєнної відбудови народного господарства і була обґрунтована у працях її теоретиків М. О. Семашка, Г. Н. Камінського, З. П. Соловйова та ін.

Одним із пунктів програми медичної допомоги в ті часи стала боротьба із соціальними хворобами (туберкульозом, венеричними захворюваннями, алкоголізмом). Увага, яку приділяли цим хворобам, свідчить про те, що вони стали надзвичайно серйозною проблемою. «Охорона здоров'я, – зазначав М. О. Семашко, – повинна стати справою не однієї особистості, а всього суспільства, всієї держави» [1].

Система М. О. Семашка протягом тридцяти років була єдиною у світі централізованою державною системою захисту громадського здоров'я на основі державного управління та бюджетного фінансування, яка забезпечувала загальний доступ усіх громадян радянського суспільства до медичних послуг. На етапі формування і розбудови радянська модель охорони здоров'я вважалася прогресивною, тому Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) рекомендувала іншим країнам впроваджувати деякі її елементи. Так, Велика Британія, бюджетну охорону здоров'я якої багато фахівців вважають сьогодні найкращою у світі, для її організації застосувала низку підходів М. О. Семашка [2]. Саме тоді вдалося подолати безсистемність медицини, що стало надбанням радянської охорони здоров'я.

Повністю ця система проявилася вже після Другої світової війни, але у 20-ті – на початку 30-х років ХХ ст. були закладені її підвалини. Цей проміжок часу дав потужний імпульс якісному розвитку радянської системи охорони здоров'я, яка багато десятиліть вважалася однією з найкращих у світі. Проте «семашківська» система могла ефективно діяти тільки при соціалістичній економіці, тому сьогодні вона деградувала [3].

Отже, постало питання реформування неефективної системи охорони здоров'я, яка не здатна надавати задовільні послуги та потерпає від корупції. Деякі показники здоров'я, серед них – середня тривалість життя, залишаються одними з найгірших в Європі, незважаючи на високі витрати [4].

У першому пункті Статуту ВООЗ зазначається, що «здоров'я – це не тільки відсутність хвороб або фізичних дефектів, а стан повного фізичного, психічного та соціального благополуччя». Однак фізичне і душевне благополуччя не завжди може визначати ідеальне здоров'я, якого практично не буває. Здоров'я – це стан організму, що має оптимальну саморегуляцію при функціонуванні усіх органів та систем, відсутністю проявів хвороб чи хворобливих станів, гармонією між організмом та зовнішнім довкіллям. Отже, можна підсумувати, що здоров'я – це здатність організму здійснювати важливу адаптацію і перебувати в рівновазі з довкіллям [5].

Модернізація системи охорони здоров'я в Україні розпочалася майже через два десятиліття після проголошення незалежності. Власне розвиток системи охорони здоров'я України можна розділити на чотири періоди: 1991–2000 рр., 2000–2010 рр., 2010–2013 рр. та з 2014 року і до сьогодні [6].

У перші десятиріччя після проголошення незалежності нашої держави реформи охорони здоров'я проводились центральним органом виконавчої влади – Міністерством охорони здоров'я та були спрямовані на збереження існуючої моделі системи охорони здоров'я, запобігання її руйнації, забезпечення населення медичною допомогою при збереженні мінімального рівня соціальних гарантій.

У 2001 році фондом «Відродження» були розроблені основні напрямки розвитку української системи охорони здоров'я з подальшим впровадженням у практику під егідою Світового банку та Європейської комісії в 2004–2005 рр. [5, 7].

Розробленню та запровадженню нових механізмів фінансування на практиці була присвячена ціла низка міжнародних проектів щодо профілактичних та первинних заходів охорони здоров'я України, міста Києва та певних областей (2002–2004 рр.), фінансування та управління сфери охорони здоров'я (2003–2006 рр.), розвитку системи медичних стандартів (2004–2006 рр.), сприяння розвитку реформи вторинної медичної допомоги (2007–2009 рр.), матеріали яких стали основою Концепції розвитку охорони здоров'я України, затверджені Указом Президента України від 07.12.2000 р. № 1313/2000, яка є чинною і сьогодні, попри те, що більшість її положень застаріли і втратили актуальність.

У 2010 р. стартувала Президентська Програма економічних реформ на 2010–2014 рр. «Заможне суспільство, конкурентоспроможна економіка, ефективна держава» [7]. Були розпочаті суттєві перетворення у сфері охорони здоров'я, змістовне наповнення яких базувалося на ретельному аналізі вітчизняного та закордонного досвіду з урахуванням національної специфіки доказового менеджменту охорони здоров'я, прогресивного досвіду розвинених країн, матеріалів проектів ЄС та Єврокомісії у сфері охорони здоров'я [8].

Завданням медичної реформи було переорієнтування фінансової складової з підтримки застарілої інфраструктури, іноді надмірно пропорційної, на надання медичних послуг [9].

В Україні на той час не було досвіду проведення масштабних перетворень у сфері охорони здоров'я. Для відпрацювання основних форм механізмів реформи та зведення до мінімуму можливих негативних наслідків попередню експериментальну частину основних складових здійснювали в пілотних областях. Для цього було обрано чотири регіони: один аграрний – Вінницька область, два індустріальних – Дніпропетровська і Донецька області та місто Київ – столичний регіон з відповідною чисельністю осіб, що становило 26,7% населення України. Це дозволило забезпечити репрезентативність усіх отриманих результатів. Міністерство охорони здоров'я у 2011–2012 рр. розробило нормативно-правову базу щодо проведення перетворень, яка базувалася на даних моніторингу з урахуванням пропозицій місцевих органів влади, населення та медиків [10, 11].

У процесі реалізації пілотних проектів було доведено доцільність та ефективність:

- розмежування первинної та вторинної медичної допомоги, пріоритетного розвитку первинної медичної допомоги на засадах сімейної медицини

як основного у загальній практиці при створенні центрів первинної медико-санітарної допомоги (ПМСД) з розвинutoю мережею амбулаторій у містах і сільській місцевості;

- об'єднання (пулінг) фінансового потоку при наданні на регіональному рівні вторинної та екстреної допомоги;
- запровадження основних «маршрутів» пацієнта у заклади охорони здоров'я (ЗОЗ), створення провідних лікарень інтенсивного лікування складних і важких станів, створення госпітальних округів;
- впровадження належної оплати праці за обсяг виконаних робіт та відповідну якість;
- уведення регулювання цін державою на певні лікарські засоби для лікування хворих на гіпертонічну хворобу з використанням реімбурсації [12–14].

Запровадження важливих структурно-функціональних підходів у сфері вторинної та третинної медичної допомоги щодо автономізації закладів охорони здоров'я, створення контрактних відносин, оплати медичних послуг у медичних закладах різних рівнів надання медичної допомоги передбачало ретельне відпрацювання їх у пілотних проектах, проведення навчання фахівців тощо за підтримки влади на місцях [15].

Четвертий (теперішній) період розпочався зараз, після певної паузи, яка потребує від нового Уряду розробити комплексні підходи до реформування медичної галузі, головні напрямки яких спрямовані на зменшення впливу адміністративних методів з одного боку та збільшення гнучкості управління – з іншого. Вперше у 2015 р. Уряд запровадив цільове фінансування медичної галузі з державного бюджету у вигляді медичної субвенції, паралельно було дозволено фінансування закладів охорони здоров'я як з державного, так і місцевого бюджетів або одночасно з різних бюджетів [16]. Міністерство охорони здоров'я скасувало Наказ № 33 від 23.02.2000 р., відповідно до якого штат закладів охорони здоров'я формувався залежно від розміру ліжкового фонду та інших ресурсів.

Оптимізація мережі закладів охорони здоров'я базуватиметься на тому, що малопотужні, погано оснащені і мало завантажені лікарні будуть перепрофільовані під реальні потреби населення, наприклад, на реабілітаційно-відновні центри, діагностичні центри, хоспіси та відповідно будуть отримуватимуть кошти за конкретно надані послуги. Впорядкуванням мережі саме цих лікувальних закладів повинна буде опікуватися місцева влада.

Задля досягнення мети Кабінетом Міністрів України сформовано і схвалено Концепцію реформи фінансування системи охорони здоров'я, розрахованої на 2016–2020 рр. Основною складовою реформи був остаточний перехід від застарілої Семашківської моделі фінансування медичних закладів до нового фінансування за результати діяльності [17]. Серед основних змін, які передбачені реформою, належать:

- запровадження гарантованого державою пакета медичної допомоги;
- пулінг бюджетних коштів для фінансування державних гарантій на національному рівні та створення нового Центрального органу виконавчої

влади – Національної служби здоров'я України (НСЗУ) – єдиного державного закупівельника медичних послуг у медичних закладах;

- перехід до стратегічної закупівлі медичних послуг на договірних засадах, відхід від нерентабельного утримання мережі медичних закладів;
- автономізація постачальників послуг медичної допомоги з набуттям статусу некомерційних комунальних медичних підприємств, запровадження електронної системи (e-Health) [18].

Прийнято у 2017 році пакет низки законодавчих та нормативних актів, які забезпечували реалізацію реформи, а саме: «Закон про «автономізацію закладів охорони здоров'я» та методичні рекомендації щодо перетворення закладів охорони здоров'я з бюджетних установ у комунальні некомерційні підприємства» [19]; «Закон про державні фінансові гарантії» [17], яким визначається фінансові зобов'язання щодо надання пацієнтам необхідних медичних послуг та лікарських засобів належної якості за рахунок бюджетних коштів, із паралельним внесенням необхідних змін до Бюджетного кодексу. Також ухвалено створення Національної служби здоров'я України, визначені вимоги до надавачів медичних послуг та порядок укладання договорів про медичне обслуговування, затверджено методику розрахунку вартості медичних послуг [20].

За фактом впровадження реформи фінансування первинної медицини (сімейний лікар, терапевт, педіатр) з'явився новий принцип «гроші йдуть за пацієнтом». Отже, розмір бюджетного фінансування медичного закладу залежить від кількості пацієнтів, які їх обрали, і якості надання їм послуг. Почала роботу Національна служба здоров'я України (НСЗУ) як державний страховик, що від імені пацієнта закуповує медичні послуги у медичних закладах за чітко визначеним переліком і на підставі прозорих умов. Це стимулює медичні заклади робити все, щоб ставати кращими, сучаснішими, доступнішими, більше залучити пацієнтів і найголовніше – зберегти кращих фахівців.

Слід згадати систему Бісмарка, яка прижилася в країнах з відмінною дисципліною і самоорганізованістю. Однак і там вона зазнавала певних етапів розвитку. Так, наприклад, у Німеччині є приватне і державне страхування, усе працездатне населення платить майже 15% від зарплати в лікарняну касу, яка саме покриває вартість лікування. Як це може спрацювати у нас і чи готові наші роботодавці з одного боку та працівники з іншого витримати збільшення податку на 15%? Напевно, ні. В наших умовах ця ідея – утопічна, а розмови про неї – «чистий» популізм [21].

Коли реформа первинної ланки в Україні стартувала згідно з британською моделлю, кожен громадянин уже заплатив податки від доходу (ПДВ), частина з яких вже зарахувалася на охорону здоров'я, ці кошти накопичуються в руках одного державного страховика – НСЗУ. За такого підходу застрахований абсолютно кожен громадянин. Водночас існує і низка недоліків, саме наявність яких і може спотворити очікувані результати реформи [22, 23].

Для ефективного досягнення балансу між державними гарантіями щодо безоплатності послуг і спро-

можністю покриття витрат на їх надання була створена програма державних гарантій, визначених Законом [24]. Програма охоплює всі види надання медичної допомоги, включно з їх медикаментозним забезпеченням, створює відсутність пріоритету при наданні медичних послуг за соціальними ознаками та не передбачає напівоплати медичних послуг пацієнтами з метою не порушувати основні положення Конституції.

НСЗУ при цьому перебирає на себе значну частину повноважень щодо формування політики у сфері охорони здоров'я. Позаяк, відповідно до її функцій, саме на неї покладено розроблення програм державних гарантій і тарифів як замовника медичних послуг та лікарських засобів та забезпечення функціонування електронної системи охорони здоров'я (ст. 7 Закону) [25, 26].

Слід зазначити, що саме в підзаконних актах щодо запровадження договірних відносин вся суть концентрується на процесах укладання договорів, а не на підвищенні якості результатів медичного обслуговування населення. Водночас виникають сумніви щодо можливостей НСЗУ кваліфіковано працювати з такою значною кількістю постачальників первинної медичної допомоги в умовах договірних відносин.

Зміни в підходах до стандартизації, затверджені у 2016 році наказом Міністерства охорони здоров'я, скасовують принципи «уніфіковані клінічні протоколи», що дозволяє лікарю на його розсуд обирати клінічний протокол, який визначений у наказі електронних ресурсів різних країн, та застосовувати його без адаптації як так звані нові клінічні протоколи, що створює загрозу для інтегрованості та наступності медичного обслуговування населення [27].

Відповідні загрози створює новий Порядок акредитації медичних закладів, який на законодавчому рівні (ст.16 Основ законодавства про охорону здоров'я) переводить її з 30 січня 2018 року з державної і обов'язкової у добровільну для медичних закладів.

Наступний етап змін став ще складнішим, адже у 2020 році стартувала реформа спеціалізованої медичної допомоги, так званого вторинного і третинного рівнів: поліклініки, лікарні, шпиталі тощо. При цьому теж діє принцип «гроші йдуть за пацієнтом», де пацієнт сам обирає лікарню, отримує послугу, а лікарня виставляє рахунок за цю послугу НСЗУ, НСЗУ її оплачує. Якщо не буде достатньої кількості послуг протягом року, лікарня відповідно не отримає контракт із НСЗУ на наступний рік і може залишитись без фінансування. У разі отримання неякісної медичної допомоги, при цьому заплативши за цю послугу в «кишеню лікаря», пацієнт буде шукати інший медичний заклад, той, який бореться за цільове фінансування, і в якому кращі умови перебування, медичний персонал та сервіс загалом. Обираючи медичний заклад, пацієнт буде приводити за собою бюджетні кошти (національного страховика – НСЗУ) [28].

Продовження реформування стаціонарного сектору проводиться без кардинальних, до того існуючих, проте з певними поправками, змін. Для цього Урядом було затверджено оновлений Порядок формування госпітальних округів, перелік та склад госпітальних округів у кожній області, Міністерством охорони

здоров'я України ухвалено Положення про госпітальний округ, розроблені рамкові вимоги до багатопрофільних лікарень інтенсивного лікування, в яких передбачені вимоги до медичних ресурсів, інфраструктури, обладнання, транспорту, комунікацій тощо [29].

Практично всі комунальні медичні установи (районні, міські, обласні лікарні) країни задіяні в реформі та будуть отримувати державні кошти згідно з прямими договорами із НСЗУ. Від сьогодні гроші підуть за пацієнтом у поліклініки, лікарні та інші спеціалізовані заклади.

Наразі медичні заклади отримуватимуть кошти за медичні послуги, надані конкретному пацієнту. Лікарні, які обирають пацієнти, стають більш ефективними і зможуть збільшувати своє фінансування за новою системою.

З метою запобігання таким викликам і у відповідь на їх подолання, країни Європейського регіону ВООЗ розробили та прийняли стратегічну платформу – Основи європейської політики «Здоров'я-2020», засновану на європейських цінностях, орієнтовану на конкретні дії з адаптацією до конкретних реалій [30].

У цьому документі викладено сучасні стратегії та шляхи вирішення наявних проблем охорони здоров'я, передбачений перегляд існуючих механізмів управління охороною здоров'я, вдосконалення і розвитку структури громадського здоров'я, визначено пріоритет надання медико-санітарної допомоги населенню, визначено вплив на провідні чинники ризику хвороб: підвищення артеріального тиску, тютюнокуріння, зловживання алкоголем та наркотичними препаратами, гіперхолестеринемія, ожиріння, недостатня фізична активність тощо.

Визначено основні цінності європейської політики, яка базується на солідарності, справедливості, стійкості, загальній доступності і праві на участь у прийнятті рішень, захисті людської гідності, автономності, відсутності дискримінації, прозорості, підзвітності, на визнанні права кожної людини на здоров'я.

Серед основних принципів і загальних цінностей системи охорони здоров'я Радою ЄС задекларовано повне охоплення всього населення медичним обслуговуванням, солідарність у фінансуванні медичних послуг, рівність доступу до надання медичних послуг, висока якість медичного обслуговування населення.

Аналіз реалізації права на охорону здоров'я та функціонування систем охорони здоров'я у різних країнах світу засвідчив, що на практиці не існує єдиної правильної, універсальної моделі фінансового забезпечення системи охорони здоров'я. Зарубіжний досвід продемонстрував, що важливу роль у функціонуванні охорони здоров'я відіграє культура суспільства та соціальна поведінка громадян конкретної країни. Механізм фінансування охорони здоров'я може бути успішно вдосконалений як у рамках бюджетного фінансування, так і соціального медичного страхування.

В Україні для підвищення ефективності національної системи охорони здоров'я необхідно розробити та впровадити власну програму медичного страхування з урахуванням соціально-економічних особливостей розвитку держави. Для цього слід переглянути існуючу національну політику в цій сфері та зосередити основні зусилля на вирішенні найважливіших проблем

охорони здоров'я, зокрема доступності та своєчасності якісної медичної допомоги, високої ефективності, поліпшення якості послуг [30].

Запровадження в Україні медичного обов'язкового страхування приведе не лише до покращення надання медичних послуг, а й до вдосконалення управління всією системою та її фінансування.

ВИСНОВКИ

1. Розглянуто історичні аспекти державної політики щодо модернізації системи надання первинної медичної допомоги в Україні та визначено необхід-

ність реформування неефективної системи охорони здоров'я, яка не здатна надавати задовільні послуги та потерпає від корупції. Встановлено, що показники здоров'я в Україні порівняно з високими витратами за-лишаються одними з гірших в Європі.

2. Визначено сучасні тренди в охороні здоров'я, які складаються з глобалізації, серйозних демографічних змін, екологічних проблем (забруднення довкілля, зміна клімату), соціально-політичних конфліктів, технологічних нововведень, нерівності при розподілі матеріальних благ та доступу до послуг, маркетинга, міграції населення, урбанізації тощо.

Відомості про авторів

Шкільняк Михайло Михайлович – д-р економ. наук, професор, завідувач, кафедра менеджменту, публічного управління та персоналу, факультет економіки та управління, Західноукраїнський національний університет, м. Тернопіль; тел.: (067) 471-12-01

ORCID: 0000-0001-5230-6317

Дерпак Катерина Юріївна – студентка, Західноукраїнський національний університет, м. Тернопіль; тел.: (067) 406-03-85

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

ORCID: 0000-0003-0546-4325

Information about the authors

Shkilnyak Mykhailo M. – PhD, DSc, Professor, Head of the Public and Personal Administration Department, West Ukrainian National University, Ternopil; tel.: (067) 471-12-01

ORCID: 0000-0001-5230-6317

Derpak Kateryna Yu. – Student, West Ukrainian National University Ternopil; tel.: (067) 406-03-85

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

ORCID: 0000-0003-0546-4325

ПОСИЛАННЯ

1. Semashko NA. The science of public health. Moscow; 1922, p. 5-6.
2. Petruchenko NV. Improvement of regulatory and legal support for the transformation of the health care system at the level of primary medical care in Ukraine. In: Material III All-Ukrainian. Science and practice conf. for international with the participation of students of higher education and young scientists as part of the event School of Youth Development, Theory and Practice of Public Management and Administration in the 21st Century. 2020 Nov 25; Kyiv. Kyiv: NADU; 2020, p. 195-7.
3. Derpak Yuyu. Regulatory and legal support for the modernization of the health care system at the level of providing primary medical care in Ukraine. In: IV International scientific and practical conference Science, theory and practice. 2021 Oct 12-15; Tokyo. Tokyo, p. 211-8.
4. Shafransky W. European policy «Health-2020»: using science-based strategies to obtain positive results. *Econom Health Care Law.* 2016;1:44-8.
5. Tsihorovsky OM. On the guard of health: the history of the formation of social medicine and public health protection in Ukraine: a monograph. Kyiv: Fact; 2010. 687 p.
6. Shkilnyak M, Derpak Yu. Modernization of the Health Care System at the Level of Providing Primary Medical Care in Ukraine. In: XII International scientific and practical conference Current challenges, Trends, and Transformations. 2022 Dec 13-16; Boston. Boston, p. 204-11.
7. Brych W. The place of primary medical care in the provision of medical rehabilitation of persons with musculoskeletal injuries: Recommendations of the World Health Organization and the situation in Ukraine. *Clin Prof Med.* 2022;2:52-60. doi:10.31612/2612-4868.2(20).2022.06.
8. Mostepan TV, Horachuk W, Dolzhenko MM. Legislative regulation of rehabilitation in the field of health care in Ukraine. *Ukraine. Health Nation.* 2021;1:81-7.
9. USAID. Stages of implementation of the health care system financing reform by PMD institutions in 2018: USAID project «Health Care Reform Support» [Internet]. A collection of methodological support materials for PMD institutions. 2020. Available from: https://decentralization.gov.ua/uploads/library/file/311/USAID_2018_interactiv_1.pdf.
10. Cabinet of Ministers of Ukraine. On approval of the list and composition of hospital districts in the regions [Internet]. 2017. Order No. 201 2017 April 22. Available at: <https://www.kmu.gov.ua/ua/npas/249845141>.
11. Ministry of Health of Ukraine. Sample provisions on the Internet hospital district. 2017. Order No. 1621. December 18, 2017. Under revision Available from: http://moz.gov.ua/uploads/0/2663-dn_20171218_1621_dod.pdf.
12. Cabinet of Ministers of Ukraine. Some questions regarding contracts for medical care of the population under the program of medical guarantees [Internet]. 2018. Resolution No. 410. 2018 April 25. Available from: <http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/ru/410-2018-%D0%BF>.
13. Cabinet of Ministers of Ukraine. On the approval of the requirements for the provider of services for medical care of the population, with which the main managers of budget funds conclude contracts for medical care of the population [Internet]. 2018. Resolution No. 391. 2018. April 28. Available from: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/391-2018-%D0%BF>.
14. Cabinet of Ministers of Ukraine. On the approval of the Procedure for the implementation of state guarantees of medical care of the population under the program of medical guarantees for primary medical care for 2018 [Internet]. 2018. Resolution No. 407. 2018 April 25. Available from: <http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/407-2018-%D0%BF>.
15. Ministry of Health of Ukraine. On the approval of the Procedure for providing primary medical care [Internet]. 2018. Order No. 504. 2018 March 19. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0348-18#n19>.
16. Ministry of Health of Ukraine. About the creation and implementation of medical technology documents on the standardization of medical care in the system [Internet]. 2012. Order No. 751. 2012 Sept 28. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z2001-12#Text>.
17. Law of Ukraine. About state financial guarantees of medical care for the population [Internet]. Law of Ukraine No. 2168 – VIII. 2017 October 19. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2168-19#Text>.
18. Cabinet of Ministers of Ukraine. About the formation of the National Health Service of Ukraine [Internet]. 2017. Resolution No. 1101. 2017 Dec 27. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/>

show/1101-2017-%D0%BF#Text.

19. Ministry of Health of Ukraine. On the approval of the Procedure for providing primary medical care [Internet]. Order No. 504. March 19, 2018. Available from: <http://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukrainivid-19032018--504-pro-zatverdzhennjaporjadku-nadannja-pervinnoi-medichnoi-dopomogi>.

20. Cabinet of Ministers of Ukraine. On the approval of the requirements for the provider of services for medical care of the population, with which the main managers of budget funds conclude contracts for medical care of the population [Internet]. 2018. Resolution No. 391. 2018 April 28. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/391-2018-%D0%BF#Text>.

21. Mulyar G. Foreign experience of the functioning of the health care system in the context of ensuring the implementation of the right to health care. Herald of APSVT. 2020;(1-2):43-52. doi: 10.33287/11206.

22. Falko Ya. Medical assistance in EU countries, USA and Ukraine [Internet]. Voice of Ukraine. 2020. Available from: <http://www.golos.com.ua/article/334485>.

23. Martynov P. The Australian medical model: affordable, quality and effective [Internet]. The price of the state. 2016. Available from: <https://cost.ua/news/352-med-australia/>.

24. Cabinet of Ministers of Ukraine. Some issues of implementation of the program of state guarantees of medical care of the population in 2022 [Internet]. 2021. Resolution No. 1440. 2021 Dec 29. Available

from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1440-2021-%D0%BF#Text>.

25. Law of Ukraine. Fundamentals of Ukrainian legislation on health care [Internet]. 2021. Law of Ukraine. 2801 – XII. 2021 October 20. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12>.

26. Ministry of Health of Ukraine. About the organization of clinical and expert assessment of the quality of medical care and medical service [Internet]. 2016. Order No. 69. 2016 Feb 05. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0285-16#Text>.

27. Cabinet of Ministers of Ukraine. Some issues of the electronic health care system [Internet]. 2018. Resolution No. 411. 2018 April 25. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/411-2018-%D0%BF>.

28. Ministry of Health of Ukraine. On the approval of the Procedure for the selection of a doctor who provides primary medical care and the declaration form on the selection of a doctor who provides primary medical care [Internet]. 2018. Order No. 503. 2018 March 19. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0347-18#Text>.

29. Ministry of Health of Ukraine. About the procedure for quality control of medical care [Internet]. 2012. Order No. 752. 2012 Sep 28. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1996-12>.

30. Vysochyna IL, Bashkirova NS, Anoshko AM. Quality control of the work of a family doctor in Ukraine as a key to successful practice. Clin Prof Med. 2022;2:60-5. doi:10.31612/2612-4868.2(20).2022.07.

Стаття надійшла до редакції 21.03.2023. – Дата першого рішення 27.03.2023. – Стаття подана до друку 24.04.2023

ВИМОГИ ДО ПОДАВАННЯ НАУКОВИХ СТАТЕЙ

Редакція приймає на розгляд статті за умови, що:

- це перша публікація
- стаття не передавалася для публікації в інші редакції
- оформлення виконано відповідно до вимог щодо оформлення наукових статей нашого видання.

Під час подання статті до журналу автори повинні підтвердити її відповідність усім встановленим вимогам, зазначеним нижче. У разі виявлення невідповідності поданої роботи до пунктів цих вимог редакція повертатиме авторам матеріали на доопрацювання.

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

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

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

Титул

- УДК (Універсальна десятинна класифікація)
- ПІБ автора
- Назва статті

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

Основний текст

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

Додатки до основного тексту

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

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

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

Таблиці повинні мати 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 переконаватися, 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 абrevіатур), 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

Порівняльний аналіз структурно-функціонального стану підшлункової залози у пацієнтів із хронічним панкреатитом на тлі метаболічного синдрому

Л. С. Бабінець, К. Ю. Кицай

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

Найбільш актуальною проблемою сучасної медицини, яка пов'язана з веденням нездорового способу життя, є метаболічний синдром (МС). Це комплексне порушення обміну речовин, в основі якого лежать інсулінорезистентність та компенсаторна гіперінсулінемія. МС є фактором ризику для розвитку значної кількості різноманітних захворювань.

Мета дослідження: визначення структурного та функціонального стану печінки і підшлункової залози (ПЗ) у хворих на хронічний панкреатит (ХП) залежно від наявності супутнього МС.

Матеріали та методи. У дослідження включено 137 хворих на ХП біліарного генезу (ХБП). Хворих було розподілено на дві групи: 1-а група – 22 особи з ізольованим ХБП, 2-а група – 115 пацієнтів з ХБП+МС. До групи контролю увійшли 20 практично здорових осіб. Вік учасників дослідження коливався від 30 до 71 року.

Проводили визначення наявності МС, оцінювали стан і структуру ПЗ і печінки.

Результати. Визначено статистично достовірний більш високий вміст HbA1c у хворих на ХБП із супутнім МС порівняно з групою хворих на ХБП ($6,10 \pm 0,14\%$ проти $5,47 \pm 0,15\%$). Встановлено достовірно вищий показник глюкози крові у пацієнтів з ХБП+МС ($5,99 \pm 0,29$ ммоль/л проти $5,31 \pm 0,12$ ммоль/л) порівняно з хворими на ХБП. Було констатовано також достовірно вищий рівень індексу НОМА у групі хворих на ХБП+МС порівняно з групою ХБП ($2,60 \pm 0,10$ проти $1,84 \pm 0,09$). Зафіксовано вищий рівень жорсткості печінки у хворих на ХБП проти групи контролю.

Показник фекальної α -еластази у хворих на ХБП+МС становив $114,52 \pm 2,79$ мкг/г, що було достовірно нижче такого у групі пацієнтів із ХБП без МС ($158,60 \pm 5,55$ мкг/г).

Висновки. За наявності МС у пацієнтів із хронічним біліарним панкреатитом встановлено більш значущі структурні порушення печінки і підшлункової залози у бік підвищення щільності за даними еластометрії хвилі зсуву. Результати дослідження продемонстрували обтяжувальний вплив супутнього МС на структурний стан печінки і на структурно-функціональний стан підшлункової залози у хворих на хронічний біліарний панкреатит.

Ключові слова: хронічний панкреатит, метаболічний синдром, підшлункова залоза, структурний стан, функціональний стан.

Comparative analysis of the structure and function of the pancreas in patients with a combination of chronic pancreatitis and metabolic syndrome

L. S. Babinets, K. Yu. Kytsai

Metabolic syndrome (MS) is the most urgent problem of modern medicine, which is associated with an unhealthy lifestyle. This is a complex metabolic disorder based on insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia. MS is a risk factor for the development of a significant number of various diseases.

The objective: to determine the structural and functional state of the liver and pancreatic gland (PG) in patients with chronic pancreatitis (CP) depending on the presence of MS.

Materials and methods. 137 patients with CP of biliary genesis (CBP) were included in the study. Patients were divided into two groups: the 1st group – 22 persons with isolated CBP, the 2nd group – 115 patients with CBP+MS. The control group included 20 practically healthy subjects. The age of the study participants ranged from 30 to 71 years.

The presence of MS was determined, the state and structure of the PG and liver were examined.

Results. A statistically significant higher content of HbA1c was determined in patients with CBP and MS compared to the group of patients with only CBP ($6.10 \pm 0.14\%$ vs. $5.47 \pm 0.15\%$). A significantly higher blood glucose level was found in the patients with CBP+MS (5.99 ± 0.29 mmol/l vs. 5.31 ± 0.12 mmol/l) compared to patients with CBP. A significantly higher level of the HOMA index was also determined in the group of patients with CBP+MS compared to the CBP group (2.60 ± 0.10 vs. 1.84 ± 0.09).

A higher level of liver stiffness was found in patients with CBP compared to the control group.

The indicator of fecal α -elastase in patients with CBP+MS was 114.52 ± 2.79 mcg/g, which was significantly lower than that in the group of patients with CBP without MS (158.60 ± 5.55 mcg/g).

Conclusions. In the presence of MS in patients with chronic biliary pancreatitis, more significant structural disorders in the liver and pancreas were established in the direction of increased density according to shear wave elastometry. The results of the study demonstrated the aggravating effect of concomitant MS on the structural state of the liver and on the structural and functional state of the pancreas in patients with chronic biliary pancreatitis.

Keywords: chronic pancreatitis, metabolic syndrome, pancreas, structural condition, functional condition.

Увагу науковців все частіше привертають проблеми ураження органів травлення при метаболічному синдромі (МС) [7, 15]. Цей науковий напрямок є важливим і актуальним, оскільки зміни печінки та підшлункової залози (ПЗ), характерні для МС, спричинюють прогресування цього симптомокомплексу і розвиток низки ускладнень [2, 7, 21].

Поширеність МС є досить високою [12, 15]. Частота його виявлення серед дорослого населення становить 25–40% [12]. В індустріально розвинених країнах серед населення віком понад 30 років поширеність МС становить 10–20% [4, 15].

Основною ланкою формування МС є інсулінорезистентність (ІР), яку вважають прогностичним чинником розвитку низки захворювань (ішемічної хвороби серця, цукрового діабету, артеріальної гіпертензії), а також незалежним фактором розвитку атеросклерозу [2, 4, 12, 15, 16]. У багатьох випадках пусковим моментом виникнення ІР слугує надмірна маса тіла [13].

МС – це комплекс метаболічних, гормональних і клінічних порушень, які пов'язані між собою спільними патогенетичними ланками, є взаємопов'язаними і взаємовпливовими [16, 25].

Відомо, що близько 15% населення світу віком від 40 до 75 років страждають на хронічний панкреатит (ХП) [8, 9, 11, 18, 23] у поєднанні з МС (порушення толерантності до глюкози або цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, абдомінальне ожиріння, дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, гіперурикемія, мікроальбумінурія тощо) [3, 12, 24].

Завдяки поєднанню зовнішньосекреторної та ендокринної функцій ПЗ бере участь у багатьох фізіологічних процесах [10, 14, 17]. Унікальна цінність ПЗ полягає в тому, що вона виробляє низку гормонів, протилежних за дією, які тісно взаємодіють між собою, утримуючи гомеостаз у стані динамічної рівноваги [15]. Тому захворювання ПЗ, зокрема і хронічний панкреатит (ХП), розглядають як захворювання, які уражують секреторні й інкреторні відділи органа, що призводить до порушення сталості внутрішнього середовища організму, метаболічних порушень [19]. Ендокринна недостатність спричинює маніфестацію метаболічних порушень, а пошкодження ацинарних клітин і проток ПЗ корелює з порушенням ендокринної функції [13].

Отже, порушення взаємозв'язків цих функцій ПЗ може призвести до розвитку хронічного панкреатиту (ХП), при цьому причиною будуть метаболічні порушення, які зумовлюють розвиток ІР та компенсаторної гіперінсулінемії [5, 15, 22].

Коморбідні патології створюють труднощі у встановленні діагнозу та виборі тактики лікування, значно погіршують якість життя хворого [1, 2]. Важливою клініко-соціальною проблемою є необхідність удосконалення методів діагностики і лікування захворювань, асоційованих із МС, оскільки призводять до ранньої інвалідації і високої смертності [4, 7, 20, 21].

Мета дослідження: аналіз структурного та функціонального стану печінки і ПЗ у хворих на ХП залежно від наявності супутнього МС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під час дослідження було обстежено 137 хворих на ХП біліарного генезу (ХБП). Пацієнти були розділені на дві групи. До 1-ї групи увійшли 22 хворих на ізолюваний ХБП, у 2-у групу – 115 хворих на ХБП із супутнім МС. До групи контролю включено 20 практично здорових людей. Вік хворих становив від 30 до 71 років.

Пацієнти були співставні за віком, статтю, тривалістю захворювання та соціально-економічним станом. Середня тривалість захворювання на ХБП становила $7,7 \pm 2,4$ року. Наявність МС оцінювали відповідно до National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) і American Heart Association (АНА), за яких наявні принаймні 3 із 5 критеріїв МС (збільшений обхват талії, підвищений вміст тригліцеридів (ТГ) у крові, знижений вміст ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), гіперглікемія натще, підвищений артеріальний тиск).

Під час дослідження оцінювання стану та структури ПЗ і печінки проводили методом еластографії хвилі зсуву (ЕХЗ). Визначення жорсткості у ході дослідження виконували скануючим УЗ-апаратом Ultima PA («Радмир» ДП АТ НДІРІ, Харків) контактним датчиком конвексного формату на частотах 2–5 МГц на глибині 10–50 мм.

Критерії включення у дослідження:

- наявність ХП біліарного генезу,
- індекс маси тіла (ІМТ) – понад 30,0 кг/м²,
- співвідношення обхвату талії і стегон – понад 1,0 для чоловіків і 0,8 для жінок,
- гіперглікемія і/або порушення вуглеводного обміну.

Критерії виключення з дослідження:

- ЦД, що вимагає інсулінотерапії і медикаментозної корекції,
- гепатити і цирози, зокрема вірусної етіології,
- жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ) із наявним калькульозом,
- гострі і хронічні захворювання життєво важливих органів і систем,
- онкологічні захворювання,
- відмова пацієнта від участі у дослідженні.

Дослідження проводили відповідно до вимог Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження». Матеріали дослідження щодо обстеження, лабораторних і наукових досліджень та лікування хворих відповідають нормам біоетики, що засвідчено висновком Етичного комітету Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Для оцінювання глибини ендокринної дисфункції визначали глюкозу крові та HbA1c за загальноприйнятими критеріями; розрахунок індексу НОМА проводили за формулою:

$$\text{НОМА-IR} = \text{інсулін натще} \times \text{глюкоза натще} / 22,5 \quad (1)$$

При визначенні абдомінального ожиріння використовували такі індекси [6, 26]:

- WHR (waist-hip ratio). Співвідношення обхват талії / окружність стегон. Обхват талії вимірюється на рівні пупка. Обхват стегон вимірюється в найбільш

широкому місці. У нормі цей індекс становить < 0,85 для жінок та < 1,0 для чоловіків;

- WTR (waist-thigh ratio). Співвідношення обхват талії / обхват ноги. Обхват ноги вимірюється у верхній третині стегна. У нормі цей індекс становить < 1,5 для жінок та < 1,7 для чоловіків;
- WAR (waist-arm ratio). Співвідношення обхват талії / обхват руки. Обхват руки вимірюється в середній третині плеча (в ділянці максимального об'єму біцепса). У нормі цей індекс становить < 2,4 для чоловіків та жінок;
- WHtR (waist-height ratio). Співвідношення окружність талії / зросту. Норма становить < 0,5 для обох статей.

Глибину ЗСН ПЗ визначали за допомогою «неінвазивного» тесту – визначення рівня фекальної α-еластази. Фекальну еластазу-1 визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою стандартних наборів фірми BIOSERV ELASTASE-1 ELISA. Оцінювання параметрів проводили за загальноприйнятими міжнародними стандартами:

- виражена ЗСН ПЗ <100 мкг/г;
- ЗСН ПЗ середнього ступеня – 100–150 мкг/г;
- легкий ступінь – 150–200 мкг/г;
- нормальна функція ПЗ без явищ ЗСН >200 мкг/г.

Статистичне оброблення отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері Acer X193W за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel та програми «STATISTICA for Windows 10» (Stat Soft Inc), використовуючи U-критерій Манна-Уїтні і критерій Стьюдента (t). Достовірною вважали імовірність P, яка була рівною або більшою 95,0% (0,95), тобто ризик похибки становив менше 5,0% (0,05).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У табл. 1 наведено параметри обміну глюкози, за якими можна аналізувати стан ендокринної функції ПЗ у хворих на ХБП із супутнім МС.

Було зафіксовано статистично достовірний більш високий вміст HbA1c у хворих на ХБП із супутнім МС щодо групи хворих на ХБП (6,10±0,14% проти 5,47±0,15%). Також виявлено достовірний вищий вміст даного параметра при ізольованому ХБП щодо такого у групі контролю. Це з великою долею вірогідності може свідчити про формування латентних ендокринних порушень, у той час як при коморбідності рівень HbA1c перебував у межах 5,7–6,4%, що вважається серед фахівців зоною переддіабету. Подібний тренд встановили також і щодо показника вмісту глюкози в крові: достовірно вищий у пацієнтів з ХБП+МС (5,99±0,29 ммоль/л проти 5,31±0,12 ммоль/л) щодо такого у хворих із ХБП.

Було констатовано також достовірно вищий рівень індексу НОМА у групі хворих на ХБП+МС щодо групи ХБП (p<0,05) – 2,60±0,10 проти 1,84±0,09. Це засвідчило вихід даного параметру при коморбідності ХБП із МС за межі оптимальних значень, якими вважають 1,7–2,0, що констатувало наявність стану ІР у пацієнтів із досліджуваною коморбідністю. Водночас при ізольованому ХБП цей параметр відповідав нормі.

У табл. 2 наведено антропометричні параметри пацієнтів із ХБП залежно від наявності супутнього МС.

Встановлено наявність достовірно вищих показників ІМТ, обхвату талії та індексів абдомінального ожиріння у пацієнтів із ХБП+МС порівняно з такими пацієнтами без супутнього МС (p<0,05).

Таблиця 1

Порівняльний аналіз параметрів обміну глюкози пацієнтів із ХБП залежно від наявності МС

Показник	Група порівняння		
	Група контролю, n=20	Хворі на ХБП, n=22	Хворі на ХБП+МС, n=115
Глюкоза в крові, ммоль/л	4,70±0,11	5,31±0,12*	5,99±0,29**
HbA1c, %	4,55±0,11	5,47±0,15*	6,10±0,14**
Індекс НОМА	1,47±0,07	1,84±0,09	2,60±0,10**

Примітки: * – достовірна відмінність порівняно з групою контролю (p<0,05); ** – достовірна відмінність показників групи хворих на ХБП+МС щодо групи хворих із ХБП (p<0,05).

Таблиця 2

Показники антропометричних вимірювань у хворих на ХБП у поєднанні з МС

Показник	Норма	Група контролю, n=20	Група порівняння	
			Хворі на ХБП, n=22	Хворі на ХБП + МС, n=115
ІМТ, кг/м ²	18,5–24,9	23,46±0,68	25,58±1,06	31,84±0,34**
Обвід талії, см	чоловіки ≤94 жінки ≤80	77,30±2,59	79,76±1,79	101,60±0,82**
WHR	чоловіки <1,0 жінки <0,8	0,79±0,01	0,87±0,02	1,05±0,02**
WTR	чоловіки <1,7 жінки <1,5	1,60±0,03	2,09±0,03*	2,31±0,04**
WAR	<2,4	2,45±0,03	2,90±0,02*	3,20±0,01**
WHtR	<0,5	0,45±0,01	0,42±0,02	0,60±0,01**

Примітки: * – вірогідна відмінність показників порівняно з групою контролю; ** – вірогідна відмінність показників групи хворих на ХБП + МС щодо групи ХБП.

Показники жорсткості печінки і ПЗ хворих на ХБП залежно від наявності МС

Показник ЕХЗ	Група контролю, n=20	Група порівняння	
		Хворі на ХБП, n=22	Хворі на ХБП+МС, n=115
Печінка, кПа	4,80±0,24	6,88±0,24*	7,70±0,15***
ПЗ, кПа	4,67±0,32	6,47±0,29*	7,08±0,11**

Примітки: * – достовірна відмінність порівняно з групою контролю ($p<0,05$); ** – достовірна відмінність показників групи хворих на ХБП+МС щодо групи хворих з ХБП ($p<0,05$); *** – достовірна відмінність показника жорсткості печінки щодо такого показника підшлункової залози у групі хворих на ХБП+МС ($p<0,05$).

Виявлено підвищення ІМТ на 17,14%, показника обхвату талії – на 21,49%, WHR – на 17,14%, WTR – на 9,52%, WAR – на 9,37%, WHtR – на 30,00% у групі пацієнтів із коморбідним перебігом ХБП та МС порівняно з хворими з ізольованим ХБП ($p<0,05$).

Усе наведене вище засвідчує наявність надмірної маси тіла та ожиріння при ХБС, яка була більш значущою при коморбідності з МС.

Структурний стан печінки та ПЗ, крім стандартного УЗД, визначали за допомогою методу кількісної оцінки – ЕХЗ (табл. 3).

У групах хворих із ХБП і ХБП+МС при УЗ-обстеженні у В-режимі виявлено збільшення розмірів печінки і ПЗ, підвищення їх ехоструктури, «збіднення» судинного малюнка, дистальне згасання ультразвуку.

У групі контролю середні показники жорсткості печінки і ПЗ становили 4,80±0,24 кПа і 4,67±0,12 кПа відповідно. Тобто щільність печінки та ПЗ були практично зіставні у здорових людей. Тканина обох досліджуваних паренхіматозних органів картувалася синім кольором, що свідчило про їх незмінену структуру.

Серед пацієнтів групи хворих на ХБП показник жорсткості печінки становив 6,88±0,24 кПа і був на 30,2% достовірно вищим від такої групи контролю ($p<0,05$). У хворих на ХБП+МС досліджуваний показник становив 7,70±0,15 кПа, що на 37,6% та на 10,6% перевищував такий групи контролю і групи хворих на ХБП відповідно ($p<0,05$). Рівень жорсткості ПЗ у групі пацієнтів з ХБП та МС становив 7,08±0,11 кПа і був на 34,0% і на 8,6% вищим щодо такої групи практично здорових людей і тих, що страждають на ХБП, відповідно ($p<0,05$).

Виявлено, що показник жорсткості печінки у групі пацієнтів із ХБП та супутнім МС був достовірно вищим від показника жорсткості ПЗ ($p<0,05$).

Наявність екскреторної недостатності ПЗ визначали за рівнем фекальної α -еластази. У всіх хворих спостерігали ЗСН ПЗ. Показник фекальної α -еластази у хворих на ХБП+МС становив 114,52±2,79 мкг/г, що було достовірно нижче такого у групі пацієнтів із ХБП без МС (158,60±5,55 мкг/г; $p<0,05$).

Підвищений вміст глюкози крові та HbA1c свідчить про ускладнювальний вплив МС на формування ендокринної недостатності ПЗ при ХБП і мотивує до раннього моніторингу маркерів ЦД при ХБП у поєднанні з МС. Достовірно вищий рівень індекс НОМА у групі хворих на ХБП+МС щодо групи ХБП підтверджує наявність інсулінорезистентності у пацієнтів із досліджуваною коморбідністю.

Під час проведення ЕХЗ у пацієнтів із ХБП та МС виявлено наявність достовірного підвищення жорсткості як печінки, так і ПЗ ($p<0,05$) порівняно з такими хворими без супутнього МС. Наявність коморбідного МС не тільки обтяжило перебіг ХБП, а й призвело до посилення структурних змін печінки і ПЗ та їхній взаємовплив.

У пацієнтів із ХБП та МС рівень жорсткості ПЗ був достовірно нижчим, ніж печінки ($p<0,05$), що свідчить про більш виражений ступінь ураження паренхіми печінки порівняно із структурою ПЗ. Це може бути пов'язано з довшою тривалістю захворювань гепатобіліарної системи в обстежуваних пацієнтів.

При вивченні зовнішньосекреторної функції ПЗ у пацієнтів із ХБП було виявлено легкий ступінь, а у пацієнтів із ХБП та супутнім МС – середній ступінь тяжкості. Наявність глибшої екскреторної недостатності у групі хворих на ХБП та МС порівняно з групою пацієнтів без МС ($p<0,05$) свідчить про обтяжуючий вплив МС на перебіг ХБП.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на хронічний біліарний панкреатит із супутнім метаболічним синдромом (МС) встановлено більш виражені розлади обміну глюкози порівняно з такими при ізольованому процесі за рівнем глюкози крові натще, показником HbA1c та індексом НОМА (на 11,54%, 10,32% і 29,23% відповідно), що довело наявність при коморбідності поглиблення ендокринної дисфункції у бік формування цукрового діабету.

2. Встановлення достовірно вищих значень ІМТ, обхвату талії та індексів абдомінального ожиріння свідчить про наявність порушення жирового обміну у бік надмірної маси тіла та абдомінального ожиріння у пацієнтів із хронічним біліарним панкреатитом на тлі супутнього МС.

3. За наявності МС у пацієнтів із хронічним біліарним панкреатитом встановлено більш значущі структурні порушення печінки і підшлункової залози у бік підвищення щільності за даними еластометрії хвилі зсуву (на 10,64% і 8,61% відповідно).

4. У хворих на хронічний біліарний панкреатит із супутнім МС встановлено наявність більш глибокої зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози порівняно з пацієнтами з ізольованим процесом – на 27,8% за вмістом фекальної α -еластази.

5. Отримані результати довели обтяжувальний вплив супутнього МС на структурний стан печінки і структурно-функціональний стан підшлункової залози при хронічному біліарному панкреатиті.

Відомості про авторів

Бабінець Лілія Степанівна – д-р мед. наук, професор, завідувач, кафедра терапії та сімейної медицини, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. *E-mail: lilyababinets@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-0560-1943

Кицай Катерина Юріївна – д-р філософії, асистент, кафедра терапії та сімейної медицини, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; тел.: (097) 243-11-85. *E-mail: kateryna.kytsai@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-9729-2366

Information about authors

Babinets Liliya S. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Therapy and Family Medicine, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of Ministry of Health of Ukraine. *E-mail: lilyababinets@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-0560-194

Kytsai Kateryna Yu. – MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Therapy and Family Medicine, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of Ministry of Health of Ukraine; tel.: (097) 243-11-85. *E-mail: kateryna.kytsai@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-9729-2366

ПОСИЛАННЯ

- Alkully T, Darr U, Renno A, Khan Z, Oraibi O, Ruzieh M, et al. Su1327 Endoscopic Ultrasound Findings of Fatty Pancreas; Incidence, Etiology, and Clinical Implication. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2016;83(5):AB353 doi: 10.1016/j.gie.2016.03.900.
- Babinets LS, Melnyk NA. Comparative analysis of life quality parameters of patients with a combination of stable coronary artery disease and metabolic syndrome. *Roman J Diabetes Nutr Metabol Dis*. 2022;29(2):167-72. doi: 10.46389/rjd-2022-1088.
- 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. *Wiad Lek*. 2017;70(2):213-6.
- Bi Y, Wang J-L, Li M-L. The association between pancreas steatosis and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metabol Res Rev*. 2019;35(5):e3142. doi: 10.1002/dmrr.3142.
- Chan TT, Tse YK, Lui RN, Wong GL, Chim AM, Kong AP, et al. Fatty Pancreas Is Independently Associated With Subsequent Diabetes Mellitus Development: a 10-year Prospective Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(9):2014-2022.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2021.09.027.
- Danielsson O, Nissinen MJ, Jula A, Salomaa V, Männistö S, Lundqvist A, et al. Waist and hip circumference are independently associated with the risk of liver disease in population-based studies. *Liver Int*. 2021;41(12):2903-13. doi: 10.1111/liv.15053.
- Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006;444(7121):881-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.05.016.
- DiMaggio EP, DiMaggio MJ. Chronic Pancreatitis: Landmark Papers, Management Decisions, and Future. *Pancreas*. 2016;45(5):641-50. doi: 10.1097/MPA.0000000000000599.
- DiMaggio MJ, DiMaggio EP. Chronic pancreatitis. *Current Opin Gastroenterol*. 2012;28(5):523-31. doi: 10.1097/O1.mog.0000175543.42582.55.
- Dominguez-Muñoz JE. Management of pancreatic exocrine insufficiency. *Current Opin Gastroenterol*. 2019;35(5):455-9 doi: 10.1097/MOG.0000000000000562.
- Dominguez-Muñoz JE, Phillips M. Nutritional therapy in chronic pancreatitis. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2018;47(1):95-106. doi: 10.1016/j.gtc.2017.09.004.
- Ferfetska KV, Fediv OI. The role of the metabolic syndrome in the development of chronic pancreatitis (literature review). *Bukovyna Medical Herald*. 2013;17(2):174-8.
- Girman CJ, Kou TD, Cai B, Alexander CM, O'Neill EA, Williams-Herman DE, et al. Patients with type 2 diabetes mellitus have higher risk for acute pancreatitis compared with those without diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12(9):766-71. doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01231.x.
- Habtezion A. Inflammation in acute and chronic pancreatitis. *Current Opin Gastroenterol*. 2015;31(5):395-9. doi: 10.1097/MOG.0000000000000195.
- Khrystych TN, Hontsaryuk DA. Chronic pancreatitis in comorbid disorder with metabolic syndrome. *Bulletin club Pancreatol*. 2019;2(43):15-9.
- Koh JC, Loo WM, Goh KL, Sugano K, Chan WK, Chiu WY, et al. Asian consensus on the relationship between obesity and gastrointestinal and liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(8):1405-13. doi: 10.1111/jgh.13385.
- Kromrey ML, Friedrich N, Hoffmann RT, Bülow R, Völzke H, Weiss FU, et al. Pancreatic Steatosis Is Associated With Impaired Exocrine Pancreatic Function. *Invest Radiol*. 2019;54(7):403-8. doi: 10.1097/RLI.0000000000000554.
- Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J*. 2017;5(2):153-99. doi: 10.1177/2050640616684695.
- Löhr JM, Oliver MR, Frulloni L. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency. *United European Gastroenterol J*. 2013;1(2):79-83. doi: 10.1177/2050640613476500.
- Majumder S, Philip NA, Takahashi N, Levy MJ, Singh VP, Chari ST. Fatty Pancreas: Should We Be Concerned? *Pancreas*. 2017;46(10):1251-8. doi: 10.1097/MPA.0000000000000941.
- Melitas C, Meiselman M. Metabolic Pancreatitis: Pancreatic Steatosis, Hypertriglyceridemia, and Associated Chronic Pancreatitis in 3 Patients with Metabolic Syndrome. *Case Rep Gastroenterol*. 2018;12(2):331-6. doi: 10.1159/000490042.
- Redkva OV, Babinets LS, Halabitska IM. Evaluation of parameters of actual typical pathogenetic syndromes in comorbidity of type 2 diabetes mellitus and chronic pancreatitis. *Wiad Lek*. 2021;7(10):2557-9.
- Rodrigues-Pinto E, Caldeira A, Soares JB, Antunes T, Carvalho JR, Costa-Maia J, et al. Clube Português do Pncreas Recommendations for Chronic Pancreatitis: Etiology, Natural History, and Diagnosis (Part I). *GE Port J Gastroenterol*. 2019;26(5):346-55. doi: 10.1159/000497388.
- Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(3):195-203. doi: 10.1097/O1.mcg.0000436438.60145.5a.
- Uygun A, Kadayıfci A, Demirci H, Saglam M, Sakin YS, Ozturk K, et al. The effect of fatty pancreas on serum glucose parameters in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Intern Med*. 2015;26(1):37-41. doi: 10.1016/j.ejim.2014.11.007.
- Yu Q, Pang B, Liu R, Rao W, Zhang S, Yu Y. Appropriate Body Mass Index and Waist-hip Ratio Cutoff Points for Overweight and Obesity in Adults of Northeast China. *Iran J Public Health*. 2017;46(8):1038-45.

Стаття надійшла до редакції 23.02.2023. – Дата першого рішення 02.03.2023. – Стаття подана до друку 06.04.2023

Хронічне обструктивне захворювання легень та синдром нічного апное – мультидисциплінарна проблема клінічної медицини

Н. В. Чаплинська, В. Т. Рудник, Т. Ю. Гавриш, Х. С. Симчич, Л. М. Скрипник
Івано-Франківський національний медичний університет

Синдром обструктивного апное сну (СОАС) і хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є двома досить поширеними в клінічній практиці захворюваннями, а серцево-судинна коморбідність дуже часто присутня при кожному з них.

Мета дослідження: аналіз клінічних особливостей перебігу хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з ризиком синдрому нічного апное.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 47 хворих на ХОЗЛ III ступеня бронхіальної обструкції, групи E: 9 (19,1%) жінок та 38 (80,9%) чоловіків. Учасників дослідження було розподілено на дві групи: I група (ХОЗЛ) – 32 особи, II група (ХОЗЛ + синдром апное) – 15 осіб.

Пацієнтам проведено клінічне, спірографічне лабораторне, рентгенологічне, ультразвукове, електрокардіографічне обстеження, застосовували анкету STOP-Bang для з'ясування ризику розвитку синдрому нічного апное, вивчали вплив бронхообструкції на рівні денної сонливості (шкала Epworth) і депресії (опитувальник Бека).

Результати. Аналіз результатів дослідження продемонстрував, що серед обстежених пацієнтів із ХОЗЛ у 32 (68,1%) визначено наявність високого ризику синдрому нічного апное. У цієї когорти пацієнтів були наявні ознаки денної сонливості за шкалою Epworth, за опитувальником Бека вони набирали більше 10 балів, тобто зареєстровано легкий рівень депресії ситуативного чи невротичного генезу.

Встановлено, що серед хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ризиком нічного апное (II група) ішемічну хворобу серця діагностували у 24 (75%) випадках, артеріальну гіпертензію – у 22 (68,8%) випадках, цукровий діабет – у 15 (46,9%) випадках. Водночас поширеність даних нозологій у хворих на ХОЗЛ без ризику нічного апное була достовірно ($p < 0,05$) нижчою. Індекс коморбідності Чарлсона у хворих на ХОЗЛ та ризиком апное був у межах 3–4 балів, 10-річне виживання – в межах 77–53%.

Висновки. Високий ризик синдрому апное за результатами скринінгового анкетування, надмірна денна сонливість, депресивні стани у хворих на ХОЗЛ повинні спонукати лікарів первинного етапу медичної допомоги скеровувати таких пацієнтів на повноцінне обстеження методом полісомнографії для підтвердження СОАС. Адже ХОЗЛ, СОАС та серцево-судинна коморбідність характеризуються більш несприятливими клінічним перебігом та прогнозом, ніж кожне з цих захворювань окремо.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, синдром обструктивного апное сну.

Chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome – a multidisciplinary problem of clinical medicine

N. V. Chaplynska, V. T. Rudnyk, T. Yu. Havrysh, Kh. S. Symchych, L. M. Skrypnyk

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are more common pathologies in clinical practice, which are accompanied very often by cardiovascular comorbidity.

The objective: to analyze the clinical features of chronic obstructive pulmonary disease course in combination with the risk of sleep apnea syndrome.

Materials and methods. 47 patients with COPD III degree of bronchial obstruction, group E participated in the study: 9 (19.1%) women and 38 (80.9%) men. The study participants were divided into two groups: I group (COPD) – 32 persons, II group (COPD + apnea syndrome) – 15 individuals.

Clinical, spirometric laboratory, X-ray, ultrasound, and electrocardiographic examinations were performed to the patients, the STOP-Bang questionnaire was used to determine the risk of sleep apnea syndrome development, and the influence of bronchial obstruction on the daytime sleepiness (Epworth scale) and depression (Beck questionnaire) was studied.

Results. The analysis of the results of the study presented that among the examined patients with COPD 32 (68.1%) subjects were identified with a high risk of sleep apnea syndrome. In this cohort of patients there were signs of daytime sleepiness according to the Epworth scale, and according to the Beck questionnaire they scored more than 10 points, that is, a mild level of depression of situational or neurotic origin was found.

It was found that among patients with COPD in combination with the risk of night apnea (II group), coronary heart disease was diagnosed in 24 (75%) cases, arterial hypertension – in 22 (68.8%) cases, diabetes – in 15 (46.9%). At the same time, the prevalence of these nosologies in patients with COPD without the risk of night apnea was significantly ($p < 0.05$) lower. The

Charlson comorbidity index in patients with COPD and risk of apnea was within 3–4 points, 10-year survival was within 77–53%.

Conclusions. The high risk of apnea syndrome according to the results of the screening questionnaire, excessive daytime sleepiness, and depressive states in patients with COPD should prompt primary care physicians to refer such patients to a comprehensive polysomnography examination to confirm OSAS. After all, COPD, OSAS and cardiovascular comorbidity are characterized by a more unfavorable clinical course and prognosis than each of these diseases separately.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, obstructive sleep apnea syndrome.

Поліморбідність є однією з особливостей сучасної клініки внутрішніх хвороб, а ішемічна хвороба серця (ІХС), артеріальна гіпертензія (АГ) і хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) вважаються найбільш поширеними захворюваннями дорослого населення розвинутих країн. Доволі часто зустрічаються пацієнти, у яких ХОЗЛ поєднується із синдромом обструктивного апное сну (СОАС), а серцево-судинна коморбідність нерідко присутня при кожному з них [8, 9, 25].

Поширеність ХОЗЛ серед дорослих у США становить 13,9%, а обструктивне апное уві сні вражає від 9% до 26% дорослого населення США [6]. Пацієнти з поєднанням СОАС та ХОЗЛ мають гірші показники нічної гіпоксемії та гіперкапнії, у них швидше розвивається легенева гіпертензія [5].

Системне запалення, властиве хворим на ХОЗЛ, на додаток внаслідок тютюнопаління, спричиняє додатковий негативний вплив на серцево-судинну систему таких хворих [2, 14]. Метаболічний синдром (МС) та підвищення маркерів системного запалення діагностують у майже 50% хворих на ХОЗЛ. Ці процеси зі свого боку зумовлюють розвиток ендотеліальної дисфункції та атеросклеротичних змін судин. З іншого боку, при ХОЗЛ зростає еластолітична активність та посилюється деградація сполучних тканин, що спричиняє збільшення жорсткості судинної стінки. Ці механізми провокують розвиток серцево-судинних захворювань (ССЗ) у хворих на ХОЗЛ [9, 10, 15, 17].

Соматичні наслідки СОАС не менш значущі: це кардіоваскулярні (АГ, ІХС, серцева недостатність, порушення ритму, інсульт) та важкі метаболічні розлади (резистентність до інсуліну та лептину, цукровий діабет 2-го типу, ожиріння).

Фактори впливу СОАС на розвиток ССЗ:

- підвищення тонуусу симпатичної нервової системи,
- інтермітуюча гіпоксемія,
- оксидативний стрес,
- системне запалення,
- ендотеліальна дисфункція,
- метаболічні порушення,
- зміни внутрішньогрудного тиску [16, 17, 19, 23, 25].

Поєднання ХОЗЛ та СОАС взаємно обтяжує перебіг цих нозологій та пов'язане з більш несприятливим прогнозом, ніж будь-яке з цих захворювань окремо [21, 24]. Тяжкість обструктивних порушень дихання корелює з порушеннями сну у таких хворих. Це спонукало науковців визначити цей стан як єдиний синдром перехресту – «overlap syndrome» [12, 13, 18].

Мета дослідження: оцінювання клінічних особливостей перебігу хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з ризиком синдрому нічного апное.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження включено 47 хворих на ХОЗЛ III ступеня бронхіальної обструкції, групи E. Серед них було 9 (19,1%) жінок та 38 (80,9%) чоловіків. Середній вік пацієнтів становив $60,60 \pm 2,13$ року.

Хворим проведено клінічне, спірографічне лабораторне, рентгенологічне, ультразвукове, електрокардіографічне обстеження. Для з'ясування ризику синдрому нічного апное використовували анкету STOP-Bang [3, 4, 20]. Було проаналізовано вплив захворювання на рівні денної сонливості (шкала Epworth) [22] і депресії (опитувальник Бека) [1]. Під час обстеження пацієнтів брали до уваги супутню патологію та розраховували індекс коморбідності Чарлсона [7].

Статистичний аналіз даних проводили за використанням пакета статистичних функцій програми Microsoft Excel для Microsoft 365 MSO 16.0.13530.2040418. Ідентифікатор ліцензії: EWW_58cc64b2-cc32-48b6-bd4b-cce379e20247_574357c00167ce3139. Ідентифікатор сеансу: F1221D8E-124A-49E5-892D-0BDA291BF859.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед обстежених пацієнтів із ХОЗЛ у 32 (68,1%) ($p < 0,01$) методом скринінгу за допомогою анкети STOP-Bang визначено наявність високого ризику синдрому нічного апное, оскільки вони дали позитивну відповідь на більше ніж 3 запитання вищезгаданого опитувальника. Усі ці пацієнти – чоловічої статі і були включені у II групу. До I групи увійшли 15 (31,9%) хворих на ХОЗЛ без ризику синдрому нічного апное.

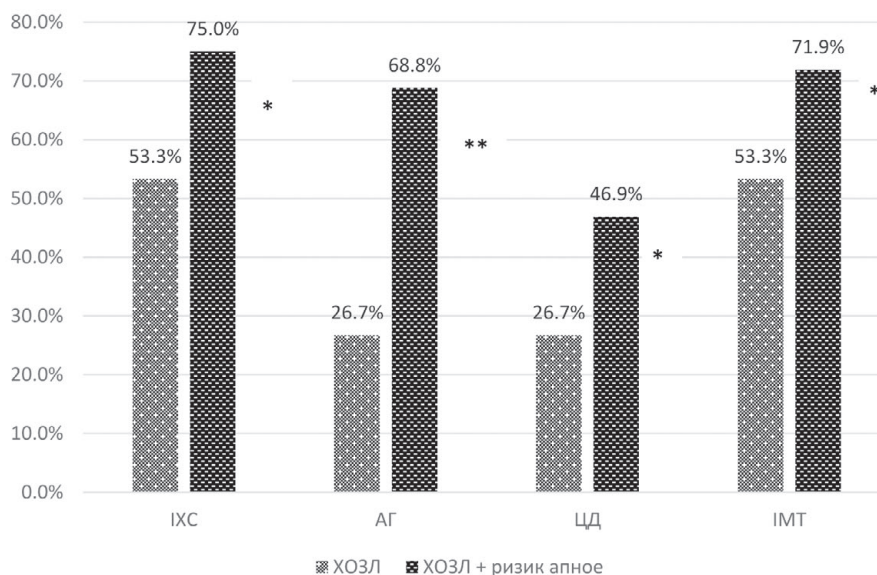
Згідно з даними літератури відомо, що у 730 млн осіб віком 30–69 років встановлений СОАС. Діагностичним критеріям СОАС відповідають приблизно 34% чоловіків та 17% жінок середнього віку. Необхідно зазначити, що більш ніж у 85% пацієнтів із клінічно значущим СОАС цю патологію не було діагностовано, а частина хворих, яких направляють на обстеження, є лише «верхівкою айсберга» поширеності СОАС [11, 14].

Оцінювання клініко-функціональних даних, які включали основні параметри – ОФВ1, задишка за mMRC (modified Medical Research Council), 6-хвилинний тест-хода, визначення індексу маси тіла (ІМТ), частота загострень та госпіталізацій – наведено у таблиці.

Дані таблиці свідчать, що у хворих на ХОЗЛ із ризиком синдрому нічного апное (II група) відзначається тяжчий перебіг захворювання з більш вира-

Клініко-функціональна характеристика обстежених хворих

Показник	I група ХОЗЛ, n=15	II група ХОЗЛ + ризик апное, n=32	P
ОФВ1, %	45,17±0,65	40,97±0,84	p<0,05
MRC, бали	2,31±0,13	3,27±0,078	p<0,05
6-хв тест-хода, м	283,77±9,92	182,67±5,97	p<0,01
ІМТ, кг/м ²	28,06±0,21	31,22±0,34	p<0,05
Частота загострень протягом року, n	1,47±0,12	2,94±0,14	p<0,05
Частота госпіталізацій протягом року, n	1,19±0,11	2,08±0,13	p<0,05



Поширеність супутніх захворювань в обстежених пацієнтів

Примітка: достовірність різниці показників між групами хворих: * – p<0,05; ** – p<0,01.

женою інтенсивністю задишки, погіршенням функціональних обструктивних порушень, зниженням толерантності до фізичного навантаження, більшою частотою загострень та госпіталізацій.

Показник денної сонливості за шкалою Epworth у всіх 47 хворих був на рівні 5,84±0,21 бала, що відповідає нормальному сну. Аналізуючи кожен показник сонливості окремо по групах, з'ясувалося, що серед обстежених нами пацієнтів у 23 (48,9%) хворих на ХОЗЛ були наявні чіткі ознаки денної сонливості, тобто показник перевищував 7 балів за шкалою Epworth. Водночас усі вони (100%) входили до II групи обстежених осіб (ХОЗЛ та ризик синдрому апное). У двох пацієнтів II групи (6,25%) показник сонливості перевищував 9 балів, що відповідає аномальній сонливості. Ця сама група пацієнтів за опитувальником Бека набирала 14,93±0,27 бала, тобто зареєстровано легкий рівень депресії ситуативного чи невротичного генезу.

Відомо, що СОАС суттєво знижує тривалість і порушує якість життя хворих. Надмірна денна сонливість, когнітивні та невротичні розлади, нічний храп, сексуальні розлади стають причиною індивідуальних і соціальних конфліктів пацієнтів. Хворі на СОАС входять до групи ризику щодо транспортного та виробничого

травматизму. Порушення чи дефіцит сну потенційно негативно впливають на розвиток серцево-судинної патології, метаболічних порушень [5, 7, 8, 12, 18].

Аналізуючи дані про супутні захворювання (рисунки), встановлено, що серед хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ризиком нічного апное (II група, n=32) ішемічна хвороба серця діагностована у 24 (75%) випадках, артеріальна гіпертензія – у 22 (68,8%) випадках, цукровий діабет – у 15 (46,9%) випадках. Поширеність даних нозологій у хворих на ХОЗЛ I групи була достовірно (p<0,05) нижчою. Підвищений індекс маси тіла визначено у 8 (53,3%) хворих I групи та у 23 (71,9%) хворих II групи (p<0,05). Ожиріння I ступеня діагностовано у 7 (46,7%) хворих на ХОЗЛ I групи та у 29 (90,1%) (p<0,05) хворих на ХОЗЛ II групи з ризиком синдрому нічного апное.

Як відомо, супутня патологія пацієнта значно впливає на перебіг основного захворювання, його наслідки, розвиток ускладнень. У цьому дослідженні ми підраховуючи індекс коморбідності Чарлсона. Встановлено, що у хворих I групи він становив 2,67±0,097, II групи – 3,59±0,13 та був достовірно (p<0,05) вищим. Відповідно 10-річне виживання хворих I групи було в межах 90–77%, II групи – в межах 77–53% (p<0,05).

У популяційних дослідженнях зазначено, що саме коморбідність виступає загальносвітовою медичною проблемою і визначає індивідуальний прогноз для кожного пацієнта (функціональні можливості, тривалість і якість життя, інвалідність та летальність) [16, 17, 19, 26]. Крім того, вона має масштабні соціальні наслідки на популяційному рівні. Тому в усьому світі медичними фахівцями вказується на гостру необхідність проведення популяційних досліджень коморбідності і особливо відзначається, що поліпатія кардинально впливає на визначення діагностично-лікувального підходу ведення хворого та його прогноз, що є надважливим [19, 23, 25].

ВИСНОВКИ

1. Серед обстежених пацієнтів із ХОЗЛ за допомогою анкети STOP-Bang у 68,1% ($p < 0,01$) хворих визначено високий ризик синдрому нічного апное. У них визнано тяжчий перебіг захворювання з більш вираженою інтенсивністю задишки, погіршенням функціональних обструктивних порушень, зниженням толерантності до фізичного навантаження, більшою частотою загострень та госпіталізацій.

2. Денну сонливість (за шкалою Epworth) та легкий рівень депресії ситуативного чи невротичного

генезу (за опитувальником Бека) діагностовано у 48,9% ($p < 0,05$) хворих на ХОЗЛ із ризиком синдрому нічного апное.

3. Аналізуючи дані про супутні захворювання, встановлено, що серед хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ризиком нічного апное більш високою була поширеність ішемічної хвороби серця ($p < 0,05$), артеріальної гіпертензії ($p < 0,01$), цукрового діабету ($p < 0,05$) та підвищеного індексу маси тіла ($p < 0,05$). Така коморбідність має значний негативний вплив на перебіг основного захворювання, його наслідки, розвиток ускладнень, прогноз, що підтверджується нижчим відсотком ($p < 0,05$) 10-річного виживання за індексом коморбідності Чарлсона.

Перспективи подальших досліджень. Результати цього дослідження нашоухують на думку про доцільність проведення лікарями первинного етапу медичної допомоги скринінгового опитування хворих на ХОЗЛ на предмет синдрому обструктивного апное сну. У випадку позитивних результатів анкетування слід розглядати питання про повноцінне обстеження таких пацієнтів на предмет підтвердження СОАС методом полісомнографії.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Чапльинська Наталя Володимирівна – канд. мед. наук, доцент, кафедра терапії, сімейної та екстреної медицини післядипломної освіти, Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (0342) 55-32-69, (050) 209-41-71. *E-mail: nchaplynska@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5008-7453

Рудник Вікторія Тарасівна – канд. мед. наук, доцент, кафедра терапії, сімейної та екстреної медицини післядипломної освіти Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (0342) 55-32-69, (099) 275-40-46. *E-mail: vikysja6@ukr.net*

ORCID: 0000-0003-2582-8544

Гавриш Тарас Юрійович – канд. мед. наук, доцент, кафедра терапії сімейної та екстреної медицини післядипломної освіти, Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (0342) 55-32-69. *E-mail: havr@i.ua*

Симчич Христина Степанівна – канд. мед. наук, доцент, кафедра терапії, сімейної та екстреної медицини післядипломної освіти, Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (0342) 55-32-69. *E-mail: simkhrstep@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-6519-8500

Скрипник Любов Миронівна – канд. мед. наук, доцент, кафедра терапії, сімейної та екстреної медицини післядипломної освіти, Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (0342) 55-32-69, (099) 377-55-95. *E-mail: lubovms@ukr.net*

ORCID: 0000-0001-5630-2778

Information about the authors

Chaplynska Nataliia V. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Therapy, Family and Emergency Medicine of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, tel.: (0342) 55-32-69, (050) 209-41-71. *E-mail: nchaplynska@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5008-7453

Rudnyk Viktoriia T. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Therapy, Family and Emergency Medicine of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, tel.: (0342) 55-32-69, (099) 275-40-46. *E-mail: vikysja6@ukr.net*

ORCID: 0000-0003-2582-8544

Havrysh Taras Yu. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Therapy, Family and Emergency Medicine of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, tel.: (0342) 55-32-69. *E-mail: havr@i.ua*

Symchych Khrystyna S. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Therapy, Family and Emergency Medicine of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, tel.: (0342) 55-32-69. *E-mail: simkhrstep@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-6519-8500

Skrypnyk Liubov M. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Therapy, Family and Emergency Medicine of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, tel.: (0342) 55-32-69, (099) 377-55-95. *E-mail: lubovms@ukr.net*

ORCID: 0000-0001-5630-2778

ПОСИЛАННЯ

- Indiana State Medical Association. Beck's Depression Inventory This depression inventory can be self-scored. The scoring scale is at the end of the questionnaire [Internet]. Indianapolis: ISMA; 2014. Available from: <https://www.ismanet.org/doctoryourspirit/pdfs/Beck-Depression-Inventory-BDI.pdf>.
- Bironneau V, Goupil F, Ducluzeau PH, Le Vaillant M, Abraham P, Henni S, et al. Association between obstructive sleep apnea severity and endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):39. doi: 10.1186/s12933-017-0521-y.
- Chung F, Abdullah HR, Liao P. STOP-Bang Questionnaire: A Practical Approach to Screen for Obstructive Sleep Apnea. *Chest*. 2016;149(3):631-8. doi: 10.1378/chest.15-0903.
- Chung F, Liao P, Farney R. Correlation between the STOP-Bang Score and the Severity of Obstructive Sleep Apnea. *Anesthesiology*. 2015;122(6):1436-7. doi: 10.1097/ALN.0000000000000665.
- Feschchenko YI, Nazarenko KV. Cardiac arrhythmias in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea. *Theoretical Pract J. Asthma Allergy*. 2014;4:5-7.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (2023 report) [Internet]. USA:GOLD; 2023. Available from: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
- Sarsenbayeva GI, Tursynbekova AE. Modern approaches to the assessment of comorbidity in patients. *Cardiosomatics*. 2019;10(1):19-23. doi: 10.26442/22217185.2019.1.180073.
- Ioachimescu OC, Janocko NJ, Ciavatta MM, Howard M, Warnock MV. Obstructive Lung Disease and Obstructive Sleep Apnea (OLDOSA) cohort study: 10-year assessment. *J Clin Sleep Med*. 2020;16(2):267-77. doi: 10.5664/jcs.m.8180.
- Bouloukaki I, Fanaridis M, Testelmans D, Pataka A, Schiza S. Overlaps between obstructive sleep apnoea and other respiratory diseases, including COPD, asthma and interstitial lung disease. *Breathe (Sheff)*. 2022;18(3):220073. doi: 10.1183/20734735.0073-2022.
- Czerwaty K, Dżaman K, Sobczyk KM, Sikorska KI. The Overlap Syndrome of Obstructive Sleep Apnea and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *Biomed*. 2022;11(1):16. doi: 10.3390/biomed11010016.
- Kendzierska T, Leung RS, Aaron SD, Ayas N, Sandoz JS, Gershon AS. Cardiovascular outcomes and all-cause mortality in patients with obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease (overlap syndrome). *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16:71-81. doi: 10.1513/AnnalsATS.201802-136OC.
- Laforest L, Roche N, Devouassoux G, Belhassen M, Chouaid C, Ginoux M, Van Ganse E. Frequency of comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease, and impact on all-cause mortality: A population-based cohort study. *Respir Med*. 2016;117:33-9. doi: 10.1016/j.rmed.2016.05.019.
- Gleeson M, McNicholas WT. Bidirectional relationships of comorbidity with obstructive sleep apnoea. *Eur Respirator Rev*. 2022;31:210256. doi: 10.1183/16000617.0256-2021.
- Mostbauer H.V. Syndrom obstruktywno apnoe snu ta arterialna hipertenzia. *Zdorzovja Ukr*. 2021;4:31-5.
- Zhang P, Chen B, Lou H, Zhu Y, Chen P, Dong Z, Zhu X, Li T, Lou P. Predictors and outcomes of obstructive sleep apnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease in China. *BMC Pulm Med*. 2022;22(1):16. doi: 10.1186/s12890-021-01780-4.
- Reutrakul S, Mokhlesi B. Obstructive Sleep Apnea and Diabetes: A State of the Art Review. *Chest*. 2017;152(5):1070-86. doi: 10.1016/j.chest.2017.05.009.
- André S, Conde B, Fragoso E, Boléo-Tomé JP, Areias V, Cardoso J; GI DPOC-Grupo de Interesse na Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica. COPD and Cardiovascular Disease. *Pulmonol*. 2019;25(3):168-76. doi: 10.1016/j.pulmoe.2018.09.006.
- Singh S, Kaur H, Singh S, Khawaja I. The Overlap Syndrome. *Cureus*. 2018;10(10):e3453. doi: 10.7759/cureus.3453.
- Shi Y, Zhang J, Huang Y. Prediction of cardiovascular risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a study of the National Health and Nutrition Examination Survey database. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):417. doi: 10.1186/s12872-021-02225-w.
- Toronto Western Hospital, University Health Network, University of Toronto. STOP-Bang Questionnaire [Internet]. Toronto: Toronto WH, UHN, University of Toronto; 2012. Available from: <http://www.stopbang.ca/osa/screening.php>.
- Suri TM, Suri JC. A review of therapies for the overlap syndrome of obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease. *FASEB Bioadv*. 2021;3(9):683-693. doi: 10.1096/fba.2021-00024.
- The Epworth Sleepiness Scale. The Nature of Sleepiness and its Measurement [Internet]. USA: ESS; 2012. Available from: <https://epworthsleepinessscale.com/>.
- Tondo P, Scioscia G, Hoxhallari A, Sabato R, Sorangelo S, Mansueto G, Giuliani A, Foschino Barbaro MP, Lacedonia D. Clinical Evaluation and Management of Overlap Syndrome (OS) and Obesity Hypoventilation Syndrome (OHS). *Clocks Sleep*. 2022;4(4):735-44. doi: 10.3390/clocksleep4040055.
- McNicholas WT. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnoea-the overlap syndrome. *J Thorac Dis*. 2016;8(2):236-42. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2016.01.52.
- Wang JJ. Risk of Coronary Heart Disease in People with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-Analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:2939-44. doi: 10.2147/COPD.S331505.
- Li XF, Wan CQ, Mao YM. Analysis of pathogenesis and drug treatment of chronic obstructive pulmonary disease complicated with cardiovascular disease. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:979959. doi: 10.3389/fmed.2022.979959.

Стаття надійшла до редакції 01.02.2023. – Дата першого рішення 09.02.2023. – Стаття подана до друку 09.03.2023

The results of surgical treatment of patients with many valve defects in combination with coronary pathology

P. M. Semeniv

Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv

The objective: to analyze the impact of various surgical management on the duration of the ischemic period and the quality of myocardial protection during simultaneous combined correction of two-three heart valves and myocardial revascularization.

Materials and methods. The results of the treatment of single-stage multivalve correction in combination with coronary artery bypass grafting in 93 patients, which was performed at the M.M. Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery for the period from 2014 to 2021, were studied.

Depending on the methods and the sequence of surgical manipulations, the patients were divided into three groups. I group – 42 patients who had the correction of heart valves firstly and then aortocoronary shunting in conditions of pharmaco-cold cardiac arrest, II group – 36 patients who first had aortocoronary bypass surgery, then valve correction in conditions of pharmaco-cold cardiac arrest, III group – 15 patients, who at the first stage had coronary artery bypass grafting on a working heart, then - correction of valve damage in conditions of pharmaco-cold cardiac arrest.

Results. The use of the technique of primary restoration of coronary blood flow by shunting coronary arteries in a working heart before clamping the aorta (before pharmaco-cold cardiac arrest and the start of artificial blood circulation) allows to reduce the duration of artificial blood flow and ischemic time, which positively affects the heart rhythm in the postoperative period.

Conclusions. The technique of performing aortocoronary shunting on a working heart is more effective than when performing aortocoronary shunting in conditions of pharmaco-cold cardiac arrest. This technique requires more time to perform and is technically more difficult, but it can statistically significantly reduce the time of myocardial ischemia, which reduces the frequency of severe heart failure and the frequency of postoperative complications.

Keywords: valvular defects, ischemic heart disease, myocardial ischemia.

Результати хірургічного лікування пацієнтів з багатоклапанними вадами у поєднанні з коронарною патологією

П. М. Семенів

Мета дослідження: аналіз впливу застосування різних хірургічних тактик на тривалість ішемічного періоду та якість захисту міокарда при одномоментній комбінованій корекції двох-трьох клапанів серця та реваскуляризації міокарда.

Матеріали та методи. Досліджено результати лікування одномоментної багатоклапанної корекції у поєднанні з аортокоронарним шунтуванням у 93 хворих, яке виконувалося в Національному інституті серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова за період з 2014 до 2021 рр.

Залежно від тактичних прийомів і послідовності хірургічних маніпуляцій хворі були розподілені на три групи. I група – 42 пацієнти, яким спочатку проводили корекцію клапанів серця, а потім – аортокоронарне шунтування в умовах фармакохолодової зупинки серця, II група – 36 пацієнтів, яким спочатку проводили аортокоронарне шунтування, потім – корекцію клапанів в умовах фармакохолодової зупинки серця, III група – 15 пацієнтів, яким на першому етапі виконували аортокоронарне шунтування на працюючому серці, потім – корекцію ураження клапанів в умовах фармакохолодової зупинки серця.

Результати. Застосування методики первинного відновлення коронарного кровотоку шляхом шунтування коронарних артерій у працюючому серці до перетискання аорти (до фармакохолодової зупинки серця та початку штучного кровообігу) дозволяє скоротити тривалість штучного кровотоку та ішемічний час, що позитивно впливає на серцевий ритм у післяопераційний період.

Висновки. Методика виконання аортокоронарного шунтування на працюючому серці виявилася більш ефективною, ніж при виконанні аортокоронарного шунтування в умовах фармакохолодової зупинки серця. Ця методика потребує більше часу для виконання та технічно складніша, але може статистично достовірно скоротити час ішемії міокарда, що зі свого боку зменшує частоту тяжкої серцевої недостатності та частоту післяопераційних ускладнень.

Ключові слова: клапанні вади, ішемічна хвороба серця, ішемія міокарда.

The prevalence of coronary heart disease in patients with valvular heart disease ranges from 25 to 75% [1, 2, 3, 19, 20]. Prosthetics of heart valves in combination with coronary artery bypass grafting is a standard treatment strategy for this category of patients [4–10, 23, 25]. One of the most important tasks is to ensure adequate intraoperative protection of the myocardium during prolonged work on a stopped heart [7–9]. This problem is relevant in patients who require cardiac surgery such as one-time combined correction of two or three heart valves and myocardial revascularization, when to achieve adequate surgical correction, a long time of aortic compression is required [10–13, 21, 24].

There is no single, generally accepted protocol for correcting the combination of multivalvular lesions with coronary heart disease. That is why the problem of reducing the negative impact of the hypoxic period on the contractile ability of the myocardium is relevant in patients of this category, and to achieve adequate surgical correction requires a long time of aortic compression [14–18, 22].

The objective: evaluate the impact of the use of different surgical tactics on the duration of the ischemic period and the quality of myocardial protection with simultaneous combined correction of two or three heart valves and revascularization of the myocardium.

MATERIALS AND METHODS

The work is based on the analysis of the results of one-step multi-valve correction in combination with coronary artery bypass grafting (CA) in 93 patients, which was performed for the period from 2014 to 2021 at the Amosov Institute. The mean age of the operated patients was 63.2±13.6 years. There were 65 (69.8%) men, average age 63.2±12.6 years, women – 28 (30.2%) average age 64.7±12.9. The vast majority of operated patients had one or more myocardial infarctions and were in NYHA functional class III–IV.

Depending on the tactical approaches and the sequence of surgical manipulations, patients were divided into three groups.

Group I – «Patients who first performed heart valve correction and then coronary artery bypass grafting in cardioplegia» (n=42), Group II – «First coronary artery bypass grafting, then valve correction in cardioplegia» (n=36) and Group III – «The first stage was coronary artery bypass surgery on the working heart, then correction of heart valves» (n=15).

All 93 patients underwent one-step surgeries: valve correction and CA bypass surgery. Variants of surgical manipulations are given in table 1.

In 38 out of 93 cases (40.8%) one-time prosthetics of aortic and mitral valves were performed. Only one patient (1.7%) of the entire sample underwent one-step prosthesis of 3 valves. A total of 134 heart valve prostheses were sewn: of which 87 aortic valve prostheses and 47 mitral prostheses. Used bivalve prostheses: St. Jude Medical Regent, ATS, On-X.

34 support rings were implanted in the mitral position (ATS, St. Jude). Suture plastics were performed in 12 patients: semi-acid plastics and Reed plastics, Allfieri. Amosov-De Vega annuloplication was performed in 30 patients.

Manipulations on the aortic valve, which did not require further prosthetics: removal of vegetations of the aortic valve – was performed in the 1st patient of the first group; valvulotomy, also to the 1st patient of the 2nd group; decalcification of the aortic valve was performed in two patients of the 1st group. Re-prosthesis of the aortic valve was performed in 3 patients (1 in the first group and 2 in the second), including 2 patients underwent aortic root plastic surgery. Also, aortic root plastic surgery was performed to 1 patient of the 3rd group.

Elimination of subaortic stenosis (myectomy) Morrow's operation was performed in 2 patients of the 2nd group. Internal suture surgery of the left atrium was performed in 7 patients. Left atrial appendage was sutured and ligated in 47 patients of the entire sample, and two patients underwent additional removal of thrombi from the left atrium.

All patients underwent direct myocardial revascularization by coronary artery bypass grafting. A total of 193 distal anastomoses were performed in the entire study

Table 1

List of surgical manipulations in the study groups

Manipulations	I Group, n=42	II Group, n=36	III Group, n=15	Together, n=93
Aortic valve prosthesis	39	34	14	87
Mitral valve prosthesis	28	15	4	47
Tricuspid valve prosthesis	1	-	-	1
Mitral valve plastics support ring	12	13	9	34
Mitral valve suture plastic	2	8	6	12
Anuloplication of the tricuspid valve	19	7	4	30
Removal of vegetations of the aortic valve	1	-	-	1
Valvulotomy of the aortic valve	-	1	-	1
Decalcification of the aortic valve	2	-	-	
Plastics of the aortic root	1	1	1	3
Left Atrial Plastic (Internal)	5	2	-	7
Left atrial appendage ligation	22	17	8	47
Morrow operation	-	2	-	2
Reprosthesis of the aortic valve	1	2	-	3
Removal of blood clots from the ear of the left atrium	1	1	-	2

Note: Morrow operation – myectomy, removal of subaortic stenosis; AV – aortic valve.

group. Of which 184 were performed using auto-venous grafts and 9 – using left internal thoracic artery (LITA). The index of myocardial revascularization in the whole study group was 2.1.

More than half of the patients (57 of 93) required bypass surgery of two or more coronary arteries. Single coronary artery bypass grafting was performed in 36 patients (39%). 4 bypass surgery was performed in 7 patients (8%).

RESULTS AND DISCUSSION

Patients had access to the heart according to standard methods: longitudinal middle sternotomy with parallel preparation of auto-venous and LITA. The division of patients into observation groups was based on the use of tactical approaches and the sequence of surgical manipulations.

In the first study group (n=42), a surgical sequence was used, when after antegrade and retrograde administration of the solution, valves were corrected and only then distal anastomoses were applied and cardioplegic solution was injected into these shunts. Anastomoses were placed on the aorta after removal of the clamp and restoration of heart function.

In the II study group (n=36) the introduction of cardioplegic solution was performed after aortic compression and aortotomy in the mouth of the coronary arteries and retrograde, then in sequentially superimposed shunts, and then corrected valvular defects.

In the third group of observations (n=15) myocardial revascularization included the following tactical stages: isolation of the internal thoracic artery with parallel preparation of venous grafts, and in some patients (n=6) shunts were sutured to the aorta. First of all, collateralized coronary arteries were shunted (more often these are sub-occlusive CA, perfusion of which was carried out through collaterals from the pool of another CA).

Depending on the hemodynamic situation during the operation, it was decided to perform coronary artery bypass surgery completely without artificial circulation (n=13) or on parallel perfusion (n=2). In 2 cases, conversion to auxiliary artificial circulation was performed due to unstable hemodynamics and part of the anastomoses was performed on parallel perfusion (without cardioplegic arrest). When performing artificial circulation in parallel perfusion, taking into account mitral valve insufficiency, low contractility and dilatation, passive drainage of the left ventricle through the right pulmonary vein was mandatory. In cases of registration of signs of myocardial ischemia, intracoronary shunts were used.

Another feature of the tactics of surgical treatment of patients of group III was that at the stage of aortic dissection to correct heart valves cardioplegic solution was injected not only into the mouth of the coronary artery and coronary sinus, but also in shunts sewn in the previous stage. After cooling the patient to a temperature of 28–30 °C, the aorta was squeezed, aortotomy was performed and cardioplegic solution was injected into the mouth of the coronary artery, shunts and retrogradely into the coronary sinus, surgical correction of valvular heart disease was performed. Additional administration of cardioplegic solution depended on the duration of aortic compression.

The results of the duration of artificial circulation, ischemia and total duration of surgery are summarized in table 1. As can be seen from the data presented in table 2, the average value of the duration of artificial circulation for group I was 279.3±69.8 minutes, and the time of compression of the aorta – 190.3±47.5 minutes. In the second group, these indicators did not differ statistically significantly from the first, but significantly exceed those in the third group. Also, the time of artificial circulation in group III was affected by the fact that two patients underwent bypass surgery.

As can be seen from Table 1, surgical treatment required a fairly long time of the operation itself, due to the technical difficulties and scope of surgery. In all three groups, a fairly long time of artificial circulation and ischemic heart time was recorded, which significantly exceeded the critical time, which according to the literature is 120 minutes. [9].

In the third observation group, the shortest duration of artificial circulation and the shortest time of aortic compression were recorded. According to Student's test, the differences were statistically significant: in comparison with the I (p=0.001) and II (p=0.001) groups. This is due to the implementation of part of the main stage in the third group – coronary artery bypass grafting on the working heart, in contrast to the first and second groups.

After the operation, patients were transferred to the intensive care unit for further treatment. The early postoperative period was characterized by manifestations of decreased cardiac function. Signs of acute heart failure were registered in some patients. The severity of heart failure was assessed by the level of inotropic support required to ensure an adequate level of hemodynamics after cessation of artificial circulation and surgery, guided by the criteria of the ESC Committee for Practice Guidelines (2010): ≤3 µg/kg.min – low re-

Table 2

Duration of stages of surgical intervention in observation groups (n=93)

Indicator	Group I, n=42	Group II, n=36	Group III, n=15
Total duration of operation	440,2±240,2	436,3±94,6	476,4±121,3
Duration of artificial circulation (minutes)	279,3±69,8	268,4±64,2	179,2±38,9
Aortic compression time (minutes)	190,3±47,5	183,4±44,6	132,2±22,4
Indicator	the difference between groups I and II	the difference between groups I and III	the difference between groups II and III
Total duration of operation	0,467	0,313	0,140
Duration of artificial circulation	0,242	0,001	0,001
Aortic compression time	0,276	0,001	0,001

Table 3

Doses of inotropic support directly upon delivery to the intensive care unit,%

Indicator Doses of inotropic support	Group I, n=42	Group II, n=36	Group III, n=15
< 3 microkg/kg.min	8 (19)	7 (19,4)	6 (40)
3–5 microkg/kg.min	20 (47,6)	17 (47,3)	5 (33,4)
6> microkg/kg.min	14 (33,4)	12 (33,3)	4 (26,6)

Table 4

Dynamics of the level of markers of myocardial damage in the study groups (units per liter)

Indicator	Reference values after cardio-surgical interventions	Values		
		Group I, n=42	Group II, n=36	Group III, n=15
CPK-MB	30–60 (90 at prosthetics of the valve)	110,2±80,3	99,8±71,7	80±54,3
Total CPK	90–900	2034,1±682,3	1901,1±663,2	1804±591
LDH	420–1200	597,3±157,6	599,7±140,8	634,6±240,3
ACT	6–120	122±60,2	112,7±56,5	101,1±54,7
ALT	6–60	52,2±28,4	47,4±27,5	44,7±21,6

nal dose; 3–5 mcg/kg.min – average, positive inotropic effect; 6≥ µg/kg.min – large, which has a positive vaso-pressor effect. Indicators of average doses of inotropic support are given in table 2.

As can be seen from Table 3, almost all patients after the main stage of surgery needed inotropic support. It was found that the most frequent registration of large doses of mimetics was registered in the I and II observation groups, and, accordingly, the least frequent registration of minimum doses. In the third observation group, the registration of minimum doses was typical in 40% of patients, which was twice as high as in the first and second observation groups. Despite of the difference in the frequency of registration of small, medium and large doses of inotropic support between groups, statistically significant differences between groups were absent ($\chi^2=0.102$).

Clinical observations of myocardial damage characterizing the need for inotropic support were confirmed in the laboratory by the dynamics of markers of myocardial damage in the early postoperative period. The degree of myocardial damage was assessed by the level of enzyme activity in the serum 12–14 h after surgery compared with their reference values in patients after cardiac surgery (Table 4).

As can be seen from Table 3, in patients of both groups, the level of total CPK and its CF fraction significantly exceeded the reference values of these indicators in patients after cardiac surgery. The level of ALT, AST, LDH in the vast majority of patients were within the reference values. Despite the absence of statistically significant differences for each individual marker of damage between the obser-

vation groups, the increase in enzyme levels was more pronounced in groups I and II.

Heart failure, including lethal, which developed in the early postoperative period, was regarded by us as the main manifestation of inadequate myocardial protection. Cardiac complications of the early postoperative period are summarized in table 5.

The difference in the frequency of complications between the observation groups allows us to conclude that the proposed method of myocardial protection used in the third observation group was more effective than in the first and second groups.

Postoperative myocardial infarction was registered in 3 patients, 2 patients of the first group and one patient of the second group, which was confirmed by an increase in the level of biochemical markers (see Table 5).

Intra-aortic balloon counterpulsation (IABP) was used in 2 patients of group I and 1 patient of group II. Cardiac arrhythmias occupied a special place among the disorders of the cardiac system. The highest frequency of registration of heart rhythm disorders was registered in the first study group. Irreversible ventricular fibrillation was reported in 3 patients of group I and 3 patients of group II. Group III was characterized by the lowest incidence of cardiac arrhythmias in the postoperative period.

The most significant number of complications was the group of complications that characterized myocardial damage and could indicate the adequacy of intraoperative protection. As can be seen from the presented table, the highest number and frequency of cardiac complications

Table 5

Cardiac complications of the early postoperative period,%

Indicator	Group I, n=42	Group II, n=36	Group III, n=15	Together, n=93
Heart failure II–III	35 (83,3)	29 (80,5)	9 (60)	73 (78,4)
P/o myocardial infarction	2 (4,7)	1 (2,7)	-	3 (3,2)
Using (IABP)	2 (4,7)	1 (2,7)	-	3 (2,1)
including lethal heart failure	3 (7,1)	3 (8,3)	-	6 (6,4)
Arrhythmia	33 (78,5)	25 (69,4)	8 (53,3)	66 (70,9)

was observed in the first study group. Among the causes of acute heart failure as the main cause of postoperative mortality was observed in 4 cases, exclusively in groups I and II, when coronary artery bypass grafting was performed in conditions of cardioplegic arrest. No cases of fatal heart failure have been reported with shunt heart surgery.

CONCLUSIONS

Correction of combined multi-valve pathology with coronary heart disease requires long-term artificial circulation and ischemic heart time, which requires reliable protection of the myocardium, which is difficult to do in the presence of coronary artery stenosis.

Information about author

Semeniv P. M. – MD, PhD-student, Cardiac Surgeon, Department of Surgical Treatment of Heart Pathology With Multiple Organ Failure, State Institution «Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (099) 622-39-35. E-mail: semeniv1989@ukr.net
ORCID: 0000-0001-8382-925X

Відомості про автора

Семенів Петро Михайлович – аспірант, кардіохірург, відділ хірургічного лікування патології серця з поліорганною недостатністю, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ; тел.: (099)622-39-35. E-mail: semeniv1989@ukr.net
ORCID: 0000-0001-8382-925X

REFERENCES

- Okba A, Al Kaabi LS, Kakamad FH, Rawezh S. Early outcome of combined coronary artery bypass grafting and valve surgery. *Edorium J Cardiothorac Vasc Surg* 2018;5:100013C040A.
- Rankin JS, Badhwar V, He X, Jacobs JP, Gammie JS, Furnary AP, et al. The Society of Thoracic Surgeons Mitral Valve Repair/Replacement Plus Coronary Artery Bypass Grafting Composite Score: A Report of The Society of Thoracic Surgeons Quality Measurement Task Force. *Ann Thorac Surg*. 2017;103(5):1475-81. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.09.035.
- Binder A, Ali A, Chawla R, Aziz HA, Abbate A, Jovin IS. Myocardial protection from ischemia-reperfusion injury post coronary revascularization. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2015;13(9):1045-57. doi: 10.1586/14779072.2015.1070669.
- Davidson SM, Ferdinandy P, Andreadou I, Btker HE, Heusch G, Ibañez B, et al. Multitarget Strategies to Reduce Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(1):89-99. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.086.
- Landoni G, Zangrillo A, Lomivorotov W, Likhvantsev V, Ma J, De Simone F, Fominский E. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;23(4):637-46. doi: 10.1093/icvts/ivw171.
- Ursulenko VI, Kupchynskiy OV, Naumova LR, Starodub YuS, Semeniv PM, Galyuk VM, et al. Options and ways to protect myocardium in surgical treatment of valvular heart disease combined with coronary pathology. *Heart and blood vessels*. 2017;(2):61-8.
- El Sabbagh A, Nishimura RA. Clinical Conundrum of Coronary Artery Disease and Aortic Valve Stenosis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(2):e005593. doi: 10.1161/JAHA.117.005593.
- Trenkwalder T, Nelson CP, Musameh MD, Mordi IR, Kessler T, Pellegrini C, et al. Effects of the coronary artery disease associated LPA and 9p21 loci on risk of aortic valve stenosis. *Int J Cardiol*. 2019;276:212-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.11.094.
- Loop FD, Higgins TL, Panda R, Pearce G, Estafanous FG. Myocardial protection during cardiac operations. Decreased morbidity and lower cost with blood cardioplegia and coronary sinus perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992;104(3):608-18. PMID: 1513150.
- Baikoussis NG, Papakonstantinou NA, Verra C, Kakouris G, Chounti M, Hountis P, et al. Mechanisms of oxidative stress and myocardial protection during open-heart surgery. *Ann Card Anaesth*. 2015;18(4):555-64. doi: 10.4103/0971-9784.166465.
- Trummer G, Benk C, Beyersdorf F. Controlled automated reperfusion of the whole body after cardiac arrest. *J Thorac Dis*. 2019;11(10):1464-70. doi: 10.21037/jtd.2019.04.05.
- Singh N, Gimpel D, Chan B, McCormack DJ, El-Gamells A. Custodial Cardioplegia Superior to Blood Cardioplegia? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart Lungs Circul*. 2019;28(3):114. doi: 10.1016/j.hlc.2019.02.139.
- Kohlhauer M, Pell VR, Burger N, Spiroski AM, Gruszczak A, Mulvey JF, et al. Protection against cardiac ischemia-reperfusion injury by hypothermia and by inhibition of succinate accumulation and oxidation is additive. *Basic Res Cardiol*. 2019;114(3):18. doi: 10.1007/s00395-019-0727-0.
- Liu NB, Wu M, Chen C, Fujino M, Huang JS, Zhu P, et al. Novel Molecular Targets Participating in Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury and Cardioprotection. *Cardiol Res Pract*. 2019;2019:6935147. doi: 10.1155/2019/6935147.
- Hoyer A, Kiefer P, Borger M. Cardioplegia and myocardial protection: time for a re-assessment? *J Thorac Dis*. 2019;11(5):E76-E78. doi: 10.21037/jtd.2019.05.08.
- Khana AH, Abbas S, Naizic AK, Iqbal M. Effect of route of cardioplegia delivery on myocardial protection. *J Cardiovasc Dis*. 2015;13(1):10-3.
- Essandoh M. Myocardial Protection During Minimally Invasive Mitral Valve Surgery: Is Retrograde Cardioplegia Alone Enough? *J Cardiothoracic Vascular Anesthesia*. 2019;33(8):2362.
- Kamassai JD, Lowery DR. Cleveland Clinic/Uniformed Services Un. Retrograde Cardioplegia [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538289/>.
- Costa FDAD, Colatusso DFF, Martin GLDS, Parra KCS, Botta MC, Balbi Filho EM, Veloso M, Miotto G, Ferreira ADA, Colatusso C. Long-Term Results of Mitral Valve Repair. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2018;33(1):23-31. doi: 10.21470/1678-9741-2017-0145.
- Kim BJ, Kim YS, Kim HJ, Ju MH, Kim JB, Jung SH, Choo SJ, Chung CH. Concomitant mitral valve surgery in patients with moderate ischemic mitral regurgitation undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Dis*. 2018;10(6):3632-42. doi: 10.21037/jtd.2018.05.148.
- Agha RA, Sohrabi C, Mathew G, Franchi T, Kerwan A, O'Neill N, et al. The PROCESS 2020 Guideline: Updating Consensus Preferred Reporting Of CaseSeries in Surgery (PROCESS) Guidelines. *Int J Surg*. 2020;84:231-5. doi: 10.1016/j.ijsu.2020.11.005.
- Kaliyev R, Lesbekov T, Bekbosynov S, Bekbosynova M, Nurmykhametova Z, Novikova S, et al. Comparison of Custodial vs warm blood cardioplegia and conditioning of donor hearts during transportation with the organ care system. *J Card Surg*. 2019;34(10):969-975. doi: 10.1111/jocs.14162.
- Herlitz J, Brandrup-Wognsen G, Caidahl K, Haglid M, Karlsson BW, Karlsson T, et al. Mortality and morbidity among patients who undergo combined valve and coronary artery bypass surgery: early and late results. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1997;12(6):836-46. doi: 10.1016/s1010-7940(97)00278-9.
- Teng Z, Ma X, Zhang Q, Yun Y, Ma C, Hu S, et al. Additional mitral valve procedure and coronary artery bypass grafting versus isolated coronary artery bypass grafting in the management of significant functional ischemic mitral regurgitation: a meta-analysis. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2017;58(1):121-30. doi: 10.23736/S0021-9509.16.08852-2.
- Gatti G, Rauber E, Forti G, Benussi B, Gabrielli M, Gripari C, et al. Safe cross-clamp time using Custodial®-histidine-tryptophan-ketoglutarate cardioplegia in the adult. *Perfusion*. 2019;34(7):568-77. doi: 10.1177/0267659119837824.

Стаття надійшла до редакції 01.02.2023. – Дата першого рішення 06.02.2023. – Стаття подана до друку 09.03.2023

Особливості клінічного перебігу та якості життя у пацієнтів з хронічним панкреатитом та гастродуоденальними змінами

I. V. Махніцька, Л. С. Бабінець

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

Не дивлячись на значні успіхи у дослідженні патології підшлункової залози (ПЗ), клінічні симптоми та синдроми, а також оцінка якості життя за допомогою опитувальників SF-36 та GSRС у пацієнтів з хронічним панкреатитом (ХП) у поєднанні з коморбідною патологією органів гастродуоденальної зони (ГДЗ) залишаються недостатньо вивченими і обґрунтованими.

Мета дослідження: аналіз клінічної симптоматики та оцінка якості життя за допомогою опитувальників SF-36 та GSRС при коморбідності хронічного панкреатиту із *H. pylori*-асоційованим хронічним гастритом.

Матеріали та методи. Проведено обстеження та вивчення показників 30 амбулаторних хворих на ХП і 117 пацієнтів із ХП у коморбідності з хронічним гастритом (ХГ), асоційованим із *H. pylori*. Серед обстежених було 87 (59,2%) чоловіків та 60 (40,8%) жінок віком від 19 до 76 років (середній вік – $48,29 \pm 1,04$ року). До групи контролю увійшли 30 практично здорових людей, співставних за віком і статтю.

Проаналізовано клінічні прояви учасників груп дослідження. Для достовірної оцінки якості життя порівнювали пацієнтів: контрольної групи, хворих на ХП та пацієнтів з коморбідністю. За допомогою опитувальника SF-36 провели оцінку фізичного та психологічного компонентів. Також досліджено показники компонентів якості життя хворих за шкалами опитувальника GSRС.

Результати. Клінічна симптоматика при коморбідності ХП із супутніми гастродуоденальними порушеннями мала особливості порівняно з такими при ізольованому ХП. У пацієнтів із ХП і порушеннями органів ГДЗ частіше виявляли больовий, диспепсичний, ентеропанкреатичний і астеновегетативний, анемічний синдром.

Було констатовано достовірно нижчий середній сумарний показник фізичного компоненту у пацієнтів із ХП із коморбідністю щодо такого у групі ізольованого ХП за опитувальником SF-36: різниця між значеннями середнього сумарного показника фізичного компонента якості життя у пацієнтів груп порівняння становила 10,42 бала (11,2%).

Висновки. Результати дослідження свідчать, що різниця між сумарними показниками шкал психологічного компоненту якості життя за опитувальником SF-36 груп пацієнтів із ХП і пацієнтів із коморбідністю становить 9,71 (11,5%). Це доводить достовірно гірший психологічний стан хворих на ХП із супутніми гастродуоденальними змінами.

Ключові слова: хронічний панкреатит, *H. Pylori*-асоційований хронічний гастрит, гастродуоденальні зміни, якість життя, опитувальник SF-36, опитувальник гастроентерологічного хворого GSRС.

Features of the clinical course and quality of life in a state with chronic pancreatitis and gastroduodenal changes

I. V. Makhnitcka, L. S. Babinets

Despite the significant progress in the study of pancreatic gland (PG) pathology, the clinical symptoms and syndromes, as well as assessment of quality of life using the SF-36 and GSRС questionnaires in patients with chronic pancreatitis (CP) in combination with comorbid pathology of the organs of the gastroduodenal zone (GDZ) remain insufficiently studied and substantiated.

The objective: to analyze the clinical symptoms and assessment of quality of life using the SF-36 and GSRС questionnaires in the comorbidity of chronic pancreatitis with *H. pylori*-associated chronic gastritis.

Materials and methods. An examination and study of indicators of 30 outpatients with CP and 117 patients with CP in comorbidity with chronic gastritis (CG) associated with *H. pylori* was carried out. 87 (59.2%) men and 60 (40.8%) women from 19 to 76 years old (average age – 48.29 ± 1.04 years) were the participants. The control group included 30 practically healthy persons, comparable in age and sex.

The clinical manifestations of the participants of the study groups were analyzed. For a reliable assessment of the quality of life, groups of patients were compared: the control group, patients with CP and patients with comorbidities. The physical and psychological components were evaluated using the SF-36 questionnaire. Indicators of the quality of life components of patients according to the scales of the GSRС questionnaire were also studied.

Results. Clinical symptomatology in the comorbidity of CP with concomitant gastroduodenal disorders had features compared to those in isolated CP. Painful, dyspeptic, enteropancreatic and asthenovegetative, anemic syndromes were more often detected in patients with CP and disorders of the gastrointestinal tract.

It was found that the average total score of the physical component in patients with CP and comorbidity was significantly lower than that in the group of isolated CP according to the SF-36 questionnaire: the difference between the values of the average total score of the physical component of quality of life in patients of the comparison groups was 10.42 points (11.2%).

Conclusions. The results of the study show that the difference between the total indicators of the scales of the psychological component of the quality of life according to the SF-36 questionnaire of the groups of patients with CP and patients with comorbidity is 9.71 (11.5%). This proves that the psychological state of patients with CP with accompanying gastroduodenal changes is significantly worse.

Keywords: chronic pancreatitis, *H. Pylori*-associated chronic gastritis, gastroduodenal changes, quality of life, SF-36 questionnaire, GSRs gastroenterological patient questionnaire.

У пацієнтів із захворюваннями підшлункової залози (ПЗ) часто виявляють поєднану патологію органів гастродуоденальної зони (ГДЗ) [1–5]. Ця коморбідність на сьогодні залишається недостатньо вивченою. Процес виникнення і прогресування хронічного панкреатиту (ХП) і формування ускладнень зазвичай змінює клінічну симптоматику та має обтяжливий вплив на якість життя (ЯЖ) пацієнтів.

У плані поглибленого вивчення ХП із супутніми гастродуоденальними порушеннями актуальним оцінювання наявних клінічних симптомів і синдромів, а також ЯЖ за допомогою міжнародних стандартизованих опитувальників SF-36 та GSRs [6–10]. Це важливо для формування раціонального комплексного лікування з метою корекції клінічного перебігу даних коморбідних патологій, а також підвищення ЯЖ пацієнтів [11–14].

Мета дослідження: оцінювання клінічної симптоматики та якості життя пацієнтів із коморбідністю хронічного панкреатиту та *H. pylori*-асоційованим хронічним гастритом (ХГ) за допомогою опитувальників SF-36 та GSRs.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 30 амбулаторних хворих на ХП та 117 осіб із ХП у коморбідності з ХГ, асоційованим із *H. pylori*. Серед обстежених було 87 (59,2%) чоловіків та 60 (40,8%) жінок. Віковий діапазон пацієнтів становив від 19 до 76 років, середній вік хворих – 48,29±1,04 року.

Було проведено порівняльну оцінку клінічних проявів (симптомів/синдромів) пацієнтів із ХП та хворих на ХП із *H. pylori*-асоційованим ХГ. До групи контролю увійшли 30 практично здорових людей, співставних за віком і статтю.

Для достовірної оцінки ЯЖ порівнювали показники пацієнтів контрольної групи, хворих на ХП та хворих з коморбідністю. Використовували загальний опитувальник SF-36, призначений для всіх компонентів ЯЖ, який містить 36 елементів, згрупованих у вісім шкал:

- з 1 до 4 – відповідають фізичному компоненту: PF (фізичне функціонування), RP (рольове функціонування), BP (інтенсивність болю), GH (загальний стан здоров'я) здоров'я,
- з 5 до 8 – відповідають психологічному компоненту: VT (життєва активність), SF (соціальне функціонування), RE (емоційне функціонування), MH (психологічне здоров'я).

Кожна з них оцінюється від 0 (найгірший можливий стан здоров'я) до 100 (найкращий можливий стан здоров'я) [15–18].

Для оцінювання шлунково-кишкових симптомів використовували опитувальник GSRs, призначений для гастроентерологічних захворювань, розроблений на основі оглядів шлунково-кишкових симптомів і клінічного досвіду. GSRs містить 15 пунктів, кожен з яких оцінюється за семибальною шкалою Лайкерта – від відсутності дискомфорту до наявності дуже сильного дискомфорту. На основі факторного аналізу 15 елементів GSRs поділили на 5 шкал:

- абдомінального болю (AP) – біль у животі, голодний біль, нудота;
- диспепсичний синдром (IS) – здуття живота, відрижка та посилене газоутворення;
- діарейний синдром (DS) – діарея, рідкий стілець і гостра потреба в дефекації;
- синдром закрепу (CS) – закреп, твердий стілець і відчуття неповного випорожнення;
- синдром гастроєзофарингеального рефлюксу (RS) – печія і кислотна відрижка [19–25].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведено порівняльну оцінку клінічних проявів (симптомів/синдромів) пацієнтів з ХП та з ХП у коморбідності з порушеннями органів ГДЗ (таблиця).

Для більш детальної характеристики больового синдрому вважали за необхідне оцінити наступні характеристики болю: постійний, періодичний та «еквіваленти болю», ґрунтуючись на симптоматиці у хворих.

Отже, у когорті ХП у достовірно меншій кількості пацієнтів фіксували больовий синдром (93,3% проти 100,0%). Значно більше коморбідних хворих скаржилися на «еквіваленти болю» у вигляді абдомінального дискомфорту, тяжкості, здуття та розпирання у верхньому відділі живота (30,0% і 12,8%), а постійний біль турбував їх рідше (24,8% проти 53,3%).

Диспепсичний синдром виявили у всіх пацієнтів із коморбідною патологією та практично у всіх з ізольованим ХП (100,0% проти 86,7%). Достовірно більша кількість пацієнтів з ХП відзначали нудоту (63,3% проти 26,5%), відчуття важкості (26,7% проти 18,8%), проноси (33,3% проти 17,9%), чергування проносів та закрепів (26,7% проти 23,1%).

Ентеропанкреатичний синдром, проявом якого є дисбіоз кишечника, що характеризується порушенням кишкової моторики, випорожнень, наявністю метеоризму, мальдигестії та мальабсорбції, практично однаково проявлявся в обох групах із незначною перевагою у хворих із коморбідністю (72,6% проти 66,7%).

Астеновегетативний синдром також фіксували практично однаково в обох групах із незначною перева-

Клінічні прояви у пацієнтів з ХП та з ХП у коморбідності з порушеннями органів ГДЗ

Клінічний симптом/синдром	Кількість пацієнтів з клінічним симптомом/синдромом			
	Пацієнти з ХП, n=30		Пацієнти з ХП та порушеннями органів ГДЗ, n=117	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Больовий абдомінальний синдром	28	93,3	117	100,0
Періодичний біль	21	70,0	73	62,4
Постійний біль	16	53,3	29	24,8
Еквіваленти болю	9	30,0	15	12,8
Диспепсичний синдром	26	86,7	117	100,0
Шлункова диспепсія:				
Нудота	19	63,3	31	26,5
Відрижка	5	16,7	12	10,3
Печія	17	56,7	77	65,8
Відчуття важкості	8	26,7	22	18,8
Кишкова диспепсія:				
Метеоризм і бурчання	12	40,0	75	64,1
Проноси	10	33,3	21	17,9
Закрепи	14	46,7	65	55,6
Чергування проносів та закрепів	8	26,7	27	23,1
Ентеропанкреатичний синдром	20	66,7	79	67,5
Астеновегетативний синдром	27	90,0	105	89,7
Відсутність або зменшення апетиту	16	53,3	38	32,5
Анемія	4	13,3	41	35,0

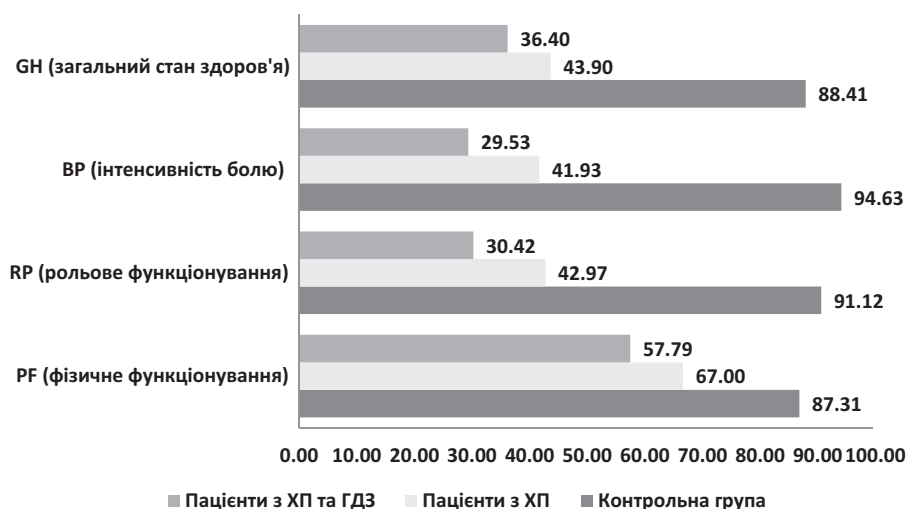


Рис. 1. Показники фізичного здоров'я пацієнтів із ХП у групах порівняння

гою у пацієнтів із ХП (90,0% проти 83,8%). Значно частіше були притаманні хворим із ХП зміни апетиту у вигляді відсутності або зменшення (53,3% проти 32,5%).

Анемічний синдром був більш значущим при ХП із ГДЗ (35,0% проти 13,3%).

Наведене вище доводить ускладнювальну роль наявності супутніх порушень органів ГДЗ при ХП, що необхідно враховувати при формуванні програм лікування з метою корекції встановлених ознак.

Результати оцінки ЯЖ за допомогою шкал фізичного компоненту опитувальника SF-36 свідчать про статистично значуще зниження ЯЖ у пацієнтів із ХП та з ХГ, асоційованим із Н.рулогі, у порівнянні як з групою контролю, так і з пацієнтами з ізольованим ХП (рис. 1).

Було констатовано достовірно нижчий середній сумарний показник фізичного компоненту у пацієнтів з ізольованим ХП і пацієнтів із коморбідністю щодо такого у групі контролю. Різниця становила 41,42 бала (45,8%) і 51,84 бала (57,0% відповідно ($p \leq 0,05$); різниця між значеннями середнього сумарного показника фізичного компонента ЯЖ у пацієнтів груп порівняння становила 10,42 (11,2%).

За психологічним компонентом встановлено статистично значуще зниження показників якості життя у групі пацієнтів на ХП з ХГ, асоційованим із Н.рулогі порівняно як з групою контролю, так і з пацієнтами з ХП (рис. 2).

Отже, різниця показників за психологічним компонентом ЯЖ між групами контролю і пацієнтів із ХП

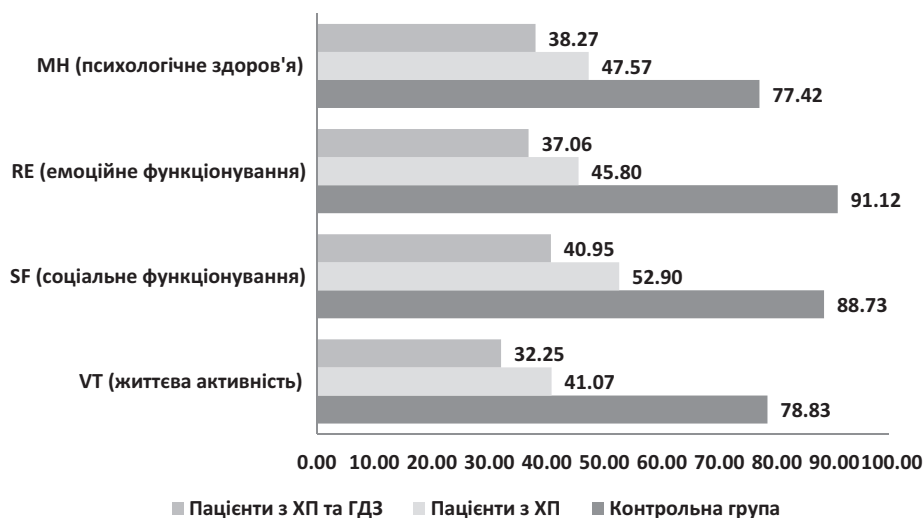


Рис. 2. Показники психологічного здоров'я пацієнтів з ізольованим ХП та пацієнтів із ХП із коморбідністю

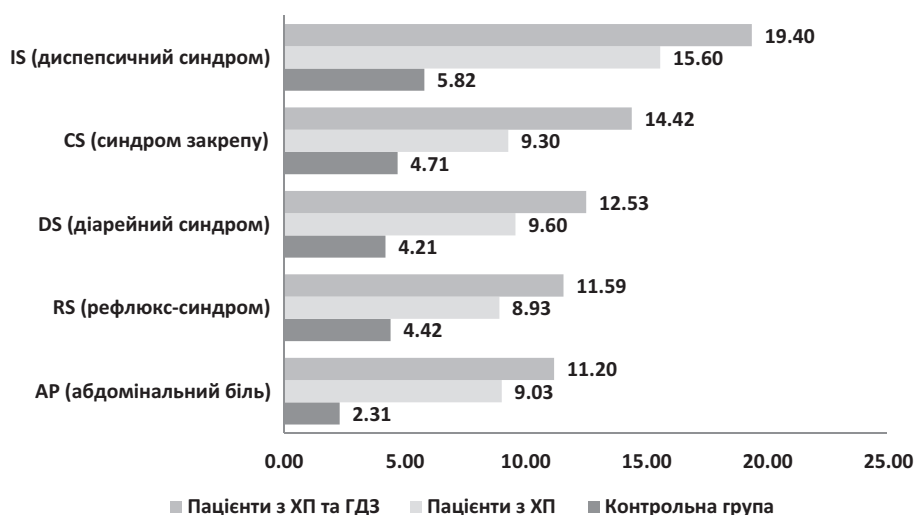


Рис. 3. Показники шкал опитувальника GRSR у групах дослідження

становила 46,84 бала (55,7%); різниця між групами контролю та пацієнтів із ХП із ГДЗ – 37,13 (44,2%); між групами пацієнтів із ХП і пацієнтів із коморбідністю – 9,71 (11,5%).

Проаналізовано показники компонентів ЯЖ хворих на ХП за шкалами опитувальника GRSR. Було виявлено статистично значуще підвищення показників цього опитувальника за всіма шкалами, що свідчить про більш виражену симптоматику та нижчий рівень ЯЖ пацієнтів на ХП з ГДЗ у порівнянні як з групою контролю, так і з пацієнтами з ХП (рис. 3).

Було встановлено, що у пацієнтів з ізольованим ХП і пацієнтів із ХП+ГДЗ був достовірно вищий показник кожної із шкал опитувальника GRSR ЯЖ щодо таких у групі контролю, сумарний показник за шкалами GRSR – у 2,46 раза і в 3,22 раза відповідно ($p \leq 0,05$). Було встановлено, що сумарний показник шкал GRSR у групі пацієнтів з ХП+ГДЗ достовірно вищий такого у групі з ізольованим ХП у 1,52 раза, що свідчить про достовірно нижчу ЯЖ за станом

гастроентерологічних синдромів опитувальника GRSR ($p \leq 0,05$).

ВИСНОВКИ

1. Клінічна симптоматика при коморбідності хронічного панкреатиту (ХП) із супутніми гастродуоденальними порушеннями мала особливості у порівнянні з такими при ізольованому ХП: у меншій кількості пацієнтів відзначено больовий синдром (93,3% проти 100,0%); диспепсичний синдром виявили у всіх пацієнтів із коморбідною патологією (100,0% проти 86,7%), достовірно більша кількість таких пацієнтів скаржилися на нудоту (63,3% проти 26,5%), відчуття важкості (26,7% проти 18,8%), проноси (33,3% проти 17,9%), чергування проносів та закрепів (26,7% проти 23,1%), ентеропанкреатичний і астеноневрогічний синдроми виявляли з незначною перевагою у хворих із коморбідністю – 72,6% проти 66,7% і 90,0% проти 83,8% відповідно.

2. Було констатовано достовірно нижчий середній сумарний показник фізичного компоненту у пацієнтів із ХП із коморбідністю щодо такого у групі ізольова-

ного ХП за опитувальником SF-36: різниця між значеннями середнього сумарного показника фізичного компонента якості життя у пацієнтів груп порівняння становила 10,42 балів (11,2%).

3. Встановлено, що різниця між сумарними показниками шкал психологічного компоненту якості життя за опитувальником SF-36 груп пацієнтів із ХП і пацієнтів із коморбідністю становить 9,71 (11,5%), що демонструє достовірно гірший психологічний стан хворих на ХП із супутніми гастроудоденальними змінами.

4. Доведено, що сумарний показник шкал GRSR у групі пацієнтів з ХП+ГДЗ достовірно вищий у групі з ізольованим ХП – у 1,52 раза, що свідчить про достовірно нижчу якість життя за станом гастроентерологічних синдромів опитувальника GSRS ($p \leq 0,05$).

У перспективі подальших досліджень плануємо дослідити динаміку стану якості життя під впливом запропонованих програм лікування пацієнтів із ХП та супутніми ГДЗ.

Відомості про авторів

Махницька Ірина Володимирівна – аспірантка, кафедра терапії та сімейної медицини, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; тел.: (098) 451-51-30. *E-mail: iragoriana@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-3847-3586

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

Information about the authors

Makhnitska Iryna V. – MD, PhD-student, Department of Therapy and Family Medicine, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of Ministry of Health of Ukraine; tel.: (098) 451-51-30. *E-mail: iragoriana@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-3847-3586

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

ПОСИЛАННЯ

- Zhu X, Zhu C, Zhao Y, Liu X, Sa R, Wang Y, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* Virulence Genes and Their Association with Chronic Gastritis in Beijing, China. *Curr Microbiol.* 2022;80(1):33. doi: 10.1007/s00284-022-03135-6.
- Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 2017;153(2):420-9. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.022.
- Graham DY. History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2014;20(18):5191-204. doi: 10.3748/wjg.v20.i18.5191.
- Nagy P, Johansson S, Molloy-Bland M. Systematic review of time trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China and the USA. *Gut Pathog.* 2016;8:8. doi: 10.1186/s13099-016-0091-7.
- Conwell DL, Lee LS, Yadav D, Longnecker DS, Miller FH, Morteale KJ, et al. American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines. *Pancreas.* 2014;43(8):1143-62. doi: 10.1097/MPA.0000000000000237.
- Kalivarathan J, Yadav K, Bataller W, Brigle NW, Kanak MA. Etiopathogenesis and pathophysiology of chronic pancreatitis. *Transplant, Bioengineering, Regeneration Endocr Pancreas.* 2019;2:5-32. doi: 10.1016/B978-0-12-814831-0.00001-4.
- Sankaran SJ, Xiao AY, Wu LM, Windsor JA, Forsmark CE, Petrov MS. Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2015;149(6):1490-500. e1. doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.066.
- DeSouza SV, Singh RG, Yoon HD, Murphy R, Plank LD, Petrov MS. Pancreas volume in health and disease: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;12(8):757-66. doi: 10.1080/17474124.2018.1496015.
- Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, Lund JL, Dellon ES, Williams JL, et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterol.* 2019;156(1):254-72.e11. doi: 10.1053/j.gastro.2018.08.063.
- Gardner TB, Adler DG, Forsmark CE, Sauer BG, Taylor JR, Whitcomb DC. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(3):322-339. doi: 10.14309/ajg.0000000000000535.
- Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(3):175-84. doi: 10.1038/s41575-018-0087-5.
- Olesen SS, Juel J, Nielsen AK, Frøkjær JB, Wilder-Smith OH, Drewes AM. Pain severity reduces life quality in chronic pancreatitis: Implications for design of future outcome trials. *Pancreatol.* 2014;14(6):497-502. doi: 10.1016/j.pan.2014.09.009.
- Retnakumar RJ, Nath AN, Nair GB, Chattopadhyay S. Gastrointestinal microbiome in the context of *Helicobacter pylori* infection in stomach and gastroduodenal diseases. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2022;192(1):53-95. doi: 10.1016/bs.pmbts.2022.07.001.
- Alexander SM, Retnakumar RJ, Chouhan D, Devi TNB, Dharmaseelan S, Devadas K, et al. *Helicobacter pylori* in Human Stomach: The Inconsistencies in Clinical Outcomes and the Probable Causes. *Front Microbiol.* 2021;12:713955. doi: 10.3389/fmicb.2021.713955.
- Troncoso C, Pavez M, Cerda A, Manríquez V, Prado A, Hofmann E, et al. Association of Progranulin Gene Expression from Dyspeptic Patients with Virulent *Helicobacter pylori* Strains; In Vivo Model. *Microorganisms.* 2022;10(5):998. doi: 10.3390/microorganisms10050998.
- Bulajic M, Panic N, Löhr JM. *Helicobacter pylori* and pancreatic diseases. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014;5(4):380-3. doi: 10.4291/wjgp.v5.i4.380.
- Bai X, Zhu M, He Y, Wang T, Tian D, Shu J. The impacts of probiotics in eradication therapy of *Helicobacter pylori*. *Arch Microbiol.* 2022;204(12):692. doi: 10.1007/s00203-022-03314-w.
- Wu X, Xu X, Xiang Y, Fan D, An Q, Yue G, et al. Exosome-mediated effects and applications in inflammatory diseases of the digestive system. *Eur J Med Res.* 2022;27(1):163. doi: 10.1186/s40001-022-00792-y.
- Palmer B, Petrik M. Psychological Evaluation and Management of Chronic Pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2022;51(4):799-813. doi: 10.1016/j.gtc.2022.07.006.
- Koch RM, Tchernodinski S, Principe DR. Case report: Rapid onset, ischemic-type gastritis after initiating oral iron supplementation. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:1010897. doi: 10.3389/fmed.2022.1010897.
- Cañamares-Orbis P, García-Rayado G, Alfaro-Almajano E. Nutritional Support in Pancreatic Diseases. *Nutrients.* 2022;14(21):4570. doi: 10.3390/nu14214570.
- Greer JB, Greer P, Sandhu BS, Alkaade S, Wilcox CM, Anderson MA, et al. Nutrition and Inflammatory Biomarkers in Chronic Pancreatitis Patients. *Nutr Clin Pract.* 2019;34(3):387-99. doi: 10.1002/npc.10186.
- Ahmed A, Anand AN, Shah I, Yakah W, Freedman SD, Thomas R, et al. Prospective evaluation of sleep disturbances in chronic pancreatitis and its impact on quality of life: a pilot study. *Sleep Breath.* 2022;26(4):1683-91. doi: 10.1007/s11325-021-02541-7.
- Phillips AE, Faghih M, Drewes AM, Singh VK, Yadav D, Olesen SS, et al. Psychiatric Comorbidity in Patients With Chronic Pancreatitis Associates With Pain and Reduced Quality of Life. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(12):2077-85. doi: 10.14309/ajg.0000000000000782.
- Machicado JD, Amann ST, Anderson MA, Abberbock J, Sherman S, Conwell DL, et al. Quality of Life in Chronic Pancreatitis is Determined by Constant Pain, Disability/Unemployment, Current Smoking, and Associated Co-Morbidities. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(4):633-42. doi: 10.1038/ajg.2017.42.

Стаття надійшла до редакції 07.02.2023. – Дата першого рішення 14.02.2023. – Стаття подана до друку 14.03.2023

Аналіз морфології слизової оболонки гастродуоденальної зони при хронічному панкреатиті у коморбідності з хронічним вірусним гепатитом С під впливом комбінованої гепатопротекції

Г. О. Хомин, Л. С. Бабінець, І. М. Галабіцька

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

Останнім часом у медицині все частіше вивчається вплив інфекційного, гепатобіліарного і гастродуоденогенного факторів на формування і перебіг хронічного панкреатиту (ХП) на тлі хронічного вірусного гепатиту С (ХВГС), пролікованого етіотропно. Важливим серед інфекційних факторів при ХП є вірусний гепатит С (ВГС), щодо якого доказово доведено здатність до хронізації інфекції. Стан слизової оболонки органів гастродуоденальної зони (ГДЗ) при поєднаному перебігу ХП і ХВГС є важливим для якості життя хворих, а також для оцінювання безпечності проведеного і планованого відновного комплексного лікування таких пацієнтів.

Мета дослідження: аналіз динаміки морфологічних змін слизової оболонки ГДЗ пацієнтів із ХП у коморбідності з пролікованим етіотропно ХВГС під впливом протокольного терапевтичного комплексу з додатковим включенням до нього гепатотрофних препаратів.

Матеріали та методи. Проаналізовано дані 55 пацієнтів із ХП у коморбідності із ХВГС після проведеного етіотропного лікування ВГС, які були обстежені за загальноприйнятими алгоритмами і отримували загальноприйнятий комплекс лікування за протоколом ХП.

Пацієнтів було розподілено на дві групи: 1-а група – 20 пацієнтів, які отримували загальноприйнятий комплекс лікування за протоколом (ЗПК) протягом 3 міс; 2-а група – 35 пацієнтів, які отримували ЗПК із додатковим включенням гепатотрофних засобів протягом 3 міс. Усім хворим до і після лікування було проведено морфологічне дослідження біоптатів слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки.

Результати. У ході дослідження встановлено достовірне покращання морфологічного стану слизової оболонки ГДЗ пацієнтів із поєднанням ХП і ХВГС після курсу лікування із застосуванням гепатопротекторів, а саме: зменшення лімфогістіоцитарної інфільтрації – у 3,97 раза, відновлення структури залоз, які не зазнали повної неметапластичної атрофії – у 5,13 раза, посилення проліферації залозистого епітелію як ознаки морфологічного відновлення епітелію – у 3,9 раза, зменшення ознак дисплазії епітелію – у 10,35 раза, зменшення кількості ерозій слизової оболонки органів ГДЗ – у 2,6 раза.

Висновки. Обґрунтовано вищу ефективність і безпечність комплексного лікування з додатковим включенням комбінації гепатотрофних засобів на морфологічний стан слизової оболонки органів гастродуоденальної зони.

Ключові слова: хронічний панкреатит, хронічний вірусний гепатит С, гепатотрофні засоби, морфологія слизової оболонки органів гастродуоденальної зони, комплексне відновне лікування.

Analysis of the morphology of the gastroduodenal zone mucous membrane in chronic pancreatitis in comorbidity with chronic viral hepatitis C under the influence of combined hepatoprotection

H. O. Khomyn, L. S. Babinets, I. M. Halabitska

Recently, in medicine, the influence of infectious, hepatobiliary, gastric and duodenogenic factors for the formation and course of chronic pancreatitis (CP) and chronic hepatitis C virus (CHCV) which was treated etiologically is increasingly being studied. Hepatitis C virus (HCV) is an important infectious factor in CP, for which the ability to chronic course has been proven. The condition of the mucous membrane of the organs in the gastroduodenal zone (GDZ) in the combined course of CP and HCV is important for the patient's quality of life, as well as for assessing the safety of the performed and planned restorative complex treatment of such patients.

The objective: to analyze the dynamics of morphological changes of the mucous membrane in the gastrointestinal tract of patients with CP in comorbidity with etiologically treated HCV under the influence of a protocol therapeutic complex with the additional inclusion of hepatotrophic drugs.

Materials and methods. We analyzed the data of 55 patients with CP in comorbidity with HCV after etiologic treatment of HCV, who were examined according to generally accepted algorithms and received a generally accepted complex of treatment according to the CP protocol.

The patients were divided into two groups: the 1st group – 20 patients who received a generally accepted complex of treatment according to the protocol (PC) for 3 months; the 2nd group – 35 patients who received treatment according to the PC with the additional inclusion of a hepatotrophic agent for 3 months. In all the patients before and after treatment a morphological study of biopsies of the mucous membrane of the stomach and duodenum was performed.

Results. In the course of the study, a significant improvement in the mucous membrane morphology of the GDZ of patients with a combination of CP and HCV was established after a course of treatment with the use of hepatoprotectors, namely: a decrease in lymphohistiocytic infiltration – by 3.97 times, restoration of the gland structure that did not undergo complete non-metaplastic atrophy – by 5.13 times, increased proliferation of the glandular epithelium as a sign of morphological restoration of the epithelium – 3.9 times, decrease in signs of epithelial dysplasia – 10.35 times, decrease in the number of erosions of the mucous membrane of the organs of the gastrointestinal tract – 2.6 times.

Conclusions. The higher efficiency and safety of the complex treatment with the additional inclusion of a combination of hepatotrophic agents on the morphological condition of the mucous membrane of the organs of the gastroduodenal zone have been substantiated.

Keywords: *chronic pancreatitis, chronic viral hepatitis C, hepatotrophic agents, morphology of the mucous membrane of organs of the gastroduodenal zone, complex restorative treatment.*

Дослідження особливостей клінічного перебігу і нових можливостей лікування та реабілітації поєднання хронічного панкреатиту (ХП) і хронічного вірусного гепатиту С (ХВГС) є дуже актуальним з огляду поширеності і проблемності, оскільки призводить до формування ускладнень навіть після проведення етіотропного лікування інфекції вірусного гепатиту С. Під час аналізу значущих етіологічних чинників на формування ХП встановлено наступний вплив цих чинників:

- алкогольний – 8,26%,
- гепатобіліарний – 44,50%,
- гастродуоденогенний – 51,37%,
- інфекційний – 56,88%,
- ішемічний – 20,18%,
- алергічний – 8,33%,
- посттравматичний – 16,67%,
- після гострого панкреатиту – 7,80% [1–4].

Більшість пацієнтів мають змішаний генез ХП, тому чинники часто поєднуються [5–7]. Такий стан речей привернув увагу до сумісного впливу інфекційного, гепатобіліарного і гастродуоденогенного факторів [8–11].

Важливим серед інфекційних факторів при ХП є вірусний гепатит С (ВГС), щодо якого доказово доведено здатність до хронізації інфекції. Для вірусу ВГС характерний шлях поширення через кров та її продукти і тривала персистенція в організмі [12–14]. Останніми роками встановлено факт реплікації вірусу ВГС у тканинах лімфатичного і нелімфатичного походження, що зумовило вивчення патогенезу багатосистемності ураження, який спостерігається при цих інфекціях [16, 17]. Такий підхід дозволяє розглядати ВГ не тільки як хворобу печінки, але й як системну (генералізовану) інфекцію, що впливає на інші органи, зокрема підшлункову залозу (ПЗ) і органи гастродуоденальної зони (ГДЗ) [18, 19].

Стан слизової оболонки органів ГДЗ при поєднаному перебігу ХП і хронічного ВГС (ХВГС) є мало вивченим, однак надзвичайно актуальним, оскільки є важливим для стану клінічного перебігу, якості життя пацієнтів, а також для оцінювання безпечності проведеного (етіотропного та ін.) і планованого відновного комплексного лікування таких пацієнтів. При поєднанні ХП і ХВГС необхідно проводити програму комплексного лікування патології печінки і ПЗ. У цій програмі протокольні рекомендації повинні бути доповнені гепатотрофною терапією, яка при ХВГС включає два основні напрямки: етіотропну та патогенетичну терапію.

Етіотропна терапія спрямована на пригнічення реплікації збудника захворювання та його елімінацію. Основу патогенетичної терапії складають препарати, що впливають на структуру та функцію гепатоцитів – гепатопротектори. Це фармакотерапевтична група різномірних лікарських засобів, що застосовуються в клінічній практиці, які, як передбачається, перешкоджають руйнуванню клітинних мембран і стимулюють регенерацію гепатоцитів, тим самим позитивно впливаючи на функції печінки. Вважається, що гепатопротектори підвищують стійкість печінки до патологічних впливів, посилюють її детоксикаційну функцію шляхом підвищення активності ферментних систем (включаючи цитохром Р450 та інші мікосомальні ферменти), а також сприяють відновленню її функцій за різних ушкоджень.

Дані щодо клінічної ефективності застосування гепатопротекторів за різних станів суперечливі, часто зустрічаються твердження щодо відсутності доказовості при використанні цих засобів. Це стало мотивацією до проведення дослідження із включенням до протокольної терапії коморбідності ХП і ХВГС, пролікованого етіотропно, комбінації гепатотрофних препаратів гепаризину (ГЗ) і метадоксину (МД) [20–25].

Мета дослідження: оцінювання динаміки морфологічних змін слизової оболонки гастродуоденальної зони пацієнтів із хронічним панкреатитом у коморбідності з пролікованим етіотропно хронічним вірусним гепатитом С під впливом протокольного терапевтичного комплексу з додатковим включенням до нього гепатотрофних препаратів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Були проаналізовані дані форми 025/о «Медична карта амбулаторного хворого» та форма 003/о «Медична карта стаціонарного хворого» 55 пацієнтів із ХП у коморбідності із ХВГС після проведеного етіотропного лікування ВГС. Усі хворі були обстежені за загальноприйнятими алгоритмами і отримували загальноприйнятий комплекс лікування за протоколом ХП згідно з наказом МОЗ України № 638 від 2014 р. та ХВГС – за Клінічною настановою МОЗ України, заснованою на доказах «Вірусний гепатит С» від 2020 р.

Критерієм включення у досліджувану групу пацієнтів із ХП у поєднанні із ХВГС були хворі на ХП, яким було встановлено ВГС у зв'язку із загостренням або в якості випадкової знахідки. Усі проліковані етіотропно

стандартним методом згідно з рекомендацією Клінічної практики, заснованої на доказах «Вірусний гепатит С», створеної робочою групою за наказом МОЗ України від 18.08.2020 № 1908, на основі рекомендацій ВООЗ «Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection» (2018) і «EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C» (2020).

Незалежно від встановленого генотипу ВГС пацієнти отримали курс лікування софосбувіром у дозі 400 мг і велпатасвіром 100 мг вранці після їди протягом 3 міс (деякі пацієнти отримували замість велпатасвіру даклатасвір у дозі 60 мг також вранці після їди терміном 3 міс). Період після констатованого і пролікованого ВГС до проведення обстеження становив у середньому $2,35 \pm 0,61$ року.

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

Серед аналізованих хворих було 55% жінок і 45% чоловіків. Вік пацієнтів коливався від 29 до 69 років. Середній вік становив $49,57 \pm 10,89$ року.

За методиками лікування хворих було розподілено на дві групи:

- 1-а група (20 пацієнтів із ХП і ХВГС) – пацієнти отримували загальноприйнятий комплекс лікування за протоколом (ЗПК) протягом 3 міс;
- 2-а група – 35 пацієнтів із ХП і ХВГС приймали ЗПК із додатковим включенням гепатотрофного засобу гепаризину по 1 капсулі 3 рази на добу після їди протягом 3 міс із додаванням гепаризину по 500 мг (одна таблетка) 2 рази на добу за 15–30 хв до їди протягом 3 міс.

Усім пацієнтам до і після лікування було проведено морфологічне дослідження біоптатів слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки, взятих шляхом ЕФГДС. Матеріал фіксували у 10% нейтрального забуференому формаліні, процесінг тканини здійснювали в гістопроекторі закритого вакуумного типу Logos ONE. Гістологічні зрізи готували на роторному мікромомі Amos AMR-400 товщиною 4–5 мкм (не менше двох зрізів на кожне гістологічне скло), забарвлювали гематоксиліном та еозинном. Проводили дослідження та фотореєстрацію препаратів за допомогою мікроскопа Eclipse Si-E (Японія) з цифровою фотокамерою Sigeta M3CMOS 14000 при різних збільшеннях $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$.

Оцінювання підготовлених препаратів проводили за міжнародною системою OLGA OLGIM за оцінкою 5 гастробіоптатів (1 – з кута шлунка, 2 – з тіла і 2 – з антрума) з описом основних патоморфологічних змін, оцінених за візуально аналоговою шкалою. Для виявлення Н. рулогі використовували забарвлення альціановим жовтим та толудіновим синім.

Було також запропоновано власну систему оцінки морфологічного стану слизової оболонки ГДЗ. Її проводили за наступними найбільш значущими ознаками Н. рулогі-асоційованого хронічного гастриту (ХГ) і хронічного дуоденіту (ХД), які було встановлено у бі-

оптатах слизової оболонки ГДЗ хворих дослідженого контингенту, оцінених якісно і кількісно:

- 1) лімфогістіоцитарна інфільтрація стромы слизової оболонки (0 – відсутні ознаки; 1 – дрібновогнищева; 2 – дифузна; 3 – дифузна з формуванням фолікулоподібних структур);
- 2) атрофія залоз слизової оболонки неметапластична і/або метапластична (0 – немає морфологічних ознак атрофії; 1 – легкий ступінь, до 30% змінених залоз; 2 – 30–60% змінених залоз; 3 – понад 60% змінених залоз);
- 3) гостра лейкоцитарна інфільтрація (ознака агресивного гострого гастриту);
- 4) наявність дисплазії епітелію (0 – немає; 1 – невелика кількість змінених залоз; 2 – дрібновогнищева; 3 – значна);
- 5) вогнищева гіперплазія залоз (0 – немає; 1 – невелика кількість змінених залоз; 2 – середня кількість; 3 – значна);
- 6) наявність ерозій епітелію слизової оболонки (0 – немає; 1 – невелика кількість змінених ділянок; 2 – середня кількість; 3 – значна);
- 8) наявність кишкової дисплазії (у випадку наших пацієнтів) [20–22].

Обчислювали середні арифметичні величини (M) із стандартною похибкою середнього (m). Перевірку гіпотез щодо достовірності різниці двох середніх (p) виконували за допомогою t-критерію Стьюдента для показників з нормальним розподілом даних. Непараметричні тести застосовували для сукупностей, розподіл яких відрізнявся від нормального:

- U-критерій Манна-Уїтні – для порівняння двох незалежних вибірок,
- W-критерій Вілкоксона – для оцінки динамічних змін всередині груп.

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

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Було проаналізовано стан слизової оболонки органів ГДЗ після проведеного лікування у групах порівняння за запропонованими терапевтичними комплексами. При застосуванні засобів ЗПК протягом 1 міс морфологічне дослідження встановило часткове відновлення структури слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки.

Так, у слизовій оболонці антрального типу візуалізується помірне зниження запальної інфільтрації, що супроводжується зниженням кількості лімфогістіоцитів, зменшуються прояви периваскулярного набряку (рис. 1). Просвіти судин мікроциркуляторного русла стромы стають малокровними, зменшується кількість екстравазатів. Щільність запального інфільтрату розцінюється як слабка (1+). Значно зменшується вміст нейтрофільних лейкоцитів, він становить (1+). У цьому випадку цінність системи OLGA полягає у можливості встановити ступінь гастриту через ступінь запалення (ступінь лімфоплазмочитарної інфільтрації) та ступінь активності (ступінь нейтрофільної інфільтрації). Виявлені нами показники свідчать про зменшення/зниження фази загострення.

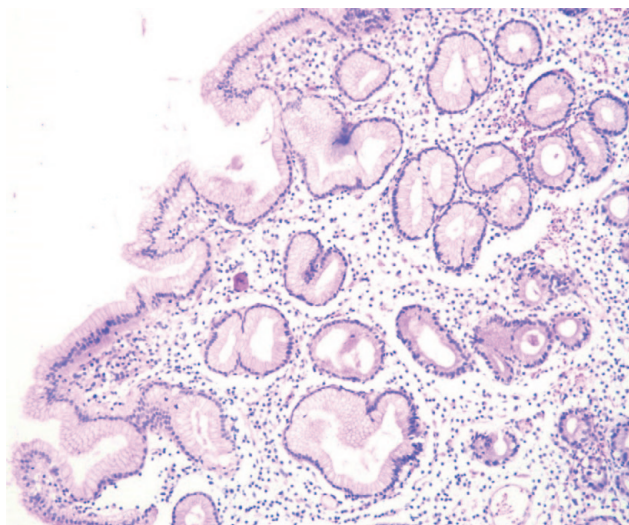


Рис. 1. Слизова оболонка антрального типу при ХП на тлі ХВГС після лікування ЗПК. Різко знижена запальна інфільтрація. Помірна атрофія залоз. Забарвлення гематоксиліном та еозином × 200

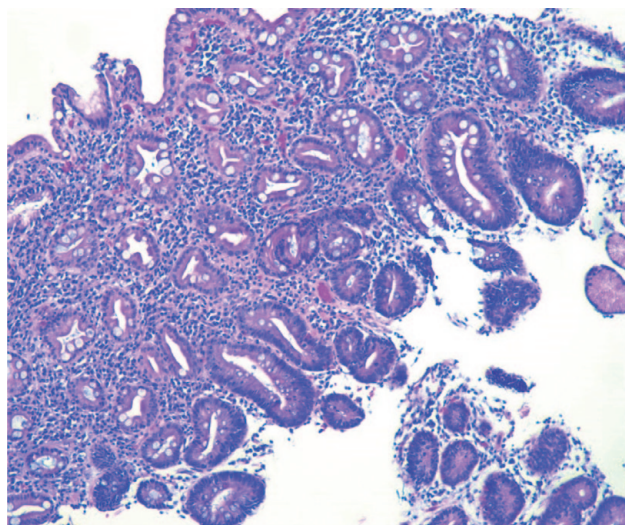


Рис. 2. Слизова оболонка антрального типу при ХП на тлі ХВГС після лікування ЗПК. Вогнищева слабка дисплазія епітелію залоз. Забарвлення гематоксиліном та еозином × 200

Прояви метаплазії залишаються вираженими та сталими (1+). Структура залоз слизової оболонки мінімально змінювалась за впливу лікувальних середників, тому прояви слабкої дисплазії залишалися видимими (1+) (рис. 2). Водночас виражене стоншення міжзалозистої стромы візуально відображало збільшення насичення залозистих структур у СО.

Практично не змінилась структура поверхневого епітелію внаслідок впливу лікувальних засобів ЗПК. Проте зменшення кількості клітин Панета (метаплазія (1+)) свідчить про дієвість застосування корекції і відображається у стадії процесу. Прояви атрофії залишаються сталими (2+), просвіти залоз розширені, епітеліоцити з проявами інтраепітеліальної неоплазії не візуалізуються (0). Зменшення запальної інфільтрації стромы покращує трофіку тканини, особливо в ділянках базальних мембран, що зменшує гіпоксичний вплив на функціонування та регенерацію епітеліоцитів залоз.

Морфологічне дослідження біоптатів ЕГДС слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки до і після лікування у групах порівняння продемонструвало достовірно значущу ефективність запропонованого комплексу лікування з включенням комбінації гепатотрофних засобів ГЗ і МД за впливом на встановлені патологічні ознаки слизової оболонки органів ХП на тлі ХВГС.

Встановлено виражене відновлення структурних компонентів слизової оболонки. Так, у ділянках антрального типу візуалізується виражене зниження запальної інфільтрації, що проявляється як покращенням стану судинної стінки мікроциркуляторного русла, так і різким зменшенням клітинної інфільтрації. Просвіти судин стромы практично не візуалізуються, периваскулярний набряк слабкий або відсутній. Щільність запального інфільтрату розцінюється як слабка (1+) або мінімальна. Значно зменшується вміст нейтрофільних лейкоцитів і становить (1+) або мінімальний. Такі прояви свідчать про мінімальну запальну реакцію.

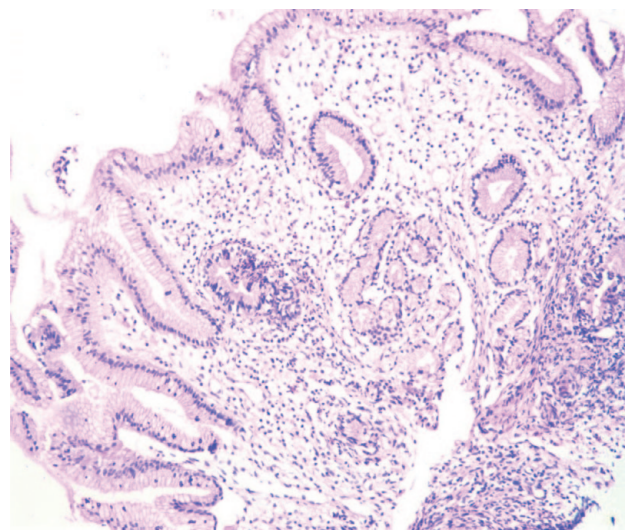


Рис. 3. Фрагмент слизової оболонки шлунка при ХП на тлі ХВГС після лікування ЗПК+ГЗ+МД. Метаплазія поверхневого епітелію. Вогнищева атрофія залоз. Епітелій залоз без ознак дисплазії. Незначна запальна інфільтрація стромы. Забарвлення гематоксиліном та еозином × 200

Метаплазія проявляється дещо меншою мірою, проте залишається наявною, про що свідчить помірна кількість келихоподібних клітин (1+). Прояви метаплазії залишаються вираженими та сталими (1+) і спостерігаються у поверхневому епітелії. Розміри залоз слизової оболонки не зменшувались, проте наявність дисплазії (інтраепітеліальної неоплазії) не візуалізувалась (рис. 3).

У слизовій оболонці дна шлунка візуалізувались поодинокі ділянки лімфогістіоцитарної інфільтрації та відсутність лейкоцитарної інфільтрації у стромы та на-

Порівняльний аналіз динаміки морфологічних параметрів стану слизової оболонки шлунка пацієнтів із ХП+ХВГС під впливом різних лікувальних програм

Показник морфології слизової оболонки органів ГДЗ	1-а група, n=20 ЗПК		2-а група, n=35 ЗПК+ГЗ+МД	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Лімфогістіоцитарна інфільтрація СО, бали	2,15±0,07	1,29±0,08*	2,31±0,09	0,87±0,06**
Неметапластична атрофія залоз, бали	2,15±0,08	1,55±0,07*	2,21±0,09	1,10±0,06**
Метапластична атрофія залоз, бали	1,17±0,06	0,89±0,03*	1,20±0,08	0,78±0,02**
Гостра лейкоцитарна інфільтрація, бали	2,35±0,10	0,58±0,03*	2,38±0,12	0,13±0,05**
Дисплазія епітелію СО, бали	1,63±0,08	1,27±0,06*	1,69±0,02	0,58±0,06**
Ерозії епітелію СО, бали	1,18±0,04	0,37±0,03*	1,24±0,05	0,15±0,02**
Вогнищева гіперплазія залоз, бали	0,91±0,5	0,41±0,04*	1,02±0,05	0,12±0,04**
Кишкова метаплазія, бали	2,32±0,08	1,61±0,09*	2,37±0,10	1,21±0,06**
Загальна кількість наявних патологічних ознак СО	6,40±0,08	4,50±0,07*	6,51±0,09	3,56±0,10**

Примітки: * – достовірність різниць показників після лікування щодо таких до лікування у своїй групі пацієнтів із ХП+ХВГС (p<0,05); ** – достовірність різниць показників після лікування у групі ЗПК+ГЗ+МД щодо таких після лікування у групі пацієнтів із ЗПК (p<0,05).

вколо залоз. Такі морфологічні прояви можна розцінювати як щільність запального інфільтрату – слабка або відсутня ((1+), (0)). У поверхневому епітелії візуалізуються ділянки гіперплазії клітин без проявів цитологічної атипії. Просвіти судин дрібного калібру не містять еритроцитів, периваскулярний набряк не спостерігається, що свідчить про відсутність гострого процесу. Ознаки метаплазії поверхнього епітелію залишаються наявними (1+). Відсоток атрофії залоз не змінювався, збережені залози розширені, епітеліоцити без проявів цитологічної атипії (дисплазії). Наявні ділянки посиленої проліферації. Базальні мембрани залоз збережені. Прояви атрофії залишаються сталими (2+).

Було встановлено, що при ХП на тлі ХВГС, пролікованого етіотропно, наявна картина хронічного атрофічного гастриту, що супроводжується метаплазією поверхнього епітелію переважно астрального відділу шлунка у поєднанні з дисплазією (інтраепітеліальною неоплазією легкого ступеня) залозистого епітелію.

Використання засобів ЗПК зменшує прояви запальної інфільтрації як лімфогістіоцитарної, так і лейкоцитарної, що відображається стадією активності процесу. Поєднаний вплив застосування ЗПК із додатковим включенням комбінації ГЗ і МД посилює проліферацію як поверхнього, так і залозистого епітелію СО, а також різко знижує прояви дисплазії епітелію збережених залоз.

Було проведено порівняльний аналіз динаміки морфологічних параметрів стану слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки, виражених у балах за запропонованою нами системою оцінки слизової оболонки ГДЗ, що більш детальна, ніж міжнародна система OLGA OLGIM, хоча і цілком відповідна їй.

За даними таблиці, лімфогістіоцитарна інфільтрація слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки у групі ЗПК знизилась на 66,7%, а у ЗПКЛ+ГЗ+МД відбулось покращення у 2,66 раза. Кількість неметапластично атрофічно змінених залоз у групі ЗПК знизилась на 38,7%, а у групі ЗПКЛ+ГЗ+МД – зменшилась у 2,0 раза, а метапластично змінених – на 31,5% і 53,8% відповідно.

Додаткове включення до ЗПК комбінації гепатопротекторів привело до більш дієвої ефективності цього комплексу лікування за впливом на гостру лейкоцитарну інфільтрацію – у 18,3 раза щодо такої у групі ЗПК – у 4,1 раза відповідно; за впливом на ерозію слизової оболонки – у 8,3 раза і у 3,2 раза відповідно; за впливом на вогнищеву гіперплазію залоз – у 8,5 раза і у 2,2 раза відповідно (p<0,05).

Ефективність впливу на дисплазію слизової оболонки ЗПК становило 28,3%, у той час як включення комбінації гепатопротекторів привело до зменшення дисплазії слизової оболонки ГДЗ у 2,9 раза, а кількість випадків кишкової дисплазії – у 44,1% і майже у 2,0 раза відповідно.

Отримані дані об'єктивізують клінічно отримані результати щодо ефективності і доцільності використання комбінації гепатотрофних препаратів гепаризину і метадоксину в комплексному лікуванні та реабілітації хворих на ХП+ХВГС, а також засвідчує безпечність використання цієї комбінації засобів на уражений стан слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки при досліджуваній коморбідності.

Отже, у ході дослідження було констатовано наступні ознаки покращання морфологічного стану слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки пацієнтів із ХП+ХВГС після курсу лікування із застосуванням гепатопротекторів гепаризину і метадоксину щодо такого після ЗПК, які засвідчили вищу ефективність запропонованого нами комплексу лікування:

- 1) суттєве зменшення лімфогістіоцитарної інфільтрації слизової оболонки – у 3,97 раза;
- 2) відновлення структури залоз, які не зазнали повної неметапластичної атрофії – у 5,13 раза;
- 3) посилення вогнищевої гіперплазії (проліферації) залозистого епітелію як ознаки морфологічного відновлення епітелію – у 3,9 раза;
- 4) зменшення ознак дисплазії епітелію у 10,35 раза проти практично повної відсутності позитивної динаміки дисплазії епітелію у групі ЗПК;
- 5) зменшення кількості ерозій слизової оболонки органів ГДЗ – у 2,6 раза.

Отже, у цілому динаміка кількості балів патологічних морфологічних ознак у групі із ЗПК становила зниження цієї кількості на 42,2%, а у групі ЗПК+ГЗ+МД – на 82,9% ($p < 0,05$), що становило 40,7%. Це довело вищу ефективність (сумарно – на 40,7%; $p < 0,05$) і безпечність комплексного лікування з додатковим включенням комбінації гепатотрофних засобів гепаризину і метадоксину на морфологічний стан слизової оболонки органів ГДЗ.

ВИСНОВКИ

1. Доведено достовірне покращання морфологічного стану слизової оболонки гастродуоденальної зони пацієнтів із поєднанням хронічного панкреатиту і хронічного вірусного гепатиту С після курсу лікування із застосуванням гепатопротекторів гепаризину і метадоксину щодо такої після загальноприйнятого комплексу за зменшенням лімфогістіоцитарної інфільтрації – у 3,97 раза, відновленням структури залоз, які не зазнали повної неметапластичної атрофії – у 5,13 раза, посиленням вогнищевої гіперплазії (проліферації) за-

лозистого епітелію як ознаки морфологічного відновлення епітелію – у 3,9 раза, зменшенням ознак дисплазії епітелію у 10,35 раза, зменшенням кількості ерозій слизової оболонки органів ГДЗ – у 2,6 раза;

2. Визначено вищу ефективність (сумарно – на 40,7%; $p < 0,05$) і безпечність комплексного лікування з додатковим включенням комбінації гепатотрофних засобів гепаризину і метадоксину на морфологічний стан слизової оболонки органів гастродуоденальної зони при досліджуваній коморбідності за кращою динамікою кількості балів патологічних морфологічних ознак у групі пацієнтів із гепатотрофною терапією щодо такої під впливом загальноприйнятого комплексу: на 82,9% проти 42,2% відповідно ($p < 0,05$).

У перспективі подальших досліджень – дослідження дієвості запропонованих комплексних програм лікування пацієнтів із хронічним панкреатитом у поєднанні з хронічним вірусним гепатитом С за впливом на базові патогенетичні синдроми.

Відомості про авторів

Хомин Галина Олександрівна – аспірантка, кафедра терапії та сімейної медицини, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, тел.: (096) 784-27-24. *E-mail: galina.homin78@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1058-7904

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

ORCID: 0000-0002-0560-1943

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

ORCID: 0000-0002-9028-7230

Information about the authors

Khomyn Halyna O. – MD, PhD-student, Department of Therapy and Family Medicine, I. Horbachevsky Ternopil National University, Ternopil; tel.: (096) 784-27-24. *E-mail: galina.homin78@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1058-7904

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

ORCID: 0000-0002-0560-1943

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

ORCID: 0000-0002-9028-7230

ПОСИЛАННЯ

- Soulier A, Poiteau L, Rosa I, H zode C, Roudot-Thoraval F, Pawlowsky JM, Chevaliez S. Dried Blood Spots: A Tool to Ensure Broad Access to Hepatitis C Screening, Diagnosis, and Treatment Monitoring. *J Infect Dis.* 2016;213(7):1087-95. doi: 10.1093/infdis/jiv423.
- Younossi ZM, Zheng L, Stepanova M, Venkatesan C, Mir HM. Moderate, excessive or heavy alcohol consumption: each is significantly associated with increased mortality in patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(7):703-9. doi: 10.1111/apt.12265.
- Abdel AS, Elsharkawy A, Fouad R, Adel E, Abdellatif Z, Musa S, et al. Improvement of glycemic state among responders to sofosbuvir-based treatment regimens: single center experience. *J Med Virol.* 2017;89:2181-7. doi: 10.1002/jmv.24897.
- Babinets LS, Sasyk HM, Halabitska IM, Mykuliak VR. Possibilities of complex rehabilitation of patients with type 2 diabetes and concomitant chronic pancreatitis in ambulatory practice. *Balneol.* 2021(1);12-5.
- Babinets LS, Shaihen OR, Homyn HO, Halabitska IM. Specific aspects of clinical course in case of combination of chronic pancreatitis and concomitant viral hepatitis C. *Wiad Lek.* 2019;72(4):595-9.
- Bitton S, Pettei MJ. Exocrine pancreatic insufficiency. *Pediatr Rev.* 2016;37(2):85-7. doi: 10.1542/pir.2015-0084.
- Chevaliez S, Soulier A, Poiteau L, Bouvier-Alias M, Pawlowsky JM. Clinical utility of hepatitis C virus core antigen quantification in patients with chronic hepatitis C. *J Clin Virol.* 2014;61:145-8. doi: 10.1016/j.jcv.2014.05.014.
- Dominguez Muñoz JE, Lucendo Villarín AJ, Carballo Álvarez LF, Tenias JM, Iglesias García J. Spanish multicenter study to estimate the incidence of chronic pancreatitis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016;108(7):411-6. doi: 10.17235/reed.2016.4056/2015.
- Drazilova S, Janicko M, Skladany L, Kristian P, Oltman M, Szantova M, et al. Glucose Metabolism Changes in Patients with Chronic Hepatitis C Treated with Direct Acting Antivirals. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2018;2018:6095097. doi: 10.1155/2018/6095097.
- European Association for Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol.* 2015;63:199-236. doi: 10.1016/j.jhep.2020.08.018.
- European Union HCV Collaborators. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the

- European Union by 2030: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(5):325-36. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30045-6.
12. Foster GR, Dore GJ, Wang S, Grebely J, Sherman KE, Baumgarten A, et al. Glecaprevir/pibrentasvir in patients with chronic HCV and recent drug use: An integrated analysis of 7 phase III studies. *Drug Alcohol Depend.* 2019;194:487-494. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.11.007.
13. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014;61:S45-57. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.027.
14. Hagstrom H. Alcohol consumption in concomitant liver disease: how much is too much? *Curr Hepatol Rep* 2017;16:152-7. doi: 10.1007/s11901-017-0343-0.
15. Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, El-Sayed MH, Jonas MM, Thorne C, et al. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4:477-87. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30046-9.
16. Levy P, Dominguez-Munoz E, Imrie C, Lohr M, Maisonneuve P. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences. *United European Gastroenterol J.* 2014;2(5):345-54. doi: 10.1177/2050640614548208.
17. Lew D, Afghani E, Pandol S. Chronic pancreatitis: current status and challenges for prevention and treatment. *Dig Dis Sci.* 2017;62(7):1702-12. doi: 10.1007/s10620-017-4602-2.
18. Lohr JM, Oliver MR, Frulloni L. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency. *United European Gastroenterol J.* 2013;1(2):79-83. doi: 10.1177/2050640613476500.
19. Nahon P, Bourcier V, Layese R, Audureau E, Cagnot C, Marcellin P, et al. Eradication of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis reduces risk of liver and non-liver complications. *Gastroenterol.* 2017;152:142-56. e2. doi: 10.1053/j.gastro.2016.09.009.
20. Soulier A, Poiteau L, Rosa I, Hezode C, Roudot-Thoraval F, Pawlotsky JM, et al. Dried blood spots: a tool to ensure broad access to hepatitis C screening, diagnosis, and treatment monitoring. *J Infect Dis.* 2016;213:1087-95. doi: 10.1093/infdis/jiv423.
21. Younossi ZM, Zheng L, Stepanova M, Venkatesan C, Mir HM. Moderate, excessive or heavy alcohol consumption: each is significantly associated with increased mortality in patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37:703-09. doi: 10.1111/apt.12265.
22. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system. International Workshop on the Histopathology of gastritis, Houston 1994. *Am. J. Surg. Pathol.* 1996;20:1161-1181. doi: 10.1097/0000478-199610000-00001.
23. McGraw Hill, Washington DC, Bancroft JD, Gamble M. *Theory and practice of Histological Techniques.* New York: Churchill Livingstone; 2002. 672 p.
24. Kiernan JA. *Histological and Histochemical Methods, Theory and Practice,* 5th ed. United Kingdom: Bunbury, Oxford; 2015. 528 p.
25. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ.* 2016;353:i2089. doi: 10.1136/bmj.i2089.

Стаття надійшла до редакції 01.03.2023. – Дата першого рішення 07.03.2023. – Стаття подана до друку 11.04.2023

УДК: 616.155.194-06-053

Проблеми залізодефіцитних станів у підлітків: діагностика, якість життя, лікування (Огляд літератури)

Ю. В. Марушко, О. Д. Московенко

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

На залізодефіцитні стани (ЗДС) останніми роками страждають біля 3 млрд людей різних вікових груп у всіх країнах світу. Залізо є важливим компонентом багатьох біохімічних реакцій, а його дефіцит спричинює низку негативних наслідків. В огляді узагальнено літературні дані щодо діагностики, оцінки якості життя, лікування ЗДС, що є однією з актуальних проблем підліткового віку, адже у пубертатний період відбуваються основні зміни в організмі. У генезі дефіциту заліза бере участь низка факторів: стрімкий ріст організму, хронічні захворювання травного тракту, менструальні втрати у дівчаток-підлітків. Причиною дефіциту заліза також є недостатнє потрапляння його в організм. При зниженні рівня гемоглобіну, кольорового показника крові та гематокриту, наявності характерних симптомів встановлення діагнозу анемії не є складним. Вчасне виявлення дефіциту заліза в організмі дозволяє провести його корекцію і покращити стан дитини. В огляд включено дані багатьох клінічних досліджень ЗДС у дітей та підлітків, визначені основні лабораторні критерії з діагностики. Особливий акцент зроблено на ефективності застосування сучасних препаратів заліза з високою клінічною ефективністю та мінімальними побічними проявами.

Ключові слова: залізодефіцит, поширеність, коморбідність, групи ризику, діагностика, астения, якість життя, лікування, препарати заліза, побічні дії.

Problems of iron deficiency in children and adolescents: diagnosis, quality of life, treatment (Literature review)

Yu. V. Marushko, O. D. Moskovento

About 3 billion people of various age groups in all countries of the world suffer from iron deficiency (ID) in recent years. Iron is an important component of many biochemical reactions, and its deficiency causes a number of negative outcomes. The review summarizes literature data on diagnosis, assessment of quality of life, and treatment of ID, which is one of the urgent problems of adolescence, because major changes in the body occur during puberty. A number of factors are involved in the genesis of iron deficiency: rapid growth of the organism, chronic diseases of the digestive tract, menstrual blood loss in teenage girls. The reason of iron deficiency is also insufficient intake of it into the organism. To diagnose anemia is not difficult on the base of a decrease of hemoglobin, blood color index and hematocrit, and the presence of characteristic symptoms. Timely detection of iron deficiency in the organism makes possible to correct it and improve the child's condition.

The review includes the data of many clinical studies of ID in children and adolescents, the main laboratory criteria for diagnosis are defined. Special emphasis is placed on the effectiveness of using modern iron preparations with high clinical effectiveness and minimal side effects.

Keywords: iron deficiency, prevalence, comorbidity, risk groups, diagnosis, asthenia, quality of life, treatment, iron preparations, side effects.

Востанні роки зростає інтерес серед науковців та клініцистів до проблеми поширеності залізодефіцитних станів (ЗДС) серед дітей і дорослих. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), ця проблема посідає перше місце серед 38 найбільш поширених захворювань людини [21].

Найчастішою причиною розвитку анемії є дефіцит заліза. Згідно з визначенням ВООЗ, анемія – це патологічний процес, для якого характерне зниження рівня гемоглобіну в еритроцитах та гематокриту по відношенню до референтних значень. ВООЗ встановила їх на рівні 130 г/л для чоловіків, 120 г/л для невагітних жінок і 110 г/л для вагітних [39].

Лабораторно підтвержені показники залізодефіцитної анемії (ЗДА) супроводжуються характерними скаргами та погіршенням загального стану. Однак такі симптоми, як втомлюваність, слабкість, зниження пра-

цездатності можуть виникати і без зниженого рівня гемоглобіну в крові [22]. Цей стан називають латентним дефіцитом заліза (ЛДЗ), для якого характерне зменшення запасів заліза в депо при збереженні концентрації гемоглобіну в периферійній крові вище від нижньої межі референтних значень. ЛДЗ часто передуює розвитку ЗДА без відповідного лікування.

Дослідження, проведені в багатьох країнах світу, свідчать, що на ЛДЗ страждають біля 3 млрд людей на Землі. В європейських країнах частота діагностування ЛДЗ становить біля 30–40% від загальної кількості населення [10]. Це дуже тривожний показник, який впливає на загальне здоров'я населення та зниження його працездатності [18]. ЛДЗ рідко вчасно діагностується, тому що в загальному аналізі крові рівень гемоглобіну ще зберігається на нормальних показниках, тоді як депо заліза вже значно зменшене. ЛДЗ характеризу-

ється наявністю сироваткового феритину ≤ 20 мкг/л і гемоглобіну > 120 г/л [8].

Метою роботи було узагальнення даних літератури щодо діагностики, оцінювання якості життя, лікування ЗДС у підлітків.

На сьогодні ЗДС діагностують серед різних верств населення. Виявлені достовірні тенденції до підвищення поширеності цих станів залежно від статі, віку та соціально-економічних умов проживання. До груп ризику розвитку ЗДС включають дітей раннього віку (особливо дітей перших двох років життя), підлітків, жінок репродуктивного віку [24]. Так, проведені у США широкомасштабні дослідження встановили ЛДЗ у 9% дітей віком від 1 до 2 років [12].

В економічно розвинутих країнах від 4,3% до 20% населення залежно від віку та статі страждають на ЗДА, у той час як у країнах із складними економічними умовами розвитку ці цифри коливаються від 30% до 48% [31]. Значну групу ризику дефіциту заліза становлять молоді жінки через підвищену потребу в залізі, пов'язану з менструальними втратами та вагітністю. У США та Європі біля двох третин жінок дітородного віку мають ознаки ЗДА та ЛДЗ [24].

Серед груп ризику розвитку ЗДС особливу увагу привертають підлітки. Стан здоров'я підлітків відображає стан медичного спостереження за цією категорією осіб та обумовлює в майбутньому структуру захворюваності серед дорослих. Дефіцит заліза, як явний, так і латентний, суттєво впливає на організм підлітка. Ця вікова категорія має багато причин для ризику розвитку ЗДА. Підлітковий вік характеризується прискореним ростом, так званім пубертатним стрибком, а у дівчат-підлітків з'являються додаткові витрати заліза через менструальні кровотечі. Це важливий період розвитку організму підлітка, для якого характерна підвищена потреба в залізі в результаті інтенсивного розвитку мускулатури, що потребує збільшення об'єму крові.

Водночас фіксують недостатнє потрапляння заліза в організм підлітка через незбалансоване харчування, зменшення в раціоні м'ясних виробів, вегетаріанство, надання переваг споживанню фаст-фуду. У цьому віці характер харчування може бути засобом для демонстрації бунтарства, негативізму. Більшість із цих факторів спричинює застосування дієти з низьким вмістом заліза [31]. Дефіцит заліза в раціоні є найбільш поширеним дефіцитом харчування та основним фактором, що провокує розвиток анемії [8].

За даними літератури, у підлітковому віці в нормі підвищується рівень гемоглобіну, причому вище у хлопців, ніж у дівчат. Це пов'язано з тим, що простогландини сприяють еритропоетичній активності як безпосередньо, так і через ц-АМФ. Андрогени стимулюють дію еритропоєтину, збільшуючи його продукцію в стовбурових клітинах. І, навпаки, естрогени інгібують ефекти еритропоєтину [34]. Через зміни в харчових потребах підлітків – у період менархе у дівчат і в результаті гормональних змін у період статевого дозрівання у хлопчиків – рівні гемоглобіну різняться залежно від статі, віку, стадії статевої зрілості. У дівчат-підлітків менструальні кровотечі, погіршеності в харчуванні швидше, ніж в інших вікових категоріях, призводять до появи ЗДС, що повинно бути об'єктом спостереження сімейного лікаря [31].

Хронічні захворювання травного тракту (ТТ), глистяні інвазії, травми, хірургічні втручання також можуть бути причиною нестачі заліза у підлітковому віці [40].

Запальні захворювання кишечника є вагомим фактором ризику у формуванні ЗДС у дітей, зокрема у підлітковому віці. Вони супроводжуються порушенням всмоктування заліза з кишечника, за рахунок чого зменшується забезпечення організму дитини не тільки залізом, а й іншими мікроелементами, необхідними для нормального обміну заліза в організмі [7]. Хронічні запальні захворювання кишечника збільшують вироблення гепсидину, блокуючи переносники заліза і знижуючи його всмоктування, а також спричинюють вихоронення заліза з депо, що призводить до ЗДА.

На сьогодні проведено низку досліджень з визначення поширеності ЗДС у підлітків. Так, поширеність ЗДС серед підлітків у Швейцарії становила 14,5% у дівчат та 7,9% у хлопців [27]. В інших європейських країнах, таких, як Іспанія, Швеція та Англія, поширеність анемії серед підлітків становила біля 4,0%. У менш економічно розвинутих країнах кількість підлітків з проявами ЗДА становила вже 45% у дівчат та 32% у хлопців [31]. Статистичні дані, опубліковані у США, продемонстрували поширеність дефіциту заліза біля 16% у дівчат віком 16–19 років. У хлопчиків ці показники були нижчі [28].

Інтенсивні заняття спортом також можуть бути причиною дефіциту заліза в організмі. У Німеччині були проведені обстеження на наявність ЗДС 629 спортсменів віком від 14 до 30 років, які професійно займалися спортом. Результати продемонстрували превалювання зниженого рівня заліза у підлітків, а саме: у 10,9% хлопців та у 35,9% дівчат. Не було виявлено суттєвої різниці в рівні ЗДС залежно від виду спорту [32].

В останні десятиліття відзначається поширення проблеми надмірної маси тіла серед підлітків. Дефіцит заліза й ожиріння – не тільки супутні стани, вони часто взаємопов'язані і впливають один на одного [19]. Ожиріння може бути причиною дефіциту заліза через інгібіцію засвоєння заліза у дванадцятипалій кишці та порушення метаболічних процесів, пов'язаних з низькою експресією дуоденального феропортину (FPN) і підвищенням концентрації гексидину [20]. На гомеостаз заліза у підлітків з ожирінням впливає і зниження резистентності тканин до інсуліну. Частіше ЗДС діагностують у підлітків з прогресуючим ожирінням, що порушує гомеостаз мітохондріальної і клітинної енергії і посилює зниження загальної активності дітей з ожирінням.

На сьогодні доведено зв'язок між дефіцитом заліза та порушенням когнітивної функції у дітей, а саме: пам'яті і концентрації уваги [43]. Точний механізм, за допомогою якого дефіцит заліза впливає на мозок, вивчений недостатньо. Ймовірно ЗДА активує механізми порушення метаболізму нейротрансмітерів, зниження утворення мієліну і зміни енергетичного метаболізму головного мозку. Результати ретроспективних досліджень в Англії засвідчили, що підлітки, які перенесли ЗДА в ранньому віці, продовжували гірше виконувати задачі просторової пам'яті та вибіркової уваги порівняно з однолітками, у яких у ранньому віці був адекватний статус заліза [11].

В Україні ЗДА та ЛДЗ також значно поширені. Згідно з результатами статистичних досліджень, в

Україні у 2013 р. поширеність ЗДА становила 1084,40 на 100 тис. населення, що відповідає 1,08%. У 2014 р. поширеність анемії серед дітей становила 35,4 на 100 тис. населення, зокрема ЗДА – 30,6 на 100 тис. населення. Однак ці дані стосуються тільки пацієнтів, які були обстежені під час звернення переважно в гематологічні центри. Без сумніву, ці дані не відображають істинне поширення як ЗДА, так і ЛЗС [4]. Враховуючи сучасну економічну та політичну ситуацію в нашій країні, можна прогнозувати значний ріст дефіциту заліза практично серед усіх верств населення України.

Клінічні прояви ЗДА зазвичай розвиваються поступово, носять неспецифічний характер, можуть виникати також і при інших захворюваннях. На сьогодні виділяють три стадії розвитку ЗДА:

1. Передлатентна стадія ЗДА характеризується виснаженням тканинних запасів заліза. При цьому показники крові в нормі, підвищені параметри абсорбції заліза в кишечнику, особливо Fe^{3+} у шлунку (за даними радіологічних досліджень), проте клінічні прояви анемії відсутні.

2. Латентна стадія ЗДА характеризується дефіцитом заліза у тканинах та зменшенням його транспортного фонду у формі зниження рівня феритину. При цьому показники крові змінені мало; характерні високі показники трансферину та залізовв'язуючої здатності сироватки крові, низьке насичення трансферину залізом. Клінічна картина зумовлена трофічними порушеннями та проявляється сидеропенічним синдромом.

3. ЗДА характеризується найсуттєвішими порушеннями параметрів заліза у крові (зниженням рівня гемоглобіну нижче референтних показників, наявністю абсолютного дефіциту заліза: зниженням рівня феритину, заліза сироватки крові, збільшенням показника розчинних рецепторів трансферину – sTfR). Характерною ознакою є посилення клінічних проявів сидеропенічного синдрому, загальних анемічних симптомів і наявністю гіпохромної мікроцитарної анемії [3].

Першими клінічними проявами ЗДА є немотивована втомлюваність, слабкість. Блідість – важлива клінічна ознака, яка часто непомітна, поки рівень гемоглобіну не знижується до 7–8 г/дл. Може спостерігатися посилене ламкість нігтів, підвищене випадіння волосся, перекручення смаку (бажання їсти крейду, пісок, вугілля, сирі продукти), сухість шкіри, тріщини та атрофія в куточках рота, гіперпігментація шкіри ліктьових та колінних ділянок, що свідчить про розвиток сидеропенічного синдрому. Такий симптомокомплекс характерний для латентної ЗДА і свідчить про дефіцит заліза у тканинах. Цей стан ще називають «анемія без анемії», позаяк рівень гемоглобіну в периферійній крові зберігається на референтних значеннях.

Для виявлення ранніх проявів ЗДС необхідно ретельно збирати анамнез. Крім швидкої втомлюваності, задишки, серцебиття та інших характерних симптомів у дітей можна виявити когнітивні порушення та затримку фізичного розвитку внаслідок ЗДС. Вивчення анамнезу повинно включати характеристику вигодовування, наявність можливих кровотеч, травм, хронічних захворювань ТТ.

З прогресуванням дефіциту заліза стан пацієнта поступово погіршується: відчуття втоми стає практично постійним, порушується сон, відсутнє відчуття відпочин-

ку зранку. Прогресування процесу не обмежується прихованим дефіцитом заліза, а продовжується в розвитку гіпохромної мікроцитарної анемії – появи малих еритроцитів зі зниженим вмістом гемоглобіну. Може з'явитись задишка, біль у серці, тахікардія, запаморочення, дзвін у вухах, головний біль, сонливість, втрата свідомості.

Головною причиною ЗДС є дефіцит заліза в організмі. Залізо є незамінним біометалом, необхідним для багатьох клітинних і імунологічних реакцій, для метаболізму окислення в мітохондріях, продукції гемоглобіну і міоглобіну. Цей метал входить до складу майже 100 ферментів, що контролюють обмін холестерину, синтез ДНК, енергетичний обмін клітин [16].

Крім гемоглобіну, ключова роль в захисних функціях організму належить таким залізовмісним білкам, як мієлопероксидаза та лактоферин. Мієлопероксидаза є сильним окисником, викликає руйнування білків мікробних клітин після фагоцитозу нейтрофілами. Лактоферин – це залізовв'язуючий глікопротеїн, який бере участь у системі неспецифічного гуморального імунітету, регулює функції імунокомпетентних клітин і є білком гострої фази запалення [6].

За наявності дефіциту заліза порушується синтез секреторного компонента IgA (sIgA), лізоциму, інтерферонів. Це збільшує ризик виникнення і ускладнює перебіг інфекційних та алергічних захворювань. У літературі описано вплив дефіциту заліза на формування дисплазії сполучної тканини та порушення мінералізації кісток, на розвиток остеопорозу [7]. Відомо, що більшість ензимів та коферментів циклу Кребса містять залізо і можуть нормально функціонувати за його наявності. Залізо бере участь у формуванні в клітинах мозку D-рецепторів дофаміну, які забезпечують нормальний розвиток і роботу дофамінергічних нейронів ЦНС, відповідаючи за передачу імпульсів та інформації [7].

У нормі в організмі підтримується баланс між надходженням заліза і його втратами у процесі життєдіяльності. Залізо не синтезується в людському організмі, тому воно постійно повинно надходити з продуктами харчування.

Добова потреба у залізі залежить від віку, маси тіла та фізіологічного стану дитини. Так, згідно з міжнародними рекомендаціями, добова потреба заліза для дітей до року становить близько 11 мг/добу, для дітей дошкільного віку – 7–10 мг/добу, для підлітків і дорослих – 14–18 мг/добу [28]. В організмі дорослих міститься біля 3–5 г (або 35–60 мг/кг маси тіла) елементарного заліза. Весь запас заліза розподілений між функціональним пулом і пулом збереження.

Приблизно 80% функціонального заліза входить до складу гемоглобіну. Міоглобін і ензими, такі, як каталаза і цитохромоксидаза, еритроцити і кістковий мозок, містять решту функціонального заліза. Пул збереження представлений гемосидерином і феритином. Резервуаром його є ретикуло-ендотеліальна система, до складу якої входять печінка, селезінка та лімфатичні вузли [14]. У вигляді феритину зберігається значна частина заліза (15–25%) чи гемосидерину (продукту деградації феритину) в печінці, селезінці та кістковому мозку або знаходиться у складі міоглобіну (біля 10%) в м'язовій тканині. Одна молекула феритину може зв'язувати 4500 іонів Fe^{3+} [25].

Плазма крові містить 0,1% всього заліза, яке зв'язане з трансфериним. Трансферин є основним білком крові, який зв'язується із залізом і транспортує його по всьому організму до місця депонування та використання. Рівень заліза плазми поповнюється переважно із заліза, яке видаляється макрофагами із старіючих еритроцитів. Приблизно 20 мл старіючих еритроцитів очищаються щоденно, а 20 мг заліза в цих клітинах рециркулюється для продукції нових еритроцитів. Через більш короткий період піврозпаду циркулюючих еритроцитів при ЗДС залізо відновлюється швидше, але кількість заліза в кожному мікроцитарному еритроциті буде знижена.

Людський організм фізіологічно втрачає лише невелику кількість заліза у процесі життєдіяльності із сечею, фекаліями, через ТТ і за рахунок десквамації епітеліальних клітин шкіри. Дещо більші втрати заліза фіксують у жінок під час менструації внаслідок крововтрати [36]. Оскільки в організмі відсутній регулюючий механізм екскреції заліза, компенсація фізіологічних втрат заліза здійснюється за рахунок його надходження з продуктів харчування.

Відомо, що залізо в природі існує в двох формах: двовалентне (гемове) та тривалентне (негемове) [5]. При збалансованому режимі харчування з їжею в організм надходить 10–20 мг заліза на добу, з яких біля 2 мг (10%) абсорбується із ТТ [17]. Гемове залізо міститься в продуктах тваринного походження – м'ясі, птиці, рибі і має найбільшу біодоступність (біля 15–50%). Негемове залізо міститься в овочах, фруктах і злаках.

Залізо із продуктів тваринного походження всмоктується набагато краще і в більшій кількості, ніж з продуктів рослинного походження. Краще за все всмоктується двовалентне залізо, що входить до складу гема. Залізо м'яса всмоктується краще, ніж залізо печінки, оскільки залізо в печінці міститься переважно у формі феритину, гемосидерину. Найкраще залізо всмоктується із телятини (22%) та риби (11%). У малій кількості залізо всмоктується із яєць, фруктів. Із бобів, яєць і фруктів абсорбується біля 3% заліза, а з рису, шпинату, кукурудзи – біля 1%. Вивільнення заліза з продуктів харчування знижується при їх тепловій обробці, заморожуванні і тривалому зберіганні.

Біля 90% заліза, яке потрапляє в організм з їжею, всмоктується в дванадцятипалій кишці та проксимальному відділі порожньої кишки за допомогою специфічних транспортерів і транспортується молекулами трансферину в резервний і функціональний пули [33]. Гемовий комплекс всмоктується клітинами слизової оболонки кишечника практично повністю у формі інтактного металопорфірину, без попереднього вивільнення зв'язаного з ним заліза. Всмоктування гемових форм заліза мало залежить від впливу різних харчових і секреторних факторів. При всмоктуванні гемового заліза у просвіті кишечника відсутні вільні іони заліза, які здатні подразнювати слизову оболонку дванадцятипалої кишки та спричинити запальний процес.

Через низьку можливість всмоктування негемового заліза вегетаріанство є суттєвим фактором ризику розвитку залізодефіцитних станів у дітей та дорослих. Для всмоктування негемового заліза необхідно спочатку перетворення тривалентного заліза на двовалентне залізо.

Неорганічні іони заліза при цьому часто подразливо впливають на слизову оболонку кишечника [37].

Надлишок або дефіцит заліза може бути шкідливим для організму. Регулювання процесів всмоктування заліза з кишечника здійснюють гепсидин і феропортин.

Гепсидин – це пептид, який кодується геном *HAMP* і є центральним регулятором системного гомеостазу заліза. Надлишок заліза і запальні стани стимулюють виробку гепсидину печінкою, який блокує всмоктування заліза в дванадцятипалій кишці в кровоток через деградацію єдиного відомого клітинного експортера заліза феропортину та інгібує вивільнення заліза з депо [15]. Це означає, що, не дивлячись на нормальні рівні заліза в запасних пулах, функціональні пули відчують дефіцит заліза і не можуть використовувати його для життєво важливих процесів організму. Цей процес метаболізму відіграє важливу роль в розвитку, діагностиці і лікуванні ЗДА [30].

Дефіцит заліза підсилює еритропоез за рахунок збільшення продукції ниркового еритропоетину і чутливості еритробластів до еритропоетину за рахунок генетичної втрати партнерського рецептора трансферину 2 (*TfR2*). При абсолютному дефіциті заліза зниження продукції гепсидину індукує збільшення експресії *FPN* в еритроблестах і еритроцитах, що призводить до вивільнення заліза в сироватку крові через *FPN* з метою зменшення втрат сироваткового заліза і захисту еритроцитів від окислювального стресу [42].

Отже, еритроїдні клітини жертвують залізом для підтримання постачання залізом інших структур при дефіциті заліза, тим самим зменшуючи доступність внутрішньоклітинного заліза для еритробластів. Через посилення еритропоезу і зниження кількості заліза вміст гема в клітинах зменшується, що призводить до збільшення еритроцитів, для яких характерна гіпохромія і мікроцитоз. Крім того, еритробласти у відповідь на збільшення продукції еритропоетину виробляють еритроферон, який може забезпечити пригнічення гепсидину під час стресового еритропоезу [26]. За наявності залізодефіцитного еритропоезу запаси заліза виснажуються, насичення трансферину зменшується, але рівень гемоглобіну часто фіксується у межах норми, що характерно для ЛДЗ. Для ЗДА характерні низький рівень гемоглобіну, зниження гематокриту і середнього корпускулярного об'єму (показник розміру еритроцитів).

Для максимального всмоктування заліза у кишечнику необхідне збалансоване харчування з включенням речовин, які сприяють його абсорбції. Наявність у раціоні аскорбінової, яблучної, лимонної кислот сприяють підвищенню біодоступності негемового заліза [9]. Так, аскорбінова кислота утворює сполуки заліза, добре розчинні в кислому середовищі шлунка та лужному середовищі тонкої кишки. Водночас фітати (зерно і боби) і деякі поліфеноли в деяких продуктах нетваринного походження (злаки і бобові), таніни, карбонати, оксалати, солі міді, антациди мають протилежний ефект, пригнічуючи всмоктування заліза [23]. Кальцій знижує біодоступність як негемового, так і гемового заліза.

Отже, для ефективного процесу всмоктування заліза з дванадцятипалої та початкової частини порожньої кишки необхідні достатня кількість двовалентного заліза

в просвіті кишечника та відсутність запалення слизової оболонки кишечника, наявність речовин, що сприяють абсорбції заліза. У більшості випадків анемія при запальних захворюваннях кишечника виникає внаслідок порушення абсорбції не тільки заліза, а й інших нутрієнтів, які беруть участь у гемопоезі (білки, вітамін В12, фолієва кислота, а також мікроелементи мідь, марганець, цинк) [13].

Сучасні погляди на етіологію, патогенетичні механізми виникнення залізодефіцитних станів вимагають активного їх виявлення для діагностики та адекватного лікування будь-якої стадії ЗДА. У більшості випадків формування ЗДС відбувається поступово. При дефіциті заліза в раціоні відбувається мобілізація заліза з феритину, тобто зменшується кількість заліза в депо. Концентрація феритину починає поступово знижуватися при збереженні рівня гемоглобіну в крові, що характерно для ЛДЗ. Прогресування ЗДС призводить до залізодефіцитного еритропоєзу, для якого вже характерне зниження рівня гемоглобіну та збільшення кількості протопорфірину в еритроцитах. У подальшому порушується транспортування гемоглобіну в організмі зі зниженням його рівня в крові.

Біохімічні та гематологічні тести дозволяють виявити різні стадії дефіциту заліза. Діагностична значущість лабораторних методів для кожної фази розвитку ЗДА різна. Враховуючи постійний ріст ЛЗДС у дітей, необхідно постійно проводити лабораторне тестування ще до маніфестації ЗДА, особливо в групах ризику – серед дітей раннього віку, у дітей з хронічними запальними захворюваннями шлунка та кишечника, серед підлітків. Раннє виявлення ЛДЗ сприяє вчасній корекції дефіциту заліза і профілактиці розвитку ЗДА у майбутньому.

На практиці для підтвердження дефіциту заліза в організмі частіше орієнтуються на показники загального аналізу крові: рівень гемоглобіну, гематокрит, кількість еритроцитів. Але ці показники не однозначні при різних фазах перебігу ЗДА. Для визначення ЛДЗ ці показники не матимуть діагностичного значення, позаяк знаходяться в межах референтних значень. Так, середній вміст гемоглобіну в окремому еритроциті (МСН), середній об'єм еритроцита (МСВ) та абсолютний вміст еритроцитів (RBC) мають тенденцію до зниження при ЗДА, але на передлатентній фазі дефіциту заліза можуть залишатися на нижній межі референтних значень або мати незначне зменшення. При подальшому прогресуванні дефіциту заліза відбувається значне зниження рівня тканинного заліза у вигляді сироваткового феритину при ще нормальному рівні гемоглобіну з МСН у крові, але на нижньому діапазоні референтних значень [41]. На сьогодні головним критерієм зменшення тканинних запасів заліза є рівень сироваткового феритину нижче 10–12 мкг/л [1].

Водночас рівень феритину, який знаходиться на вищих межах норми або підвищений при інших показниках анемії, може зустрічатися у пацієнтів із запальними захворюваннями, позаяк феритин є білком гострої фази. Тому для виключення запального процесу як причини підвищення феритину рекомендовано визначати й інші маркери гострої фази запалення – С-реактивний білок та альфа-1-глокопротеїн.

За наявності підтвердженого запального процесу рекомендовано використовувати інші нормативні значення феритину для діагностики дефіциту заліза:

- запальний процес кишечника <100 мкг/л,
- хронічна хвороба нирок <500 мкг/л + насиченість трансферину <30%,
- хронічна серцева недостатність <100 мкг/л або <100–299 мкг/л + насиченість трансферину <20% [2].

Для повної оцінки статусу заліза в організмі використовують також визначення рівня протопорфірину еритроцитів, загальну залізов'язуючу властивість сироватки крові, трансферин сироватки крові. Однак не завжди ці тести є патогномічними для ЗДА. Слід зазначити, що немає абсолютно чітко визначеного алгоритму діагностики ЗДС. Рекомендується в якості верифікаційних критеріїв ЗДА використовувати три основні показники:

- 1) зниження вмісту феритину сироватки крові менше 12 мкг/л,
- 2) підвищення рівня розчинного трансферинового рецептора (sTfR) вище 7 мг/л,
- 3) зниження рівня гемоглобіну нижче вікової норми [38].

Лікування виявленої ЗДА направлене на нормалізацію рівня заліза в організмі для відновлення його біохімічних функцій. Досягнення цієї задачі можливе при визначенні причини виникнення ЗДС. У випадку ЛДЗ це виявлення причин недостатнього потрапляння заліза в організм. Частіше причиною є нераціональне харчування, особливо обмеження вживання в раціоні м'яса, риби, залізовмісних фруктів і овочів, вегетаріанство. У дітей-підлітків спостерігається часто нераціональне харчування з багатьма обмеженнями, зокрема у споживанні м'ясних виробів та рясні менструації у дівчаток. Важливе виявлення хронічних запальних захворювань ТТ з порушенням процесів всмоктування заліза.

Корекція дефіциту заліза в раціоні є важливою складовою лікування ЗДС і полягає в розробленні індивідуальних рекомендацій залежно від віку для кожного пацієнта з урахуванням добового споживання залізовмісних продуктів переважно тваринного походження, обмеженням кількості жирів та вуглеводів. Раціон харчування, крім залізовмісних продуктів, повинен містити в достатній кількості вітаміни групи В, аскорбінову кислоту, цинк, фолати.

При виявленні ознак дефіциту заліза наступною важливою складовою лікування є призначення препаратів заліза. Основними вимогами до препаратів заліза є висока терапевтична ефективність і біодоступність, відсутність взаємодії з іншими лікарськими засобами, переносимість з боку ТТ, зручна форма випуску.

Отже, у засвоєності заліза визначну роль відіграють препарати, які містять водорозчинні солі двовалентного заліза. Їх біодоступність становить 10–15%, в той час як біодоступність препаратів тривалентного заліза – у 3–4 рази нижча. Тривалентне залізо має погану розчинність у лужних середовищах, для всмоктування в кишечнику тривалентне залізо повинно перетворитися на двовалентне. Тому використання в лікуванні ЗДС препаратів двовалентного заліза найбільш ефективне. З усіх доступних сьогодні варіантів солей заліза (заліза сульфат, фурамат, заліза оксиду сахарат тощо) найчастіше застосовують сульфат заліза. Про ефективність лікування ЗДА препаратами заліза свідчить підвищення рівня гемоглобіну на 2 г/дл через 3 тиж терапії [2].

Зазвичай надається перевага пероральному вживанню препаратів заліза. Це найбільш безпечний, зручний і економічний спосіб. У педіатрії до препаратів заліза є низка вимог: висока біодоступність, безпечність, швидкий терапевтичний ефект. Переважно препарати заліза приймають за 1 год до чи через 2 год після їди. Для покращення переносимості, підвищення прихильності терапії можливо застосовувати препарат через день.

Не дивлячись на те, що пероральне вживання препаратів заліза має низку переваг, фіксують також побічні дії з боку ТТ (діарея, закреп, нудота, біль в епігастрії, виражений металевий присмак, фарбування емалі зубів і ясен). Також застосування цих препаратів може супроводжуватися кропив'яркою [29].

Іноді при низькому ефекті лікування анемії можливе внутрішньовенне введення препаратів заліза. Хоча такий шлях введення заліза більш швидкий і препарат добре розподіляється в ретикулоендотеліальній системі, але не відзначено більш швидкого і тривалого підвищення рівня гемоглобіну. Часто при внутрішньовенному введенні заліза фіксують нудоту, можлива анафілаксія. Ексудація розчинів заліза в підшкірну клітковину викликає коричневі плями, які можуть бути стійкими й естетично неприємними для пацієнта [28].

Суттєвий інтерес викликають препарати для корекції латентного дефіциту заліза, при тривалому вживанні яких побічні дії були б зведені до мінімуму. До складу препаратів бажано, щоб були включені компоненти з високою біодоступністю – джерела переважно гемового заліза. Важливо зменшити вираженість побічних проявів з боку ТТ, що є причиною зменшення прихильності до лікування, особливо у підлітків.

На сьогодні на фармацевтичному ринку значний інтерес викликають дієтичні добавки, які мають клінічну ефективність, безпечні при тривалому призначенні, з мінімізацією побічних ефектів. Зазвичай ці препарати ефективні в корекції ЛДЗ, у ситуаціях, коли достатня для повноцінного функціонування організму кількість заліза не потрапляє з їжею. Це дає можливість запобігти розвитку маніфестної ЗДА, яка потребує призначення препаратів заліза в більших дозах і тривалим курсом.

Особливу увагу серед такої групи препаратів привертає біопрепарат Ріхтер Ферро Біо виробництва компанії «Гедеон Ріхтер» (Угорщина). Він створений П. Райзенштайном – професором Каролінського Інституту, гематологом. Цей препарат ідеально підходить для пацієнтів з ЛДЗ, коли раціон не дозволяє організму отримати достатню кількість заліза або коли потреба в залізі зростає. Наприклад, така ситуація часто зустрічається у підлітків-хлопчиків на фоні «стрибка росту» чи під час менструальних крововтрат у дівчаток-підлітків.

Оригінальність цього препарату полягає в його високій біодоступності, яка базується на вдальшій комбінації двох складових – гемового і негемового заліза. Причому гемове залізо представлено поліпептидами гемового заліза, яке зустрічається в природі і має тваринне походження. Його отримують з гемоглобіну та міоглобіну (Bovine Haemoglobin), що пояснює його високу абсорбцію в кишечнику, яка становить біля 15–45%. Завдяки своїй молекулярній структурі гемове залізо (Fe^{2+}) тісно пов'язане з порфіриною кільцевою структурою і всмоктується в кишечнику як одна молекула.

Отже, в кишечнику значно зменшується кількість вільних іонів заліза, які і викликають небажане подразнення. До складу однієї таблетки Ріхтер Ферро Біо входить 18 мг елементарного заліза. З них 16,2 мг представлені сульфатом заліза (Fe^{2+}) і 1,8 мг – це поліпептиди гемового заліза. Комбінація цих компонентів підвищує засвоєння заліза з препарату. Крім того, гемове залізо сприяє кращому засвоєнню негемового заліза з продуктів харчування. Вже через 3 тиж постійного застосування препарату спостерігають збільшення рівня сироваткового феритину. Препарат не містить глютен та лактозу, але до складу допоміжних речовин входить соя, що в дуже рідких випадках може бути причиною алергії. Препарат можна приймати як під час їди, так і самотійно, запиваючи достатньою кількістю рідини. Негативної взаємодії з іншими лікарськими засобами не описано. На всмоктування Ріхтер Ферро Біо не впливає вживання будь яких продуктів харчування [35].

Ферро Біо рекомендується для дітей від 12 років та дорослих у дозі 1–2 г на добу тривало. Важливо, що тривале застосування Ріхтер Ферро Біо характеризується практично абсолютною відсутністю побічних дій, характерних для залізовмісних препаратів: нудоти, порушення характеру випорожнень, здуття живота, металевий присмак в роті. Ріхтер Ферро Біо відомий в практичній медицині Європи з 2013 року, в Україні зареєстрований відносно недавно, але вже добре зарекомендував себе в комплексному лікуванні як біодобавка заліза для корекції ЛДЗ. Особливо успішно використовується у підлітків завдяки зручності у використанні, відсутності побічних дій при тривалому застосуванні, що забезпечує хорошу прихильність у виконанні призначень.

ВИСНОВКИ

За даними літератури та особистими спостереженнями, значно зростає інтерес науковців та клініцистів до проблеми поширеності залізодефіцитних станів у популяції, особливо серед підлітків, на що звертає увагу і Всесвітня організація охорони здоров'я.

На сьогодні на фармацевтичному ринку певний інтерес викликають препарати з мінімізацією побічних ефектів, які представляють собою дієтичні добавки і мають клінічну ефективність, безпечні при тривалому призначенні.

Відомості про авторів

Марушко Юрій Володимирович – д-р мед. наук, проф., завідувач, кафедра педіатрії післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (050) 385-38-75. E-mail: iurii.marushko@gmail.com
ORCID: 0000-0001-8066-9369

Московенко Олена Дмитрівна – канд. мед. наук, доцент, кафедра педіатрії післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (099) 379-01-05. E-mail: valimed_edm@ukr.net
ORCID: 0000-0002-9582-9027

Information about the authors

- Marushko Yuriy V.** – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatrics of Postgraduate Education, Bohomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (050) 385-38-75. *E-mail: iurii.marushko@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-8066-9369
- Moskovenko Olena D.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics of Postgraduate Education, Bohomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (099) 379-01-05. *E-mail: valimed_edm@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-9582-9027

ПОСИЛАННЯ

1. Iron deficiency anemia. Adapted evidence-based clinical practice. *News Med Pharmacy*. 2016;(573):27-60.
2. Kozlovskaya A. Iron deficiency anemia: diagnosis and treatment algorithm [Internet]. *Ukr med magazine*. 2019. Available from: <https://www.umj.com.ua/article/161364/zalizodefitsitna-anemiya-algoritm-diagnostiki-ta-likuvannya>.
3. YuV Marushko, OO Lisochenko. Diagnosis and therapy of iron deficiency anemia in children. *Children's doctor*. 2009;(1):63-6.
4. Ministry of Health of Ukraine. On the approval and implementation of medical and technological documents on the standardization of medical care for iron deficiency anemia [Internet]. 2015. Order No. 709. 2015 Feb 11. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0709282-15#Text>.
5. Romaschenko OV, Khimich VI, Lebid LO, Juraeva LS. Use of iron bisglycinate to eliminate iron deficiency anemia in gynecological practice. *Med aspects of health, I am a woman*. 2021;(2):137.
6. Tatchuk TF. «Masks» of latent iron deficiency: chronic fatigue syndrome and recurrent genital tract infections [Internet]. *Health of Ukraine*. 2021. Available from: <https://health-ua.com/article/64524-maski-latentnogo-zalzo-deficitu-sindrom-hronchno-vtomi-taretdivuyuch-nfekt>.
7. Shadrin OG, Marushko TL, Marushko RV. Approaches to the diagnosis and treatment of anemia in intestinal diseases in young children. *Children's doctor*. 2017;5-6:56-7.
8. Al-Naseem A, Sallam A, Choudhury S, Thachil J. Iron deficiency without anaemia: a diagnosis that matters. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(2):107-13. doi: 10.7861/clinmed.2020-0582.
9. Aggett PJ. Iron. In: Erdman JW, Macdonald IA, Zeisel SH, eds. *Present Knowledge in Nutrition*. 10th ed. Washington, DC: Wiley-Blackwell; 2012, p. 506-20.
10. Alecia J, Kerry A, Chalmers CE, Collins, Amanda J, Patterson. A Study of the Effects of Latent Iron Deficiency on Measures of Cognition: A Pilot Randomised Controlled Trial of Iron Supplementation in Young Women. *Nutr*. 2014;6(6):2419-35. doi: 10.3390/nu6062419.
11. Beard J. Iron deficiency alters brain development and functioning. *J Nutr*. 2003;133(5 Suppl 1):1468S-72S. doi: 10.1093/jn/133.5.1468S.
12. Brotanek JM, Gosz J, Weitzman M, Flores G. Iron deficiency in early childhood in the United States: risk factors and racial/ethnic disparities. *Pediatrics*. 2007;120(3):568-75. doi: 10.1542/peds.2007-0572.
13. Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(8):942-51. doi: 10.3109/00365521.2015.1014407.
14. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*. 2019;133:30-9.
15. Careaga M, Moizé V, Flores L, Deulofeu R, Andreu A, Vidal J. Inflammation and iron status in bariatric surgery candidates. *Surg Obes Relat Dis*. 2015;11(4):906-11. doi: 10.1016/j.soard.2014.09.028.
16. Chen Y, Li G, Ruan Y, Zou L, Wang X, Zhang W. An epidemiological survey on low birth weight infants in China and analysis of outcomes of full-term low birth weight infants. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013;13:242. doi: 10.1186/1471-2393-13-242.
17. Chifman J, Laubenbacher R, Torti SV. A systems biology approach to iron metabolism. *Adv Exp Med Biol*. 2014;844:201-25. doi: 10.1007/978-1-4939-2095-2_10.
18. Cotta RM, Oliveira Fde C, Magalhães KA, Ribeiro AQ, Sant'Ana LF, Priore SE, et al. Social and biological determinants of iron deficiency anemia. *Cad Saude Publica*. 2011;27 Suppl 2:S309-20. doi: 10.1590/s0102-311x2011001400017.
19. Datz C, Felder TK, Niederseer D, Aigner E. Iron homeostasis in the metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest*. 2013;43(2):215-24. doi: 10.1111/eci.12032.
20. Aigner E, Feldman A, Datz C. Obesity as an emerging risk factor for iron deficiency. *Nutrients*. 2014;6(9):3587-600. doi: 10.3390/nu6093587.
21. World Health Organization. Feeding and nutrition of infants young children. Guidelines for the WHO European Region, with emphasis on the former Soviet countries. WHO Regional Publications, European Series, № 87. Geneva: WHO; 2000. 288 p.
22. Houston BL, Hurrie D, Graham J, Perija B, Rimmer E, Rabbani R, et al. Efficacy of iron supplementation on fatigue and physical capacity in non-anaemic iron-deficient adults: a systematic review of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2018;8(4):e019240. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019240.
23. Hurrell R, Egli I. Iron bioavailability and dietary reference values. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(5):1461S-7. doi: 10.3945/ajcn.2010.28674F.
24. World Health Organization. Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention, and Control. A Guide for Programme Managers. Geneva: WHO; 2013. 114 p.
25. Katsarou A, Pantopoulos K. Basics and principles of cellular and systemic iron homeostasis. *Mol Aspects Med*. 2020;75:100866. doi: 10.1016/j.mam.2020.100866.
26. Kautz L, Jung G, Valore EV, Rivella S, Nemeth E, Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet*. 2014;46(7):678-84. doi: 10.1038/ng.2996.
27. Massawe SN, Ronquist G, Nyström L, Lindmark G. Iron status and iron deficiency anaemia in adolescents in a Tanzanian suburban area. *Gynecol Obstet Invest*. 2002;54(3):137-44. doi: 10.1159/000067879.
28. Warner MJ, Kamran MT. Iron Deficiency Anemia. 2022 Aug 8. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448065/>
29. National Blood Authority. Iron product choice and dose calculation guide for adults: guidance for Australian health providers [Internet]. Canberra: National Blood Authority; 2015. 16 p.
30. Nikolaou M, Chrysohoou C, Georgilas TA, Giamouzis G, Giannakoulas G, Karavidas A, et al. Management of iron deficiency in chronic heart failure: Practical considerations for clinical use and future directions. *Eur J Intern Med*. 2019;65:17-25. doi: 10.1016/j.ejim.2019.05.011.
31. De Andrade Cairo RC, Rodrigues Silva L, Carneiro Bustani N, Ferreira Marques CD. Iron deficiency anemia in adolescents; a literature review. *Nutr Hosp*. 2014;29(6):1240-9. doi: 10.3305/nh.2014.29.6.7245.
32. Roy R, Kück M, Radziwolek L, Kerling A. Iron Deficiency in Adolescent and Young Adult German Athletes - A Retrospective Study. *Nutrients*. 2022;14(21):4511. doi: 10.3390/nu14214511.
33. Steenackers N, Van der Schueren B, Mertens A, Lannoo M, Grauwet T, Augustijns P, et al. Iron deficiency after bariatric surgery: what is the real problem? *Proc Nutr Soc*. 2018;77(4):445-55. doi: 10.1017/S0029665118000149.
34. Temoteo TL. Diagnosis of anemia and determining factors in public school children in Teresina. Federal University of Piauí - UFPI. Pro-Rectorate of Research and Graduate Studies, PRPPG Graduate Program in Food and Nutrition - PPGAN. Master's thesis; 2012.
35. Narayanan V, Bhargava A. Real-World Efficacy and Tolerability of Heme Iron Polypeptide in NonPregnant and Pregnant Women with Iron Deficiency Anemia. *Inter J Med Res Health Sci*. 2018;7(6):50-6.
36. Wessling-Resnick M. Iron. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler RG, editors. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2014, p. 176-88.
37. West AR, Oates PS. Mechanisms of heme iron absorption: current questions and controversies. *World J Gastroenterol*. 2008;14(26):4101-10. doi: 10.3748/wjg.14.4101.
38. World Health Organization. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Geneva: WHO; 2020. 82 p.
39. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Geneva: WHO; 2011. 6 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665>.
40. Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M. Worldwide prevalence of anaemia, 1993–2005: WHO global database on anaemia. Geneva: WHO; 2008. 51 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43894>.
41. Urrechaga E, Borque L, Escanero JF. Clinical Value of Hypochromia Markers in the Detection of Latent Iron Deficiency in Nonanemic Premenopausal Women. *J Clin Lab Anal*. 2016;30(5):623-7. doi: 10.1002/jcla.21912.
42. Zhang DL, Ghosh MC, Ollivierre H, Li Y, Rouault TA. Ferroportin deficiency in erythroid cells causes serum iron deficiency and promotes hemolysis due to oxidative stress. *Blood*. 2018;132(19):2078-87. doi: 10.1182/blood-2018-04-842997.
43. McCann S, Perapoch Amadó M, Moore SE. The Role of Iron in Brain Development: A Systematic Review. *Nutrients*. 2020;12(7):2001. doi: 10.3390/nu12072001.

Посттравматичний стресовий розлад і легка черепно-мозкова травма – поширені наслідки війни: питання патогенезу та диференційної діагностики (Огляд)

Л. Л. Чеботарьова¹, О. Є. Коваленко^{2,3}, А. С. Солоневич⁴, О. С. Солоневич¹

¹ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ

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

³ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС, м. Київ

⁴ДУ «Інститут серця МОЗ України», м. Київ

У статті розглянуто сучасні погляди на проблему травматизму воєнного часу, зокрема посттравматичного стресового розладу (ПТСР) та легкої черепно-мозкової травми (ЧМТ). Наведено світові епідеміологічні дані щодо поширеності зазначених вище станів як серед військовослужбовців, так і серед цивільного населення. Що стосується України, то в умовах воєнного часу точно визначити розповсюдженість ПТСР та ЧМТ наразі досить важко, однак у вітчизняній літературі вже наявні певні дані. На сьогодні можна зробити припущення, що значна частина випадків лишається не діагностованою, особливо у разі ПТСР. Ситуація ускладнюється труднощами доступу до медичної допомоги у районах бойових дій та на окупованій території.

Проаналізовані основні патогенетичні механізми виникнення та взаємозв'язку ПТСР та легкої ЧМТ, зокрема розвиток оксидативного стресу, запальної відповіді, нейромедіаторний дисбаланс, активація гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. Особливу увагу приділено складним механізмам впливу на організм людини мінно-вибухової зброї. Висвітлено симптоматику, критерії діагностики та диференційної діагностики наведених патологічних станів з посиланням на уніфіковані протоколи.

Розглянуто основні підходи щодо ведення таких пацієнтів з акцентом на комплексний мультидисциплінарний підхід із залученням суміжних спеціалістів, необхідність постійного динамічного спостереження сімейним лікарем. Вкрай важливим є залучення самого пацієнта та його родичів до активної участі у лікувальному процесі для мінімізації наслідків перенесеної травми.

Ключові слова: *посттравматичний стресовий розлад, черепно-мозкова травма, бойова травма, нейропсихологічна реабілітація.*

Posttraumatic stress disorder and mild traumatic brain injury – common consequences of war: issues of pathogenesis and differential diagnosis (Review)

L. L. Chebotaryova, O. Ye. Kovalenko, A. S. Solonovych, O. S. Solonovych

The article presents the modern views on the problem of wartime trauma, in particular, posttraumatic stress disorder (PTSD) and mild traumatic brain injury (TBI). Global epidemiological data on the prevalence of the above-mentioned conditions both among military personnel and among the civilian population are demonstrated. As for Ukraine, it is currently quite difficult to accurately determine the prevalence of PTSD and TBI in wartime conditions, but certain data are already available in the Ukrainian literature. Today, it can be assumed that a significant part of cases remains undiagnosed, especially in the case of PTSD. The situation is complicated by difficulties in accessing medical care in the war zones and in the occupied territory.

The main pathogenetic mechanisms of the occurrence and relationship of PTSD and mild TBI were analyzed, in particular the development of oxidative stress, inflammatory response, neurotransmitter imbalance, activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal system. Special attention is paid to the complex mechanisms of mine and explosive weapons impact on the human organism. The symptoms, criteria for diagnosis and differential diagnosis of the above pathological conditions are highlighted with reference to unified protocols. The main approaches to the management of such patients are considered, with an emphasis on a complex multidisciplinary approach with the involvement of related specialists, the necessity for constant dynamic monitoring by a family doctor. It is extremely important to involve the patient himself and his relatives in active participation in the treatment process in order to minimize the consequences of the trauma.

Keywords: *posttraumatic stress disorder, brain injury, combat injury, neuropsychological rehabilitation.*

Окупаційна з боку Росії війна в Україні постала загрозливим викликом для всього цивілізованого світу. Страшним шлейфом тягнуться від неї реальні та потенційні жахливі наслідки як для військових, так і

для цивільного населення, де серед них – різного ступеня важкості черепно-мозкова травма (ЧМТ) та політравма, посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), поява нових та загострення/декомпенсація існуючих

серцево-судинних, бронхолегеневих, шлунково-кишкових, онкологічних та інших захворювань. Зазвичай зустрічаються ко- та поліморбідні стани, коли в одній людини поєднуються два або більше патологій, спроможних потенціювати одна одну. Однак саме війна продукує й велику кількість випадків монопатологій, оскільки саме до військового контингенту входять переважно молоді та фізично здорові люди, тому найбільш поширеними серед них є ЧМТ та ПТСР.

Військова травма відрізняється від травми мирного часу широким колом пошкоджуючих чинників – поєднаних фізичних, хімічних, психологічних. Важлива місія щодо медичної допомоги постраждалим покладається на лікарів різного профілю та інших медичних працівників і реабілітологів, де передбачається мультидисциплінарна командна робота в ідеалі. Реалії життя розставляють свої акценти, і в позагоспітальний період переважну роль у медичній допомозі постраждалим відіграє саме сімейний лікар, який надає допомогу не тільки при поліморбідних соматичних станах, але й при наслідках ЧМТ та ПТСР. Особливо це стосується саме наслідків легкої ЧМТ, оскільки важка травма має виражені клінічні прояви і сумнівний прогноз, до неї більш дотичними є вузькі спеціалісти (невролог, нейрохірург, травматолог) Тому володіння інформацією щодо цих патологій має велике теоретичне та практичне значення в діяльності як лікарів первинної ланки, так і лікарів-спеціалістів.

Отже, висвітлюючи питання медико-психологічних наслідків дистресу війни в Україні, можна зазначити, що для населення України в сучасних умовах повномасштабної російської воєнної агресії відбувається паралельне формування як індивідуальної, так і колективної травматизації, що, відповідно, негативно позначається на рівні як індивідуального психосоматичного, так і громадського здоров'я [1]. Війна в поєднанні із ситуацією постковіду призвели до зростання частоти психічних розладів, особливо уразливими контингентами стали жінки та діти. В середньому поширеність посттравматичних стресових розладів (ПТСР) і депресії як серед біженців, так і серед населення, яке залишилося в зоні конфлікту, зростає до 30%. Завдання комплексного відновлення психосоматичного та психосоціального здоров'я населення доступне для медичної, психологічної та соціальної допомоги разом. Реабілітація – складний та тривалий процес, поширеність ПТСР серед тих, хто зазнав психічної травматизації, можуть знизити ранні діагностичні та лікувальні втручання, які здійснюються мультидисциплінарною бригадою. В зоні відповідальності за результат – лікар первинної ланки медичної допомоги.

У зв'язку з бойовими діями на території України надзвичайно актуальною є проблема нейротравматизму, особлива увага приділяється мінно-вибуховій травмі (МВТ) – одній з основних причин захворюваності і смертності військовослужбовців та цивільних у районах бойових дій. Такі травми можуть бути летальними або мати хронічний перебіг, призводячи до інвалідизації з повною або частковою втратою працездатності у молодих осіб, знижувати якість життя. Наслідком МВТ може бути черепно-мозкова травма

(ЧМТ), посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), ампутації, опіки та інше [2–4].

У цьому контексті особливої уваги, зокрема у разі легкої ЧМТ, потребує визначення ролі наслідків ЧМТ та ПТСР у появі тих або інших клінічних симптомів у постраждалого щодо обґрунтування адекватної медичної допомоги. По-перше, ці захворювання мають спільні патогенетичні механізми, отже і певні спільні симптоми, тому часто буває важко визначити, якою мірою тяжкість стану пацієнта обумовлена отриманою ЧМТ. По-друге, коморбідність наслідків ЧМТ та ПТСР погіршують перебіг один одного, внаслідок чого може значно затримуватись відновлення та одужання пацієнта, що призводить до значних особистих страждань і розладів, які продовжують турбувати військових та їхні родини ще довго після того, як вони залишили військову службу.

У зв'язку з цим було проведено аналітичний огляд наукових джерел, що стосуються проблематики ЧМТ та ПТСР, а саме – питання діагностики та диференційної діагностики, патогенезу, клінічних проявів та основних принципів медичної допомоги.

Визначення та симптоматика

ЧМТ – травматично спричинене пошкодження мозку в результаті дії зовнішньої сили, що характеризується появою принаймні однієї з наступних клінічних ознак одразу після події:

- втрата свідомості,
- втрата пам'яті щодо подій безпосередньо перед або після травми,
- зміна психічного стану під час травми,
- неврологічний дефіцит,
- внутрішньочерепне ураження.

Залежно від структурно-морфологічних ушкоджень ЧМТ можуть бути легкі (струс і забій головного мозку (ЗГМ) легкого ступеня), середнього ступеня тяжкості (ЗГМ середнього ступеня), важкі (ЗГМ важкого ступеня), дифузне аксональне ушкодження, здавлення мозку, внутрішньочерепна гіпертензія.

Критерії легкої ЧМТ:

- зазвичай це зовнішня травма головного мозку;
- сплутаність свідомості, дезорієнтація або втрата свідомості, що тривають протягом 30 хв або менше;
- оцінка за шкалою коми Глазго від 13 до 15 балів;
- тривалість посттравматичної амнезії менше 24 год.

Помірна ЧМТ включає втрату свідомості від 30 хв до 24 год, кількість балів за шкалою коми Глазго становить від 9 до 12 і посттравматичну амнезію від 1 до 7 днів. Важка ЧМТ характеризується більш тривалою втратою свідомості та посттравматичною амнезією, що зазвичай призводить до більш серйозних наслідків.

Наслідки ЧМТ є дуже різноманітними – від повного одужання до грубого неврологічного дефіциту та навіть летального кінця. Клінічна симптоматика бойової ЧМТ зазвичай варіабельна з більш вираженими вегетативними проявами, ніж при травмах мирного часу [5].

ПТСР – це психічний та поведінковий розлад, що виникає внаслідок впливу шокувальної, страшною, загрожуючої життю події (бойові дії, дорожньо-транспортні пригоди, фізичне чи сексуальне насильство, стихійні лиха та тех-

Критерії ПТСР DSM-5

Критерій А: Стресор	Особа зазнала загрози смерті, піддалася впливу серйозної травми або сексуального насильства одним або кількома з наступних способів: <ul style="list-style-type: none"> • безпосередньо стала жертвою події; • особисто стала свідком події, яка відбулася з кимось іншим; • дізналася про близького родича чи друга, який пережив травматичну подію або зазнав насильницької смерті; • зазнала непрямого впливу неприємних деталей травми, зазвичай під час виконання професійних обов'язків (наприклад, працівники служби першої допомоги, медики)
Критерій В: Вторгнення	Травматична подія постійно повторно переживається одним або кількома з наступних способів: <ul style="list-style-type: none"> • повторювані, мимовільні та нав'язливі спогади; • нічні жахи зі змістом, пов'язаним із подією; • дисоціативні реакції, так звані «флешбеки», коли здається, що досвід повторюється знову. Вони можуть відбуватися в континуумі, починаючи від коротких епізодів до повної втрати усвідомлення. • інтенсивний або тривалий дистрес після впливу травматичних нагадувань; • виражена фізіологічна реактивність, наприклад, збільшення ЧСС після впливу травматичних нагадувань
Критерій С: Уникання	Постійне намагання уникати тривожних нагадувань про травму після події, про що свідчить одне або обидва з наступного: <ul style="list-style-type: none"> • уникання думок або почуттів, пов'язаних із травмою; • уникання зовнішніх нагадувань, пов'язаних із травмою, таких, як люди, місця, розмови, дії, об'єкти чи ситуації
Критерій D: Негативні зміни настрою	Негативні зміни в пізнанні та настрою, які почалися або погіршилися після травматичної події, про що свідчать два або більше з наступного: <ul style="list-style-type: none"> • неможливість пригадати основні ознаки травматичної події. Зазвичай це дисоціативна амнезія не через травму голови, алкоголь або наркотики. • стійкі і часто спотворені негативні переконання та очікування щодо себе чи світу, наприклад «Я поганий» або «Світ абсолютно небезпечний»; • постійне викривлене звинувачення себе чи інших за спричинення травматичної події або за її наслідки; • постійні негативні емоції, включаючи страх, жах, гнів, провини або сором; • помітне зниження інтересу до занять, які раніше були приємними; • почуття відчуженості, відстороненості від інших; • постійна нездатність відчувати позитивні емоції, такі, як щастя, любов і радість
Критерій Е: Зміни збудження та реактивності	Зміни збудження та реактивності, пов'язані із травмою, які почалися або погіршилися після травматичної події: <ul style="list-style-type: none"> • дратівливість або агресивна поведінка; • саморуйнівна або безрозсудна поведінка; • почуття постійного «на сторожі» або відчуття небезпеки, що ховається за кожним кутом (гіперпильність); • перебільшена реакція здивування; • проблеми з концентрацією уваги; • порушення сну
Додаткові критерії	
Критерій F: Тривалість	Зберігання симптомів за критеріями В, С, D і Е протягом більше 1 міс
Критерій G: Функціональна значущість	Значний дистрес або порушення, пов'язані із симптомами у різних сферах життя, наприклад у соціальних або професійних
Критерій H: Виключення	Порушення не викликано вживанням ліків, психоактивних речовин чи іншою хворобою

ногенні катастрофи тощо). Основною відмінністю ПТСР від гострих стресових реакцій є те, що симптоми можуть розвиватись протягом 6 міс після події та тривають більше 1 міс. Згідно з рекомендаціями Американської психіатричної асоціації DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), усі клінічні симптоми ПТСР упорядковано у певні діагностичні критерії (таблиця) [6].

У формуванні негативних медико-психологічних наслідків дистресу війни провідну роль відводять травматичній пам'яті [7–11], яка складається з трьох компонентів: побаченого – 80–90%, почутого – 10–20%, відчутого – 5–10%. Пам'ять на травматичні події формується не так, як на радісні події: пам'ять на стрес дуже

деталізована в предметах, обставинах та фіксації реакції інших людей у момент травматичної події [7, 8].

Епідеміологія

За даними багатьох епідеміологічних досліджень, поширеність як ЧМТ, так і ПТСР є високою. За даними National Comorbidity Survey, до 21% жінок і 8% чоловіків страждають на ПТСР. Існує думка, що хоча чоловіки частіше отримують травми, ніж жінки, жінки мають щонайменше удвічі більший ризик розвитку ПТСР порівняно з чоловіками. Більш серйозні травми зазвичай призводять до більш тяжкої клінічної симптоматики ПТСР [12–14].

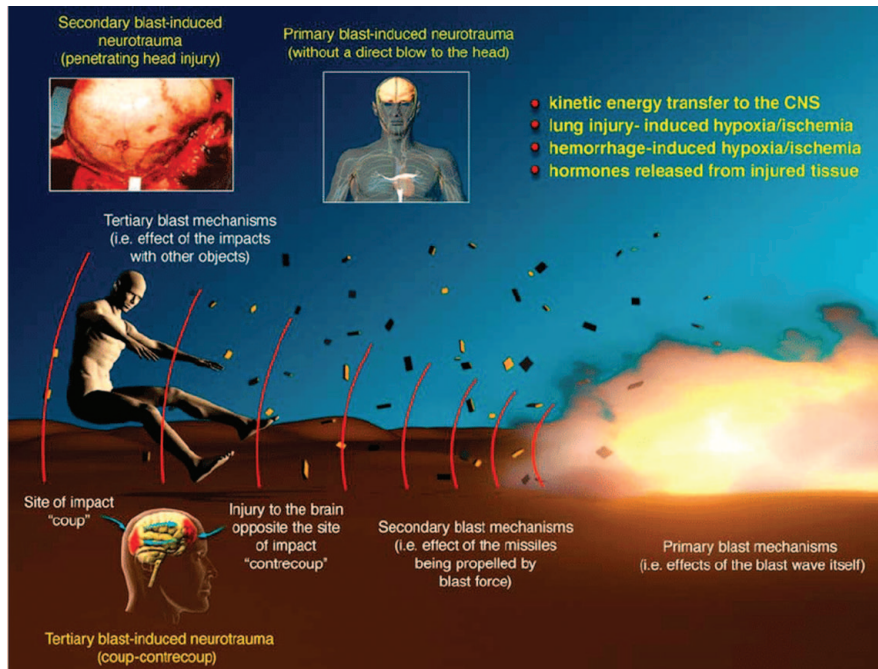


Рис. 1. Пошкоджуюче середовище вибуху

Первинні наслідки вибуху викликані самою вибуховою хвилею (за винятком наскрізних і тупих поранень); вторинні ефекти вибуху викликані частинками, що виштовхуються вибухом (проникаюче або тупе поранення); третинні вибухові ефекти викликані прискоренням і гальмуванням тіла та його ударом об інші об'єкти (проникаюче або тупе, включаючи «переворот», поранення). (Macmillan Publishers Ltd: Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, Cernak and Noble-Haeusslein, 2010) [24].

В Україні частота ЧМТ щорічно становила в різних регіонах від 2,3 до 6 випадків (у середньому 4–4,2) на 1000 населення. За даними ВООЗ, щорічно у світі ЧМТ отримують близько 10 млн осіб, причому 250 000–300 000 випадків закінчуються летально. У США 5,3 млн людей живуть з інвалідністю через ЧМТ [15–18].

Узагальнена статистика страшних наслідків триваючої вже понад рік окупаційної з боку Росії війни в Україні, зокрема щодо ЧМТ та ПТСР, зрозуміло буде невтішною. Передбачається надзвичайно важке навантаження на лікарів та психологів, витримати нам його – питання честі в такий нелегкий для нашої країни час.

Механізми впливу на організм МВТ

Вибух – фізичне явище, яке призводить до виникнення великої кількості енергії в обмеженому об'ємі за короткий проміжок часу. Можна виділити декілька механізмів впливу вибуху на організм людини (рис. 1) [19–21].

Первинний механізм впливу МВТ на організм людини обумовлений безпосередньою взаємодією ударної хвилі з тілом. Ударна хвиля супроводжується надзвуковим потоком та є розігрітим повітрям, яке пошкоджує шкіру та дихальні шляхи, викликає значні перепади внутрішньочерепного тиску з подальшим ушкодженням тканин мозку, особливо на межі з ліквором. Далі відбувається розштовхування уламків вибухом і їх контакт з тілом людини, що викликає проникаючі або тупі поранення.

Третинний механізм вибуху зумовлений прискоренням і уповільненням тіла або його частини, коли

енергія, що виділяється під час вибуху, штовхає тіло (фаза прискорення).

Під час удару об землю або навколишній предмет тіло або його частина раптово зупиняється (фаза гальмування), внаслідок чого також виникають проникаючі або тупі поранення.

Четвертинний механізм вибуху (не зображений на рис. 1) включає спалахові опіки, спричинені короткочасним, але інтенсивним теплом вибуху (S. Mellor, 1988) [21]. Останній механізм спричинений постдетонаційними забрудненнями навколишнього середовища, такими, як реакція тканин на пальне, метали, пил або на бактерії та радіацію в брудних бомбах (Y. Kluger et al., 2007) [22].

Отже, вплив МВТ на організм людини є дуже складним та багатофакторним, у патологічний процес залучаються різні органи та системи, тому вибухова ЧМТ якісно відрізняється від звичайної ЧМТ [23].

У серцево-судинній системі кінетична енергія вибуху трансформується в гідравлічну енергію, що спричиняє «об'ємний приплив крові» з порожнини тіла під високим тиском до порожнини черепа з низьким тиском. Високий тиск від припливу крові спричиняє пошкодження церебрального мікроциркуляторного русла та гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ). Додаткові механізми можуть включати зміни в зонах переходу між більш і менш щільними ділянками мозку, особливо в місцях з'єднання сірої та білої речовини. Додаткові системні реакції на вибух включають утворення повітряної емболії, яка може значно знизити швидкість кровотоку та спричинити церебральну гіпоксію. Активізація вегетативної нервової системи, опосередкована вагусним впливом, включає падіння артеріального

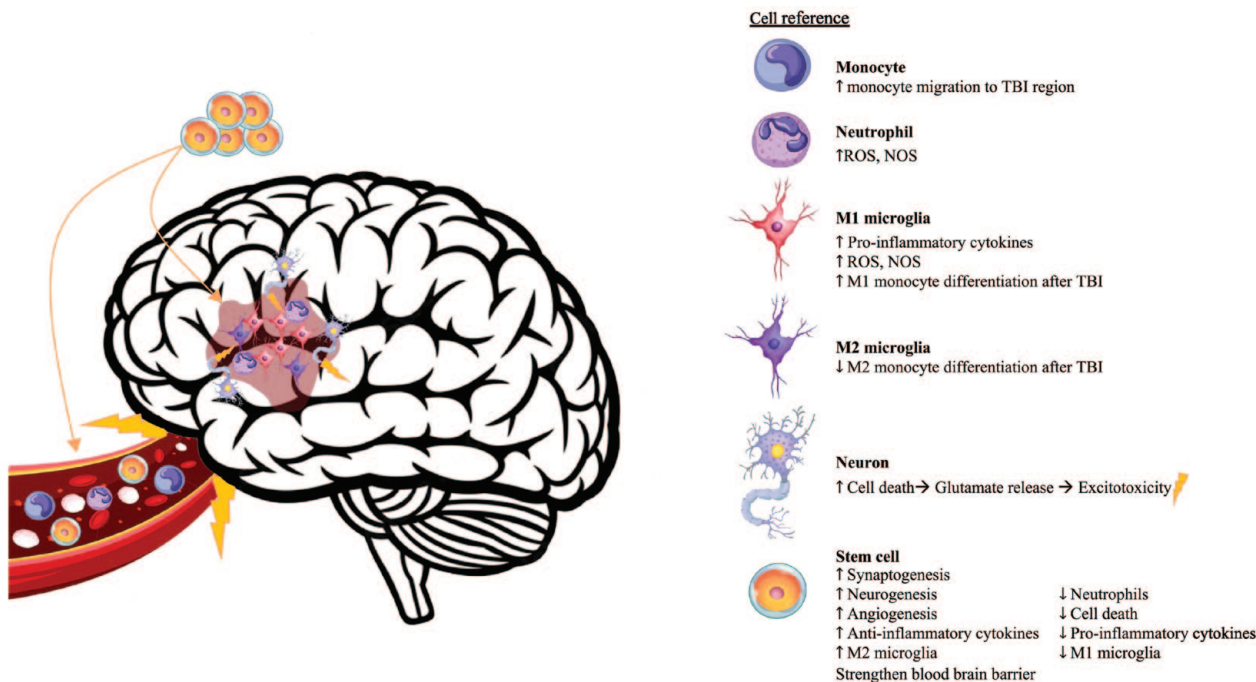


Рис. 2. Механізми пошкодження нервової тканини при ЧМТ

Травма спричинює запалення у нервовій тканині, внаслідок чого починається міграція моноцитів, активація нейтрофілів з продукцією активних форм кисню (ROS-reactive oxygen species) та NO-синтази (NOS-nitric oxide synthase). Клітини мікроглії M1 виробляють прозапальні цитокіни, стимулюють диференціацію моноцитів, при цьому пригнічується активність клітин мікроглії M2. Внаслідок загибелі нейронів відбувається вивільнення глутамату [31].

тиску, що також провокує гіпоксію. Вибух спричиняє нейрогуморальну активацію, продукцію запальних цитокінів, що приводить до розвитку запалення [25].

А. Przekwas et al. припускають, що первинний ефект вибуху викликає ушкодження синапсів, що зі свого боку призводить до дифузного аксонального пошкодження, яке проявляється як «пошкодження одиниць нейрофіламентів цитоскелету аксона, втрата цілісності мембрани і аксональна дегенерація» [26].

Вибух викликає «розтягування синапсів», які роз'єднують нейронні ланцюги, що викликає тимчасову втрату нейронного зв'язку. У результаті цього первинного мікропошкодження відбуваються певні фізичні і нейрохімічні явища, які можуть тривати від хвилин до годин і закінчуватись або відновленням аксонів і синапсів, або стійким пошкодженням. Біомеханічне мікропошкодження синапсів, дендритних шипів і аксонів вносить значний дисбаланс у збудливі та гальмівні нейронні процеси. Тому навіть легка ЧМТ, отримана внаслідок МВТ, може призводити до формування стійкого неврологічного дефіциту.

Слід також зазначити увагу, що ЧМТ, яка спричинена різними чинниками, навіть легка, супроводжується гіперекстензією шийного відділу з комплексом як периферійних, так і центральних розладів нервової системи [27].

Патофізіологія ЧМТ та ПТСР

Схожість симптоматики та часте поєднання ЧМТ та ПТСР обумовлені зокрема певною спільністю їх патофізіологічних механізмів, а саме: нейрозапалення, активації оксидативного стресу, цитотоксичності.

Пошкодження нейронних тканин, пов'язані з ЧМТ, поділяються на дві категорії:

- первинне пошкодження, яке безпосередньо спричинене механічними силами під час початкового пошкодження,
- вторинне пошкодження, яке стосується подальших патологічних змін тканин і клітин після первинного ушкодження (рис. 2) [28–30].

Розвиток запальних змін у нервовій системі може бути надзвичайно шкідливим наслідком ЧМТ. Після ЧМТ спостерігаються фази спочатку гострого, а потім хронічного запалення (M. Marcet et al., 2017) [32]. Розвиток гострого запалення носить нейропротекторний характер, сприяючи нейрогенезу та знижуючи ризик інфікування. Водночас хронічне запалення справляє токсичний ефект на нервову систему.

Травматичне ушкодження мозку призводить до підвищення рівня прозапальних цитокінів – інтерлейкін-1, інтерлейкін-12, TNF- α та IFN- γ . Мікроглія фагоцитують пошкоджені клітини, при цьому виділяючи активні форми кисню, провокується перекидне окиснення ліпідів, внаслідок чого виникає мітохондріальна дисфункція та загибель нейронів. Центральна нервова система (ЦНС) зазвичай ізольована від периферичної нервової системи (ПНС) через ГЕБ (K. Shinozuka et al., 2013) [33]. При ЧМТ астроцити, клітини, які утворюють ГЕБ, виробляють хемокіни для стимуляції диференціації моноцитів, внаслідок чого порушується проникність ГЕБ.

При ПТСР виникає подібна нейрозапальна реакція, однак вважають, що у цьому випадку посилена проліферація мікроглії пов'язана зі стресом, а не фізичною травмою. За даними дослідження Н. Gola et al., у ветеранів з

ПТСР спостерігався підвищений рівень інтерлейкіну-6 у спинномозковій рідині [34]. Зрештою, як при ЧМТ, так і при ПТСР, нейрозапалення викликає проліферацію мікроглії та її хронічну активацію, що значно порушує функцію та структуру нейронів (D. Hernandez-Ontiveros et al., 2013) [35].

Внаслідок нейрозапальних реакцій відбувається загибель нейронів. З некротизованих клітин вивільняється глутамат. При ЧМТ та ПТСР надмірне накопичення глутамату виявляється у кортикальній та гіпокампульній зонах головного мозку. У моделях щурів і мишей надмірна активація AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) і NMDA (N-methyl-D-aspartate) рецепторів призводить до судомної активності, негативно впливає на процеси пізнання, концентрацію, пам'ять, увагу та виконавчу функцію [36].

Роль активації гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової (ГН) системи та вплив на ЦНС

У відповідь на реальні або передбачувані загрози реакція людини на стрес полягає у скоординованій активації ВНС і нейроендокринної систем. Під впливом стресу з паравентрикулярного ядра гіпоталамуса вивільняються кортикотропін-рилізінг-гормон (КРГ) та аргінін-вазопресин (АВП). Передня частка гіпофіза активується КРГ і АВП, секретує адренкортикотропний гормон, який стимулює вироблення кортикостероїдів корою надниркових залоз [37].

Коли кортикостероїди долають ГЕБ, вони зв'язуються з рецепторами глюкокортикоїдів (ГР) і мінералокортикоїдів (МР), які містяться по всьому мозку, але найбільша їх концентрація в нейронах гіпоталамуса та гіпофіза. МР знаходяться переважно в лімбічній області з найбільшою концентрацією в гіпокампі [38].

Гормони стресу можуть справляти біологічний вплив на різноманітні функції ЦНС, які підтримують когнітивні функції, емоції та поведінку. В. McEwen описав структурну та функціональну пластичність мозку у відповідь на стресові переживання. Реакції можуть включати заміну активованих нейронів, дендритне ремоделювання та зміну синапсів, що призводить до дисбалансу нейронних ланцюгів. Ці зміни можуть погіршувати пізнання та здатність до прийняття рішень, а також викликати тривогу та зниження настрою. Дисбаланс нейронних ланцюгів може впливати на системну фізіологію через нейроендокринні, вегетативні, імунні та метаболічні медіатори. Тривалий стрес приводить до дисфункції наднирників, викликає системне запалення та сприяє хронічному болю [39].

Стрес від боротьби з наслідками травми (а саме: тривога, депресія, хронічний біль, безсоння та когнітивні труднощі) ще більше посилює глобальний стрес людини та подальшу реакцію осі ГН системи [40].

Діагностика

Раніше вважалось, що зміни свідомості, пов'язані з ЧМТ, перешкоджають формуванню пам'яті про травму. Однак на сьогодні експерти визнають, що ПТСР може розвинути після ЧМТ через кілька факторів:

- несвідоме кодування афективних і сенсорних переживань (наприклад, поглядів і запахів), пов'язаних із травматичною подією;

- свідоме кодування деяких аспектів події;
- реконструкція пам'яті про травму з вторинних джерел (наприклад, родина, інші спостерігачі) і пам'яті про обставини, пов'язані з подією, яка також може бути психологічно травматичною (наприклад, погляди на місце аварії після того, як прийшов до тями).

Коли психологічна травма триває (наприклад, бойові дії, домашнє насильство), ПТСР може розвинути у відповідь на більш широку низку подій, навіть якщо конкретна подія, яка призвела до ЧМТ, не пригадується [41, 42].

За даними американських досліджень, половина ветеранів з ЧМТ, пов'язаною з бойовими діями, мають симптоми, що відповідають критеріям ПТСР. Більше того, є докази, що ЧМТ може бути предиктором розвитку ПТСР. Так, за результатами одного проспективного дослідження 1084 пацієнтів, які потрапили до цивільного травм пункту з тілесними ушкодженнями, особи з легкою ЧМТ мали приблизно вдвічі більшу ймовірність розвитку ПТСР через рік порівняно із пацієнтами без ЧМТ [43]. Подібним чином медичні записи понад 500 тис. військовослужбовців США виявили підвищений ризик ПТСР після легкої ЧМТ [44].

Як для ЧМТ, так і для ПТСР характерні безсоння, втома, дратівливість, депресія, тривожність, емоційне оніміння, уникнення, проблеми з концентрацією уваги та пам'яттю, симптоми дереалізації та деперсоналізації, гіпербудження. Водночас такі симптоми, як головний біль, запаморочення, підвищена чутливість до світла та звуків частіше виникають після ЧМТ. Переживання та почуття сорому та провини виникають частіше при ПТСР [45].

Ще одним ускладненням у диференційній діагностиці між ПТСР і ЧМТ є низка інших супутніх проблем. Наприклад, депресія часто спостерігається при обох вищезазначених станах. Численні дослідження продемонстрували, що ЧМТ підвищує ризик розвитку депресії. Деякі з основних симптомів ЧМТ і ПТСР також спостерігаються і при депресії: проблеми з концентрацією, зниження пам'яті, дратівливість, зниження мотивації та втома. У дослідженні G. Iverson et al. було зазначено, що понад 50% пацієнтів із депресією мали симптоматику, що відповідала критеріям помірного/тяжкого постконтузійного синдрому [46].

Отже, можна зробити висновок, що деякі симптоми, пов'язані з ЧМТ, насправді можуть бути загальними симптомами психологічного нездужання, які спостерігаються під час тривожних і депресивних реакцій. Проблема супутньої патології ускладнюється тим фактом, що ЧМТ, ПТСР і депресія зазвичай виникають у контексті хронічного болю, що також призводить до симптомів, які є спільними для кожного із вищезазначених патологічних станів.

У проспективному дослідженні нейропсихологічних наслідків участі у бойових діях, проведеному J. Vasterling et al. серед ветеранів війни в Іраку, було виявлено, що нейропсихологічна симптоматика, яка спостерігалась у солдат протягом 3 міс після повернення з війни, була асоційована з ПТСР та депресією, а не з легкою ЧМТ. Тобто результати вищезазначеного дослідження дозволяють зробити припущення, що характер перебігу симптомів може допомогти розрізнити потенційну етіологію нейропсихологічних симптомів [47].

У той час як симптоми ПТСР можуть виникати пізніше та посилюватися з часом, за винятком рідкісних випадків (наприклад, повільно розвивається субдуральна гематома або інші ускладнення), симптоми ЧМТ і нейрокогнітивний дефіцит зазвичай проявляються найвиразніше безпосередньо після травми та з часом зменшуються. Однак у міру наростання тяжкості ЧМТ відновлення нервової системи може відбуватися повільніше та бути неповним, призводячи до інвалідизації, навіть за відсутності ПТСР та інших форм явної психопатології.

З метою визначення основних клінічних варіантів порушення когнітивних функцій у віддалений період легкої ЧМТ внаслідок мінно-вибухової травми автори дослідили зміни нейрофізіологічних показників когнітивних функцій у цього контингенту, обґрунтували доцільність застосування нейропсихологічного тестування і нейрофізіологічних корелятивів [48].

Аналітична стаття О. Чабан та О. Хаустова [1] містить посилання та рекомендації з питань надання медико-психологічної допомоги пацієнтам з ПТСР. Зручний для застосування опитувальник для скринінгу ПТСР наведений в Уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Реакція на важкий стрес та розлади адаптації. Посттравматичний стресовий розлад» (наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23.02.2016 р. № 121) [49], де ≥ 4 позитивних відповідей свідчать про ймовірність ПТСР та є підставою для уточнення ступеня порушення психічного стану та/або направлення на консультацію до фахівця в галузі психічного здоров'я.

Важливо орієнтуватись на навчальні цикли з оцінювання та ведення станів, пов'язаних із гострим стресом, ПТСР і горем, у неспеціалізованих закладах охорони здоров'я відповідно до спеціального посібника з надання такої допомоги (Assessment and Management of Conditions Specifically Related to Stress: mhGAP Intervention Guide Module, v. 1.0), розробленого в рамках Програми дій ВООЗ у сфері психічного здоров'я [50–52].

У вітчизняній літературі в багатьох джерелах висвітлюються питання медико-психологічних наслідків дистресу війни в Україні [52–55]. Зокрема, в роботі К. Зеленської [56] проаналізовано клінічну структуру постстресових розладів:

- у пацієнтів із посттравматичним стресовим розладом (F43.1);
- розладами адаптації (продовжена тривожно-депресивна реакція) (F43.21);
- тривожними розладами: генералізований тривожний розлад (F41.1);
- панічний розлад (F41.0).

На цій основі розроблено комплексну персоналізовану програму корекції несприятливих психічних розладів та реабілітації осіб, що постраждали внаслідок бойового стресу з диференційованим використанням методів психотерапевтичної, психотерапії та психоосвіти.

Окрім клінічної діагностики, що включає загальноклінічний та клініко-неврологічний огляди з деталізацією скарг та анамнезу (акцент на виявлення фізичної та/або психічної травми), нейропсихологічного клінічного обстеження з використанням шкал та опитувальників, у разі

виявлення вогнищевих неврологічних синдромів застосовують методи нейровізуалізації – магнітно-резонансну томографію або комп'ютерну томографію головного мозку.

Слід звернути особливу увагу на високоймовірне біомеханічне пошкодження шийного відділу хребта у разі ЧМТ (гіперекстензійна травма) з вторинними вертеброгенними впливами на периферичні нерви, судини вертебро-базиллярного басейну та спинний мозок, тому доцільно застосувати МРТ та рентгеноспондилографію з функціональними пробами шийного відділу хребта [58].

Принципи медичної допомоги

Виключно – комплексний підхід, оптимально – мультидисциплінарною бригадою. Враховуючи, що в статті йдеться про резидуальні явища – це й наслідки ЧМТ, й ПТСР (який може бути й наслідком ЧМТ, як зазначалося раніше), медичне спостереження має бути постійним, насамперед його забезпечує сімейний лікар, за необхідності залучаючи лікарів-спеціалістів. Надзвичайно важливим є залучення безпосередньо пацієнта особисто до позитивної самопомоги – оптимізація способу життя (позбавлення шкідливих звичок, дозована фізична активність), аутотренінг, самомасаж, арт-терапія.

Серед медикаментозного лікування застосовують нейрометаболічну терапію (ноотропи, антиоксиданти, вітаміни груп В, РР, С), вазоактивні, седативні препарати та антидепресанти. Пацієнту слід рекомендувати роботу з психологом та психотерапевтом. Важливе значення має робота з родиною хворого, оскільки члени родини мають розуміти проблему й допомагати рідній людині позбавитись від неї, психологічно «не вигораючи» самі.

ВИСНОВКИ

Особливістю військової травми є комбінований вплив на організм фізичного і психологічного чинників. Учасники бойових дій – це особлива категорія пацієнтів. З одного боку, саме військовослужбовці є основною «мішенню» застосування мінно-вибухової зброї. З іншого – тривале перебування у постійній небезпеці, очікування та безпосередня участь у подіях, які загрожують життю, викликають гострий, а згодом і хронічний емоційний стрес, приводячи до психічних, когнітивних і поведінкових розладів.

У цьому контексті коморбідність ЧМТ та ПТСР є доволі складним сполученням для клініциста, особливо враховуючи поліморфізм їх клінічної симптоматики. Більш точна ідентифікація справжньої природи та причини симптомів, які виникають після ЧМТ, є основою для диференційованого підходу щодо ведення цих хворих, зокрема, вирішення питань розмежування компетентностей між лікарями первинної ланки та лікарями-спеціалістами (невропатологом, психотерапевтом, нейрохірургом, травматологом, реабілітологом тощо).

Розуміння взаємозв'язку між травматичним ушкодженням мозку та психологічною реакцією на травму є вкрай важливим для вчасної діагностики та застосування ефективних методів лікування та реабілітаційних заходів для прискорення одужання, зменшення інвалідизації та покращення якості життя таких пацієнтів.

Відомості про авторів

Чеботарьова Лідія Львівна – д-р мед. наук, професор, начальник, відділ нейрофізіології, ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 483-95-35. *E-mail: llche@ukr.net*
ORCID: 0000-0001-7881-8564

Коваленко Ольга Євгенівна – д-р мед. наук, професор, кафедра сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 288-10-34 (33); (044) 362-04-68. *E-mail: smapd2012@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5927-5565

Солонович Анастасія Сергіївна – канд. мед. наук, лікар-кардіолог, консультативно-діагностичне поліклінічне відділення № 1 для дорослих, ДУ «Інститут серця МОЗ України», м. Київ; тел.: (067) 978-81-17. *E-mail: stasyasol85@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-3769-5136

Солонович Олександр Сергійович – канд. мед. наук, завідувач, відділення функціональної діагностики, ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ; тел.: (097) 784-90-01. *E-mail: medsolon@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-2824-7422

Information about authors

Chebatoryova Lidiya L. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of Neurophysiology Department, State Institution «Institute of Neurosurgery Acad. A. P. Romodanova National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 483-95-35. *E-mail: llche@ukr.net*

ORCID: 0000-0001-7881-8564

Kovalenko Olga Ye. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Family Medicine and Outpatient Polyclinic Care, P. L. Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 288-10-34 (33); (044) 362-04-68. *E-mail: smapd2012@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5927-5565

Solonovych Anastasiya S. – MD, PhD, Cardiologist, Consultative and Diagnostic Polyclinic Department No. 1 for Adults, State Institution «Institute of the Heart the Ministry of Health of Ukraine», Kyiv; tel.: (067) 978-81-17. *E-mail: stasyasol85@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-3769-5136

Solonovych Oleksandr S. – MD, PhD, Head of the Department of Functional Diagnostics, State Institution «Institute of Neurosurgery Acad. A. P. Romodanova National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (097) 784-90-01. *E-mail: medsolon@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-2824-7422

ПОСИЛАННЯ

- Chaban OS, Khaustova OO. Medical and psychological consequences of war distress in Ukraine: what we expect and what we need to take into account when providing medical care. *Ukr Med J.* 2022;4(150):1-11. doi: 10.32471/umj.1680-3051.150.232297.
- Chernenko II, Chukhno IA. Epidemiological and clinical aspects of the consequences of brain injury. *Bull Soc Hygiene Organization Health Care Ukr.* 2017;4(74):5-11.
- Greer N, Sayer N, Koeller E, Velasques T. Outcomes Associated With Blast Versus Nonblast-Related Traumatic Brain Injury in US Military Service Members and Veterans: A Systematic Review. *The J Head Trauma Rehab.* 2018;33(2):E16-E29. doi: 10.1097/HTR.0000000000000304.
- Management of Concussion/mTBI Working Group. VA/DoD Clinical Practice Guideline for Management of Concussion/Mild Traumatic Brain Injury. *J Rehabil Res Dev.* 2009;46(6):CP1-68.
- Nickerson A, Cloitre M, Bryant RA, Schnyder U, Morina N, Schick M. The factor structure of complex posttraumatic stress disorder in traumatized refugees. *Eur J Psychotraumatol.* 2016;7:33253. doi: 10.3402/ejpt.v7.33253.
- Jacob KS, Kallivayalil RA, Mallik AK, Gupta N, Trivedi JK, Gangadhar BN, et al. Diagnostic and statistical manual-5: Position paper of the Indian Psychiatric Society. *Indian J Psychiatry.* 2013;55(1):12-30. doi: 10.4103/0019-5545.105500.
- Vermetten E, Frankova I, Carmi L. Risk management of terrorism induced stress: NATO Science for Peace and Security Series, Sub-series E: Human and Societal Dynamics. Netherlands: Springer; 2020. 148 p.
- Bierbrauer A, Fellner MC, Heinen R, Wolf OT, Axmacher N. The memory trace of a stressful episode. *Current Biol.* 2021;31(23):5204-13. doi: 10.1016/j.cub.2021.09.044.
- Iyadurai L, Blackwell SE, Meiser-Stedman R, Watson PC, Bonsall MB, Geddes JR, et al. Preventing intrusive memories after trauma via a brief intervention involving Tetris computer game play in the emergency department: a proof-of-concept randomized controlled trial. *Mol Psychiatry.* 2018;23(3):674-82. doi: 10.1038/mp.2017.23.
- Kessler H, Schmidt AC, James EL, Blackwell SE, von Rauchhaupt M, Harren K, et al. Visuospatial computer game play after memory reminder delivered three days after a traumatic film reduces the number of intrusive memories of the experimental trauma. *J Behav Ther Exp Psychiatry.* 2020;67:101454. doi: 10.1016/j.jbtep.2019.01.006.
- Frankova I, Vermetten E, Shalev AY, Sijbrandij M, Holmes EA, Ursano R, et al. Digital psychological first aid for Ukraine. *Lancet Psychiatry.* 2022;9(7):e33. doi: 10.1016/S2215-0366(22)00147-X.
- Van Praag DLG, Cnossen MC, Polinder S, Wilson L, Maas AIR. Post-Traumatic Stress Disorder after Civilian Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence Rates. *J Neurotrauma.* 2019;36(23):3220-32. doi: 10.1089/neu.2018.5759.
- Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry.* 1995;52(12):1048-60. doi: 10.1001/archpsyc.1995.03950240066012.
- Breslau N, Davis GC, Andreski P, Peterson EL, Schultz LR. Sex differences in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1997;54(11):1044-8. doi: 10.1001/archpsyc.1997.01830230082012.
- Maas AIR, Menon DK, Adelson PD, Andelic N, Bell MJ, Belli A, et al. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol.* 2017;16(12):987-1048. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30371-X.
- Hyder AA, Wunderlich CA, Puvanchandra P, Gururaj G, Kobusingye OC. The impact of traumatic brain injuries: a global perspective. *NeuroRehabilitation.* 2007;22(5):341-53.
- Frost RB, Farrer TJ, Primosch M, Hedges DW. Prevalence of traumatic brain injury in the general adult population: a meta-analysis. *Neuro-epidemiol.* 2013;40(3):154-9. doi: 10.1159/000343275.
- Tsymbalyuk VI, Strafun SS, Gajko OG, Gajovich W. Konchepchiya restoration of functional extremity in case of traumatic damage of peripheral nerves. *Ukr Neurochir J.* 2016;3:48-54.
- Committee on Gulf War and Health: Long-Term Effects of Blast Exposures; Board on the Health of Select Populations; Institute of Medicine. Gulf War and Health, Volume 9: Long-Term Effects of Blast Exposures [Internet]. Washington (DC): National Academies Press (US); 2014. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK202242/>.
- Silver JM, Kramer R, Greenwald S, Weissman M. The association between head injuries and psychiatric disorders: findings from the New Haven NIMH Epidemiologic Catchment Area Study. *Brain Inj.* 2001;15(11):935-45. doi: 10.1080/02699050110065295.
- Mellor SG. The pathogenesis of blast injury and its management. *Br J Hosp Med.* 1988;39(6):536-9.

22. Kluger Y, Nimrod A, Biderman P, Mayo A, Sorkin P. The quinary pattern of blast injury. *Am J Disaster Med.* 2007;2(1):21-5.
23. Cnossen MC, Scholten AC, Lingsma HF, Synnot A, Haagsma J, Steyerberg PEW, et al. Predictors of Major Depression and Posttraumatic Stress Disorder Following Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2017;29(3):206-24. doi: 10.1176/appi.neuropsych.16090165.
24. Cernak I, Noble-Haeusslein LJ. Traumatic brain injury: an overview of pathobiology with emphasis on military populations. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2010;30(2):255-66. doi: 10.1038/jcbfm.2009.203.
25. Tümer N, Svetlov S, Whidden M, Kirichenko N, Prima V, Erdos B, et al. Overpressure blast-wave induced brain injury elevates oxidative stress in the hypothalamus and catecholamine biosynthesis in the rat adrenal medulla. *Neurosci Lett.* 2013;544:62-7. doi: 10.1016/j.neulet.2013.03.042.
26. Przekwas A, Somayaji MR, Gupta RK. Synaptic Mechanisms of Blast-Induced Brain Injury. *Front Neurol.* 2016;7:2. doi: 10.3389/fneur.2016.00002.
27. Kovalenko OYe. Long-term neurological consequences of mild vertebral injuries. *Health Ukr.* 2011;2:9-11.
28. Dieter JN, Engel SD. Traumatic Brain Injury and Posttraumatic Stress Disorder: Comorbid Consequences of War. *Neurosci Insights.* 2019;14:1179069519892933. doi: 10.1177/1179069519892933.
29. Cernak I. Blast Injuries and Blast-Induced Neurotrauma: Overview of Pathophysiology and Experimental Knowledge Models and Findings. In: Kobeissy FH, editor. *Brain Neurotrauma: Molecular, Neuropsychological, and Rehabilitation Aspects.* Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2015. 45 p.
30. Simon DW, McGeachy MJ, Bay r H, Clark RS, Loane DJ, Kochanek PM. The far-reaching scope of neuroinflammation after traumatic brain injury. *Nat Rev Neurol.* 2017;13(3):171-91. doi: 10.1038/nrneuro.2017.13.
31. Monsour M, Ebedes D, Borlongan CV. A review of the pathology and treatment of TBI and PTSD. *Exp Neurol.* 2022;351:114009. doi: 10.1016/j.expneurol.2022.114009.
32. Marçet P, Santos N, Borlongan CV. When friend turns foe: central and peripheral neuroinflammation in central nervous system injury. *Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017;4:82-92. doi: 10.20517/2347-8659.2017.07.
33. Shinozuka K, Dailey T, Tajiri N, Ishikawa H, Kim DW, Pabon M, et al. Stem Cells for Neurovascular Repair in Stroke. *J Stem Cell Res Ther.* 2013;4(4):12912. doi: 10.4172/2157-7633.S4-004.
34. Gola H, Engler H, Sommershof A, Adenauer H, Kolassa S, Schedlowski M, et al. Posttraumatic stress disorder is associated with an enhanced spontaneous production of pro-inflammatory cytokines by peripheral blood mononuclear cells. *BMC Psychiatry.* 2013;13:40. doi: 10.1186/1471-244X-13-40.
35. Hernandez-Ontiveros DG, Tajiri N, Acosta S, Giunta B, Tan J, Borlongan CV. Microglia activation as a biomarker for traumatic brain injury. *Front Neurol.* 2013;4:30. doi: 10.3389/fneur.2013.00030.
36. Patel TP, Ventre SC, Geddes-Klein D, Singh PK, Meaney DF. Single-neuron NMDA receptor phenotype influences neuronal rewiring and reintegration following traumatic injury. *J Neurosci.* 2014;34(12):4200-13. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4172-13.2014.
37. Koning ACAM, Buurstede JC, van Weert LTCM, Meijer OC. Glucocorticoid and Mineralocorticoid Receptors in the Brain: A Transcriptional Perspective. *J Endocr Soc.* 2019;3(10):1917-30. doi: 10.1210/je.2019-00158.
38. Kaplan GB, Leite-Morris KA, Wang L, Rumbika KK, Heinrichs SC, Zeng X, et al. Pathophysiological Bases of Comorbidity: Traumatic Brain Injury and Post-Traumatic Stress Disorder. *J Neurotrauma.* 2018;35(2):210-25. doi: 10.1089/neu.2016.4953.
39. McEwen BS. Neurobiological and Systemic Effects of Chronic Stress. *Chronic Stress (Thousand Oaks).* 2017;1:2470547017692328. doi: 10.1177/2470547017692328.
40. Temur GM. Diagnosis of long-term consequences of post-traumatic stress disorder. *Scie Method Elect J Concept.* 2018;10. doi: 10.24422/MCI-TO.2018.10.18196
41. Kong LZ, Zhang RL, Hu SH, Lai JB. Military traumatic brain injury: a challenge straddling neurology and psychiatry. *Mil Med Res.* 2022;9(1):2. doi: 10.1186/s40779-021-00363-y.
42. Bryant RA. Post-traumatic stress disorder: a state-of-the-art review of evidence and challenges. *World Psychiatry.* 2019;18(3):259-69. doi: 10.1002/wps.20656.
43. Cnossen MC, Scholten AC, Lingsma HF, Synnot A, Haagsma J, Steyerberg PEW, et al. Predictors of Major Depression and Posttraumatic Stress Disorder Following Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2017;29(3):206-24. doi: 10.1176/appi.neuropsych.16090165.
44. Miller SC, Whitehead CR, Otte CN, Wells TS, Webb TS, Gore RK, et al. Risk for broad-spectrum neuropsychiatric disorders after mild traumatic brain injury in a cohort of US Air Force personnel. *Occup Environ Med.* 2015;72(8):560-6. doi: 10.1136/oemed-2014-102646.
45. Blakey SM, Wagner HR, Naylor J, Brancu M, Lane I, Sallee M, et al. Chronic Pain, TBI, and PTSD in Military Veterans: A Link to Suicidal Ideation and Violent Impulses? *J Pain.* 2018;19(7):797-806. doi: 10.1016/j.jpain.2018.02.012.
46. Iverson GL. Misdiagnosis of the persistent postconcussion syndrome in patients with depression. *Arch Clin Neuropsychol.* 2006;21(4):303-10. doi: 10.1016/j.acn.2005.12.008.
47. Vasterling JJ, Brailey K, Proctor SP, Kane R, Heeren T, Franz M. Neuropsychological outcomes of mild traumatic brain injury, post-traumatic stress disorder and depression in Iraq-deployed US Army soldiers. *Br J Psychiatry.* 2012;201(3):186-92. doi: 10.1192/bjp.bp.111.096461.
48. Chebotarova LL, Tretiakova AI, Solonovych OS, Globa MV, Sulij LM, Zolnikova AYU. Neurophysiological correlates in the diagnosis of cognitive impairments for various clinical variants of post-concussion syndrome. *Ukr Neurol J.* 2020;4:21-9. doi: 10.30978/UNJ2020-4-21.
49. Ministry of Health Care of Ukraine. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care. reaction to severe stress and adaptation disorders. Post-traumatic stress disorder [Internet]. 2016. Order No. 121. 2016 Feb 23. Available from: http://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_121_uk-pmd_ptsr.pdf.
50. World Health Organization. Assessment and Management of Directly Stress-Related Disorders: A Module of the IHP Handbook of Caregiving. Geneva: WHO; 2016. 20 p.
51. World Health Organization. Assessment and Management of Conditions Specifically Related to Stress: mhGAP Intervention Guide Module. Geneva: WHO; 2013. 18 p.
52. Kozhina GM, Steblyuk WV, Zelenska KO, Pronoza-Steblyuk KV. Algorithm for medical and psychological support of women-viysk servicemen, veterans of the ATO. *Ukrainian Visnik of Psycho-neurology.* 2021;29(106):29-31. doi: 10.36927/2079-0325-V29-is1-2021-5.
53. Druz OV, Zavorotnij VI, Chernenko IO. Therapeutic algorithm for post-traumatic stress disorder with suicidal behavior in combatants. *Ukr Vis Psychoneurol.* 2022;30(110):45-7. doi: 10.36927/2079-0325-V30-is1-2022-7.
54. Omelyanovych VYu. Chronic and family aspects of the diagnosis of «Post-traumatic stress disorder» in conscripts after a tour from the combat zone. *Psychosomatics: Sci Pract.* 2019;4(2):34-9.
55. Kozhina GM, Druz OV, Khoroshun EM, Zelenska KO, Chernenko OL. A personalized approach to the correction of stress-related disorders in military personnel in the conditions of a full-scale invasion. *Ukr Herald Psychoneurol.* 2022;30(111):50-3. doi: 10.36927/2079-0325-V30-is2-2022.
56. Zelenska KO. Clinical-psychopathological and pathopsychological features of non-psychotic mental disorders in persons affected by hostilities (combatants, volunteers and forced migrants) *Ukr Bul Psychoneurol.* 2022;30(1):48-51. doi: 10.36927/2079-0325-V30-is1-2022-8
57. Kovalenko O.E. Clinical and diagnostic characteristics, prevention and treatment of blood circulation disorders in the vertebral-basilar basin in the pathology of the cervical spine [abstract]. *Kyiv: Shupyka National Medical Academy of Post-graduate Education;*2007. 36 p.
58. Kovalenko OYe. Long-term neurological consequences of mild vertebral injuries. *Health Ukr.* 2011;(2):9-11.

Стаття надійшла до редакції 09.03.2023. – Дата першого рішення 16.03.2023. – Стаття подана до друку 13.04.2023



ТРАУМЕЛЬ С / ЛІМФОМІОЗОТ Н

Лікарські засоби

НОРМАЛІЗАЦІЯ ПОРУШЕНИХ ФУНКЦІЙ

Дія

- Протизапальна^{1,2}
- Антиексудативна^{1,2}
- Дезінтоксикаційна²
- Аналгетична¹

Показання

- Запальні та дистрофічні процеси різної локалізації (переважно у лімфатичних судинах і вузлах)²
- У комплексній терапії захворювань ЛОР-органів у дітей*¹



1 – Траумель С 2 – Лімфоміозот Н

* Применение препарата «Траумель С» в практике современной неонатологии и педиатрии // Методические рекомендации МОЗ Украины / Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца. — Киев: УКРАИНСКИЙ ЦЕНТР НАУЧНО-МЕДИЦИНСКОЙ ИНФОРМАЦИИ И ПАТЕНТНО-ЛИЦЕНЗИОННОЙ РАБОТЫ МОЗ Украины, 2006 г.— 16 с.

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

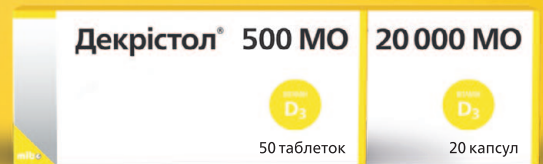
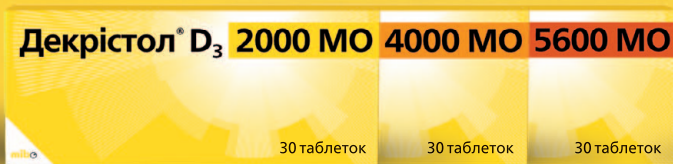
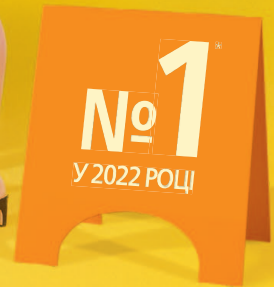
Траумель С, розчин для ін'єкцій. Р.П. UA/5934/03/01 від 29.11.2017. Склад. Діючі речовини: Achillea millefolium D3, Aconitum napellus D2, Arnica montana D2, Atropa bella-donna D2, Bellis perennis D2, Calendula officinalis D2, Echinacea D2, Echinacea purpurea D2, Hamamelis virginiana D1, Hepar sulfuris D6, Hypericum perforatum D2, Matricaria recutita D3, Mercurius solubilis Hahnemanni D6, Symphytum officinale D6, допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Побічні реакції: в дуже рідкісних випадках в осіб з підвищеною чутливістю до рослин родини складноцвітих можуть спостерігатися реакції гіперчутливості.

Лімфоміозот Н, розчин для ін'єкцій. Р.П. UA/2054/01/01 від 17.10.2019. Склад. Діючі речовини: Araneus diadematus D6, Calcium phosphoricum D12, Equisetum hiemale D4, Ferrum jodatum D12, Fumaria officinalis D4, Gentiana lutea D5, Geranium robertianum D4, Levothyroxinum D12, Myosotis arvensis D3, Nasturtium officinale D4, Natrium sulfuricum D4, Pinus sylvestris D4, Scrophularia nodosa D3, Smilax D6, Teucrium scorodonia D3, Veronica officinalis D3, допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Побічні реакції: у поодиноких випадках можуть виникати реакції гіперчутливості.

Виробник: «Біологіше Хайльміттель Хель ГмБХ» / Biologische Heilmittel Heel GmbH (Баден-Баден, Німеччина). Макет затверджено Замовником ТОВ «УКРАЇНЬКА АКАДЕМІЯ БІОЛОГІЧНОЇ МЕДИЦИНИ» 24.04.2023 р.

НІМЕЦЬКИЙ ВІТАМІН D
ДЛЯ ВСІЄЇ РОДИНИ

D₃ Декрістол®



НАЙБІЛЬШИЙ АСОРТИМЕНТ ДОЗ • ЩОДЕННИЙ / ЩОТИЖНЕВИЙ ПРИЙОМ

20000 MO

Certificate of Free Sale Dekristol® 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 холкальциферолу (у вигляді концентрату (порошкова форма)) 12,5 мг, що відповідає 500 МО вітаміну D₃. Показання. Профілактика рахіту та остеомаляції у дітей, підлітків та дорослих. Профілактика дефіциту вітаміну D у дітей, підлітків та дорослих із високим ризиком такого дефіциту. Як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у дорослих. Протипоказання. Гіперчутливість 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 № UA/18957/01/01, наказ МОЗ України № 2034.

*Згідно даних Sale out системи дослідження «PharmXplorer» – бренд Декрістол® займає перше місце в грошовому вираженні сумарно серед ринків лікарських засобів АТС 5 рян А11С05 холкальциферол та дитячих добавок (джерела моновітамінів та вітаміноподібних речовин) за підсумками 2022 року.
**Зображення упаковок Декрістол® у даному рекламному матеріалі відзнято з 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 узвіз, 13. Тел./факс: (044) 254-39-36

Декрістол® 20000 MO. Круглі прозорі м'які капсули, по 20 капсул. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «Мібе Україна». Склад: 1 капсула містить холкальциферолу 20,0 мг, що відповідає 0,5 мг або 20 000 МО, вітаміну D₃. Показання. Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих, профілактика дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком, як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів із дефіцитом 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. Гіпервітаміноз D. Псевдогіпарпаратиреоз. Нефрлітiaz. 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 № UA/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.

