

Family

SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL



Сімейна медицина

ЄВРОПЕЙСЬКІ ПРАКТИКИ

medicine

№1 (115)
'2026

EUROPEAN PRACTICES

ISSN 2786-7218 (Online)
ISSN 2786-720X (Print)

**ПРОФЕСІЙНА ПІДГОТОВКА ЛІКАРІВ
В УКРАЇНІ В УМОВАХ СЬОГОДЕННЯ** 18

**РОЛЬ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ
У РОЗВИТКУ СОЦІАЛЬНОЇ
МЕДИЦИНИ** 37

**РАННЯ ДІАГНОСТИКА ХРОНІЧНОЇ
МІЄЛОЇДНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ В ПРАКТИЦІ
СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ З УРАХУВАННЯМ
КОМОРБІДНОСТІ** 41

**ОЦІНЮВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ
КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО
ПАНКРЕАТИТУ З
ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНИМИ ЗМІНАМИ
ЗА ДИНАМІКОЮ КЛІНІЧНИХ
ПАРАМЕТРІВ** 64

**НЕЙРОТОКСИНИ – НОВИЙ ВИД ЗБРОЇ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)** 110



СІМЕЙНА МЕДИЦИНА.

ЄВРОПЕЙСЬКІ ПРАКТИКИ

1 (115)/2026

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 № 1415 02.10.2024 науково-практичний журнал «Сімейна медицина. Європейські практики» включено до Категорії «А» 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. Європейські практики» реферується Інститутом проблем реєстрації інформації НАН України

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

РЕКОМЕНДОВАНО

Наказ від 12.02.2026 № 512 “Про введення в дію рішень вченої ради НУОЗ України імені П. Л. Шупика від 11.02.2026”

Підписано до друку 23.02.2026.

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

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

Журнал розміщує рекламно-інформаційні матеріали про лікарські засоби, що не внесені до переліку заборонених для рекламування, відповідно до статті 21 Закону України «Про рекламу». Відповідальність за зміст реклами, а також відповідальність наведених у рекламі відомостей несуть рекламодавці.

Думка редакції може не збігатися з думкою авторів публікації. Передрук матеріалів тільки з письмового дозволу редакції.

При передруці посилання на журнал «Сімейна медицина. Європейські практики» обов'язкове.

АДРЕСА ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦІЙ

Україна, 03039, м. Київ, а/с 61

КОНТАКТНІ ДАНІ РЕДАКЦІЇ ТА ВИДАВЦЯ

Тел.: +38(044) 257-27-27, +38(067) 233-75-91

E-mail: alexandra@professional-event.com

ГО «ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ БЕЗПЕРЕРВНОЇ
ПРОФЕСІЙНОЇ ОСВІТИ ЛІКАРІВ ТА ФАРМАЦЕВТІВ»
04053, м. Київ, вул. Січових Стрільців, буд. 21/27, офіс 405
E-mail: asprofosvit@gmail.com

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

Тираж – 8000 прим.

Періодичність видання – 4 номери на рік.

Реєстраційний номер у Реєстрі суб'єктів у сфері медіа Національної ради України з питань телебачення та радіомовлення - R 30-03217.

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, 2026

© ГО «Українська асоціація сімейної медицини», 2026

© ГО «Всеукраїнська асоціація безперервної професійної освіти лікарів та фармацевтів», 2026

© Professional-Event All Rights Reserved, 2026

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, президент Української асоціації сімейної медицини,
Заслужений лікар України

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Л.В. Хіміон

доктор мед. наук, професор

ЗАСТУПНИКИ

ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

Г.В. Бекетова,

доктор мед. наук, професор,
член-кореспондент НАМН України,
Заслужений лікар України, експерт МОЗ
України, голова асоціації педіатрів м. Києва

О.С. Щербінська,

доктор мед. наук, професор,
президент Всеукраїнської Асоціації
безперервної професійної освіти
лікарів та фармацевтів

ДИРЕКТОР ПРОЕКТУ

О.С. Щербінська

ДИРЕКТОР З РЕКЛАМИ

І.М. Лукавенко

РЕКЛАМА

О.М. Бондар
В.М. Коршук
К.О. Панова

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

С. А. Антьєренс (Бельгія)
Л.С. Бабінець
С. Бьєн (Франція)
Д. Бьочанен (Велика Британія)
Ш. Вінкер (Ізраїль)
О.Б. Волошина
Л.В. Глушко
Н.Г. Гойда
Н.А. Гріцова
Є.Г. Гриневич
С.В. Данилюк
Г. В. Зайченко
Л. Козловська (Латвія)
О.М. Корж
В.І. Мамчиц
Т.В. Марушко
Н.К. Свиридова
Т.М. Сіліна
С.І. Сміян
О.І. Сміян
В.І. Ткаченко
С.В. Федоров
М. Харріс (Велика Британія)
В. Хомар (Словенія)
А.В. Царенко
І.В. Чопей
Н.Д. Чухрієнко
О.Г. Шекера
В.О. Шкорботун

ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СЕКРЕТАР

О.О. Попільнюк

ЛІТЕРАТУРНИЙ РЕДАКТОР

А.О. Доброва

КОРЕКТОР

Л.М. Іванченко

ДИЗАЙН ТА ВЕРСТКА

В.М. Семак

FAMILY MEDICINE.

EUROPEAN PRACTICES

1 (115)/2026

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 № 1415 02.10.2024 scientific and practical journal «Family medicine. European practices» is included in Category «A» 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. European practices» is reviewed by the Institute of Information Recording of NAS of Ukraine

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

RECOMMENDED BY

Order dated February 12, 2026 No. 512 «On the implementation of the decisions of the Academic Council Shupyk National Healthcare University of Ukraine from February 11, 2026»

Passed for printing 23.02.2026.

Articles published in the journal «Family medicine. European practices» – reviewed. Authors are responsible for accuracy of the facts and other information in the publication. The journal publishes advertising and information materials about medicines that are not included in the list of prohibited for advertising, in accordance with Article 21 of the Law of Ukraine On Advertising. Advertisers are responsible for the content of the advertisement, as well as for the information provided in the advertisement.

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. European practices» is obligatory.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Ukraine, 03039, Kyiv, p/b 61

EDITORIAL AND PUBLISHER CONTACTS

Tel: +38(044) 257-27-27, +38(067) 233-75-91.

E-mail: alexandra@professional-event.com

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

04053, Kyiv, Sichovykh Striltsiv St., building 21/27, office 405

E-mail: asprofosvit@gmail.com

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

Circulation – 8000 copies
Periodicity – 4 issues per year

Registration number in the Register of media subjects of The National Council of Television and Radio Broadcasting of Ukraine – R 30-03217

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, 2026

© Public organization «UKRAINE ASSOCIATION
OF FAMILY MEDICINE», 2026

© Public organization «ALL-UKRAINIAN ASSOCIATION
OF CONTINUING PROFESSIONAL EDUCATION
OF DOCTORS AND PHARMACISTS», 2026

© Professional-Event All Rights Reserved, 2026

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, President of Ukrainian Association of Family Medicine,
Honoured Doctor of Ukraine

EDITOR-IN-CHIEF

L.V. Khimion,
Dr. med. Sciences, professor

DEPUTY OF CHIEF EDITOR

G.V. Beketova,
Corresponding Member of the NAMS
of Ukraine, Dr. med. Sciences, professor,
Head of the Association of Pediatricians
of Kyiv, Honoured Doctor of Ukraine

O.S. Shcherbinska,
Dr. med. Sciences, professor,
President All-Ukrainian Association
of Continuing Professional Education
of Doctors and Pharmacists

PROJECT DIRECTOR

O.S. Shcherbinska

ADVERTISING DIRECTOR

I.M. Lukavenko

ADVERTISING

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

EDITORIAL BOARD

S. A. Anthierens (Belgium)
L.S. Babinets
S. Bayen (France)
J.G. Buchanan (United Kingdom)
S. Vinker (Israel)
O.B. Voloshina
L.V. Hlushko
N.G. Goyda
N.A. Hritsova
Ye.H. Hrynevych
S.V. Danyliuk
G.V. Zaychenko
L. Kozlovska (Latvia)
O.M. Korzh
V.I. Mamchych
T.V. Marushko
N.K. Svyrydova
T.M. Silina
O.I. Smiyan
S.I. Smiyan
V.I. Tkachenko
S.V. Fedorov
M. Harris (United Kingdom)
V. Homar (Slovenia)
A.V. Tsarenko
I.V. Chopey
N.D. Chukhrienko
O.H. Shekera
V.O. Shkorbotun

RESPONSIBLE SECRETARY

O.O. Popilniuk

LITERARY EDITOR

A.O. Dobrova

CORRECTION

L.M. Ivanchenko

DESIGN AND LAYOUT

V. M. Semak

TABLE OF CONTENTS №1 (115)/2026

TOPICAL ISSUES

- Consensus of the expert council on the management of pancreatic exocrine insufficiency in patients with diabetes mellitus**
I. M. Skrypnyk, Yu. Ron, L. K. Sokolova,
O. O. Bondarenko, G. S. Maslova,
O. Yu. Filippova.....9
- Professional training of doctors in Ukraine in today's conditions**
Yu. G. Antipkin, V. V. Kaminskyi, O. V. Yeremenko,
O. K. Tolstanov, R. V. Marushko, A. O. Tatachuk,
N. V. Molochech, R. O. Mnevets, Ye. D. Tsybarovskyi ...18

FOR PRACTICING PHYSICIANS

- Anxiety disorders in patients with bronchial asthma depending on the level of its control**
L. V. Khimion, S. V. Danyliuk, T. O. Sytiuk,
N. V. Kicha, O. S. Komissarova24
- The complex treatment of neurologic disorders in patients with diabetes using acupuncture and its point of view on common pathophysiological mechanisms: analysis of two cases**
G. M. Chupryna, V. I. Tkachenko, V. M. Dubynetska,
O. S. Komissarova31
- The role of clinical trials in the development of social medicine**
A. V. Tsarenko.....37

INTERNAL DISEASES

- Early diagnosis of chronic myeloid leukemia in primary medical care taking into account comorbidity**
L. V. Khimion, I. M. Maikut-Zabrodska41
- Hemostasis system disorders on the background of external respiratory function in the comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease and chronic pancreatitis**
I. V. Dudka48

GASTROENTEROLOGY

- Treatment of excessive bacterial growth in patients with irritable bowel syndrome. The advisability of using synbiotics**
R. N. Khairnasov, A. V. Khairnasova, L. V. Khimion.....55
- Effectiveness of complex therapy of chronic pancreatitis with gastroduodenal changes according to the dynamics of clinical parameters**
L. S. Babinets, I. V. Makhnitska.....64

RHEUMATOLOGY

- Prevention of osteoporosis: current pathogenetic aspects. Possibilities of combined calcium-containing products use**
L. S. Babinets72

PEDIATRICS

- Awareness of post-COVID-19 symptoms in children among medical students in Tikrit (Iraq)**
B. Ramadan, B. A. Yehea.....82

CLINICAL CASES AND OBSERVATIONS

- Anemia as a manifest marker of complex comorbid pathology: a clinical case of diagnosing hepatitis C with HIV infection and chronic kidney disease**
T. P. Nikolaienko-Kamyshova, I. V. Vasylevska,
I. L. Knyazeva.....88
- Clinical case of metabolic syndrome in a woman of reproductive age: a multidisciplinary approach to diagnosis and correction of disorders**
O. Yu. Mykhaylenko, O. T. Yelizarova93

LECTURES AND REVIEWS

- Constipation in cardiac patients: an underestimated risk factor and therapy challenges (Literature review)**
O. O. Bondarenko, T. A. Maksymets.....102
- Neurotoxins – a new type of weapon (Literature review)**
O. V. Seliuk110

ЗМІСТ №1 (115)/2026

АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

- Consensus of the expert council on the management of pancreatic exocrine insufficiency in patients with diabetes mellitus**
I. M. Skrypnyk, Yu. Ron, L. K. Sokolova,
O. O. Bondarenko, G. S. Maslova,
O. Yu. Filippova.....9
- Професійна підготовка лікарів в Україні в умовах сьогодення**
Ю. Г. Антипкін, В. В. Камінський, О. В. Єременко,
О. К. Толстанов, Р. В. Марушко, А. О. Татарчук,
Н. В. Молочек, Р. О. Мневець, Є. Д. Цибаровський.....18

НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

- Тривожні розлади у пацієнтів із бронхіальною астмою залежно від рівня її контролю**
Л. В. Хімїон, С. В. Данилюк, Т. О. Ситюк,
Н. В. Кіча, О. С. Комісарова24
- The complex treatment of neurologic disorders in patients with diabetes using acupuncture and its point of view on common pathophysiological mechanisms: analysis of two cases**
G. M. Chupryna, V. I. Tkachenko, V. M. Dubynetska,
O. S. Komissarova31
- Роль клінічних досліджень у розвитку соціальної медицини**
А. В. Царенко37

ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

- Рання діагностика хронічної мієлоїдної лейкемії в практиці сімейного лікаря з урахуванням коморбідності**
Л. В. Хімїон, І. М. Майкут-Забродська.....41
- Hemostasis system disorders on the background of external respiratory function in the comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease and chronic pancreatitis**
I. V. Dudka48

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

- Лікування синдрому надмірного бактеріального росту у пацієнтів із синдромом подразненого кишечника. Доцільність використання синбіотика**
Р. Н. Хайрнасов, А. В. Хайрнасова, Л. В. Хімїон55
- Оцінювання ефективності комплексної терапії хронічного панкреатиту з гастродуоденальними змінами за динамікою клінічних параметрів**
Л. С. Бабінець, І. В. Махніцька64

РЕВМАТОЛОГІЯ

- Профілактика остеопорозу: актуальні патогенетичні аспекти. Можливості застосування комбінованих кальцієвмісних засобів**
Л. С. Бабінець72

ПЕДІАТРІЯ

- Awareness of post-COVID-19 symptoms in children among medical students in Tikrit (Iraq)**
B. Ramadan, B. A. Yehea.....82

КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ ТА СПОСТЕРЕЖЕННЯ

- Анемія як маніфестний маркер складної коморбідної патології: клінічний випадок діагностики гепатиту С з ВІЛ-інфекцією та хронічною хворобою нирок**
Т. П. Ніколаєнко-Камишова, І. В. Василевська,
І. Л. Князева88
- Клінічний випадок метаболічного синдрому у жінки репродуктивного віку: мультидисциплінарний підхід до діагностики та корекції порушень**
О. Ю. Михайленко, О. Т. Єлізарова93

ЛЕКЦІЇ ТА ОГЛЯДИ

- Закреп у пацієнтів кардіологічного профілю: недооцінений фактор ризику та виклики терапії (Огляд літератури)**
О. О. Бондаренко, Т. А. Максимець.....102
- Нейротоксини – новий вид зброї (Огляд літератури)**
О. В. Селюк110

ВИМОГИ ДО ПОДАННЯ НАУКОВИХ СТАТЕЙ

Рекомендації для авторів розроблені відповідно до «Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали» Міжнародного комітету редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors). Ознайомитися з ними можна за посиланням: www.icmje.org/recommendations/.

Редакція журналу «Сімейна медицина. Європейські практики» приймає на розгляд рукопис за умов, що він не передавався для публікації в інші редакції та відповідає вимогам оформлення наукових статей. Приймаються рукописи англійською та українською мовами. Статті англійською мовою публікуються без перекладу українською. Щоб вести листування, автору (кореспондуючому автору з групи авторів) необхідно зареєструватися на сайті <https://family-medicine.com.ua>.

Рукопис подається у вигляді файлу формату Microsoft Word (.docx), який додається до електронного листа в редакцію. У назві файлу латинськими літерами бажано використати прізвище автора (першого автора). Формат сторінки тексту – А4, розмір відступів: лівого, верхнього та нижнього – 2 см, правого – 1 см. Шрифт – Times New Roman, кегль – 14, міжрядковий інтервал – 1,5. Вирівнювання тексту – за шириною сторінки, виділення тексту – напівжирним шрифтом або курсивом. Вітається коректне використання тире (–) і знаку дефіса (-) в тексті рукопису. Стаття складається з наступних елементів: титульна сторінка, текст, резюме українською та англійською мовами з переліком ключових слів, список літератури, відомості про автора/авторів.

ТИТУЛЬНА СТОРІНКА

Надається наступна інформація:

- УДК (універсальна десятична класифікація)
- ПІБ автора (авторів)
- Назва статті (заголовки наукових статей повинні бути інформативними, передавати основний зміст статті (не більше 150 символів))
- Повна назва закладу, де виконано роботу (з юридичною адресою, без аббревіатур; реєстр суб'єктів освітньої діяльності – <https://registry.edbo.gov.ua>)
- ORCID (<https://orcid.org>)

ТЕКСТ

Текст статті за структурою та змістом має відповідати обраному виду наукової публікації (оригінальна стаття, оглядова стаття, опис клінічних випадків, матеріали наукових медичних форумів). У статті не допускається скорочення слів, крім загальноприйнятих у науковій літературі. Усі вимірювання подаються в системі одиниць СІ. Аббревіатури, що наводяться у статті, повинні бути розшифровані, коли згадуються вперше. Ілюстрації (таблиці, малюнки) розташовуються в тексті після першого згадування. У тексті слід указувати бібліографічні посилання у вигляді цифри у квадратних дужках, що відповідає номеру у списку цитованої літератури. До статті повинні бути додані всі використані в роботі таблиці, ілюстрації, список літератури. Таблицями необхідно надати заголовки і послідовний порядковий номер. Усі таблиці мають згадуватись у тексті статті. Розміщувати таблиці слід в основному тексті статті одразу після абзацу, де вони згадуються. Примітки до таблиці розміщуються під таблицею.

РЕЗЮМЕ

До статті додаються резюме українською та англійською мовами. Резюме на всіх мовах обов'язково містять назву статті, автора/авторів (ініціали та прізвище), назви організацій (повні, без аббревіатур), місто, країну та перелік ключових слів. Обсяг резюме має становити не менше ніж 1800 знаків. Текст резюме є самостійним і повноцінним джерелом інформації з коротким та послідовним викладенням матеріалу публікації, що висвітлює зміст статті. Посилання на джерела літератури, рисунки й таблиці в резюме недопустимі. Резюме для оригінальних статей повинні бути структурованими з наступними рубриками (підзаголовками): мета дослідження, матеріали та методи, результати, висновки та ключові слова. Структурування резюме оглядових статей не вимагається. Резюме статей, присвячених опису клінічних випадків, можуть бути структурованими з наступними підзаголовками: вступ, клінічний випадок, висновки, ключові слова.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

Оформлення списку літератури здійснюється англійською мовою відповідно до стилю Vancouver: джерела українською мовою наводяться в тому вигляді, в якому вони зазначені на англійських сторінках відповідних журналів; якщо англійський переклад назви відсутній, вони подаються латинською транслітерацією згідно з усталеними нормами. Посилання в тексті – у квадратних дужках, повний бібліографічний опис джерела – у списку літератури (у порядку згадування в тексті статті). У список літератури додаються тільки рецензовані джерела (статті з наукових журналів і монографії), що використовуються в тексті статті. Якщо необхідно посилатися на статтю у засобі масової інформації чи на текст з онлайн-ресурсу, слід помістити інформацію про джерело у посиланні. У списку літератури в дослідницьких роботах має бути не менше 25 літературних джерел і 40–50 джерел – в теоретичних роботах або оглядах літератури. Бажано використовувати літературу, яка вийшла за останні 5–10 років. Не менше як половина джерел у переліку використаної літератури мають бути дослідженнями закордонних авторів. Вітається використання матеріалів видань, індексованих у міжнародних наукометричних базах Scopus, Web of Science та бібліографічній базі даних MEDLINE. Обов'язково вказувати DOI всіх цитованих джерел, які можна перевірити на <https://www.crossref.org>. Якщо неможливо визначити автора чи рік видання, краще відмовитися від цитування такого джерела, оскільки воно не є надійним. Авторам необхідно ознайомитися та дотримуватися рекомендацій від Elsevier щодо оформлення рукопису та списку літератури. Корисними будуть також наступні джерела: Bookshelf Citing Medicine та Рекомендації з оформлення бібліографічних посилань у наукових роботах. Список джерел зручно формувати з використанням таких програмних продуктів, як референс-менеджери: Web of Science (EndNote), Scopus (Mendeley) та Zotero.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Відомості про авторів наводяться наприкінці рукопису українською та англійською мовами без скорочень:

- Прізвище, ім'я, по батькові (повністю)
- Назва установи, де працює автор за основним місцем роботи (реєстр суб'єктів освітньої діяльності – <https://registry.edbo.gov.ua>)
- Службовий номер телефону (за бажанням – особистий)
- Адреси електронної пошти всіх авторів
- Ідентифікатор ORCID (<https://orcid.org>)

Редакція використовує інформацію, надану про себе автором, яку не редагує та не уточнює, а також не несе відповідальності за невірно вказані відомості про автора.

Consensus of the expert council on the management of pancreatic exocrine insufficiency in patients with diabetes mellitus

I. M. Skrypyuk¹, Yu. Ron^{2,3}, L. K. Sokolova⁴, O. O. Bondarenko⁵, G. S. Maslova¹, O. Yu. Filippova⁶

¹Poltava State Medical University, Ukraine

²Tel Aviv Sourasky Medical Center – Ichilov, Tel Aviv, Israel

³The faculty of Medical and Health Sciences, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

⁴SI V. P. Komisarenko “Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine”, Kyiv, Ukraine

⁵SNPE “Danylo Halytsky Lviv National Medical University”, Ukraine

⁶Dnipro State Medical University, Ukraine

The objective: to provide a summary of expert recommendations for the early detection and management of pancreatic exocrine insufficiency (PEI) in patients with diabetes mellitus (DM).

The publication is based on materials and conclusions of the International Expert Advisory Council, convened on 28 November 2025, which included gastroenterologists and endocrinologists from Ukraine and Israel. The council conducted an analysis of current guidelines and the available evidence regarding the relevance, significance, diagnosis, and treatment of PEI in patients with DM.

PEI in the context of DM is a prevalent yet frequently underdiagnosed and underestimated condition. It results in maldigestion, malabsorption, nutritional deficiencies, reduced quality of life, increased glycaemic variability, and worsened long-term prognosis, including elevated cardiovascular risk. In primary care, gastrointestinal symptoms are often incorrectly attributed to adverse effects of antihyperglycaemic therapies such as metformin, GLP-1 agonists, and DPP-4 inhibitors, which can delay accurate diagnosis. Given the combined burden and poor prognosis associated with coexisting PEI and DM, experts recommend proactive screening for PEI in at-risk patients with DM. Risk groups include those with type 1 DM, insulin dependence or low C-peptide levels, type 3c DM, long-standing DM, inadequate glycaemic control, or unexplained weight loss. Recommended screening tools include faecal elastase-1 measurement, the PEI-Q questionnaire, and systematic assessment of nutritional status. Initial pancreatic enzyme replacement therapy should utilise pancreatin in small granules less than 2 mm in diameter (optimally less than 1.8 mm) with enteric coating, at starting doses of 40,000–50,000 units of lipase per main meal and 20,000–25,000 units per snack. Therapy should be long-term, with dose titration based on clinical response and nutritional markers, and should be combined with dietary support and correction of micronutrient deficiencies.

Conclusions. PEI in patients with DM represents a clinically significant and frequently underdiagnosed condition in family medicine. The implementation of proactive screening in risk groups, along with a multidisciplinary management approach, is expected to improve quality of life, enhance metabolic control, and reduce long-term adverse prognostic outcomes.

Keywords: pancreatic exocrine insufficiency, diabetes mellitus, type 1 diabetes, type 2 diabetes, glycaemic variability, HbA1c control, faecal elastase-1, PEI-Q questionnaire, EPC guidelines, proactive screening, maldigestion and malabsorption, fat soluble vitamin deficiency (A, D, E, K), vitamin B₁₂ deficiency, sarcopenia, osteoporosis and fracture risk, gastrointestinal symptoms (steatorrhea, bloating, abdominal pain), pancreatic enzyme replacement therapy, dose titration, nutritional support, cardiovascular risk, quality of life, morbidity and worsening of prognosis.

Експертний консенсус щодо ведення екзокринної недостатності підшлункової залози у пацієнтів із цукровим діабетом

I. M. Скрипник, Ю. Рон, Л. К. Соколова, О. О. Бондаренко, Г. С. Маслова, О. Ю. Філіппова

Мета: узагальнення експертних рекомендацій щодо раннього виявлення та ведення екзокринної недостатності підшлункової залози (ЕНПЗ) у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД).

Публікація ґрунтується на матеріалах і висновках Міжнародної експертної консультативної ради (28.11.2025 р.) за участю гастроентерологів і ендокринологів України та Ізраїлю. Здійснено аналіз сучасних настанов і доказової бази щодо актуальності, значущості, діагностики та лікування ЕНПЗ у пацієнтів із ЦД.

ЕНПЗ на тлі ЦД є поширеним та водночас недостатньо діагностованим і недооціненим станом, що призводить до мальдигестії/мальабсорбції, нутритивної недостатності, зниження якості життя пацієнтів, підвищення глікемічної варіабельності та погіршення довгострокового прогнозу, включно із серцево-судинними ризиками. Частою проблемою на первинній ланці надання медичної допомоги є хибна атрибуція гастроінтестинальних симптомів до побічних ефектів антигіперглікемічної терапії (метформін, агоністи GLP-1, інгібітори DPP-4), що уповільнює своєчасну діагностику. Враховуючи взаємне обтяження цих двох діагнозів та прогностичну несприятливість такого поєднання, експерти рекомендують проактивний скринінг на ЕНПЗ у пацієнтів із ЦД у групах ризику (ЦД 1-го типу, інсулінозалежність або низький рівень С-пептиду, ЦД 3с типу, тривалий перебіг ЦД, незадовільний глікемічний контроль, немотивоване зменшення маси тіла) із застосуванням визначення фекальної еластази-1, опитувальника PEI-Q та

системної оцінки нутритивного статусу. Базова замісна ферментна терапія панкреатином у формі дрібних гранул розміром менше ніж 2 мм (оптимально – менш як 1,8 мм) з ентросололюбільним покриттям рекомендована у стартових дозах 40 000–50 000 ОД ліпази на основний прийом їжі та 20 000–25 000 ОД на перекус; терапія має бути тривалою з подальшим титруванням дози відповідно до клінічної відповіді й нутритивних маркерів; лікування слід поєднувати з дієтологічною підтримкою та корекцією мікронутрієнтних дефіцитів.

Висновки. ЕНПЗ у хворих на ЦД є клінічно значущим і часто недиагностованим станом у практиці сімейних лікарів. Впровадження проактивного скринінгу в групах ризику й мультидисциплінарного підходу до ведення таких пацієнтів сприятиме покращенню якості життя, досягненню кращого метаболічного контролю та зменшенню довгострокових несприятливих прогностичних наслідків для пацієнтів.

Ключові слова: екзокринна недостатність підшлункової залози, цукровий діабет, цукровий діабет 1-го типу, цукровий діабет 2-го типу, варіабельність глікемії, контроль HbA1c, фекальна еластаза-1, опитувальник PEI-Q, рекомендації EPC, проактивний скринінг, порушення травлення та мальабсорбції, дефіцит жиророзчинних вітамінів (A, D, E, K), дефіцит вітаміну B₁₂, саркопенія, остеопороз та ризик переломів, шлунково-кишкові симптоми (стеаторея, здуття живота, біль у животі), замісна терапія панкреатичними ферментами, титрування дози, нутритивна підтримка, серцево-судинний ризик, якість життя, захворюваність та погіршення прогнозу.

On 28 November 2025, the International Expert Advisory Council (hereinafter, the Expert Council) convened to discuss the topic of “Exocrine pancreatic insufficiency in patients with diabetes mellitus”. Leading specialists in the fields of gastroenterology and endocrinology exchanged views on this relevant topic via an online format. Professor Igor Skrypyk (Poltava State Medical University), President of the Ukrainian Gastroenterological Association, served as the meeting moderator. The Expert Council comprised an international and interdisciplinary team of specialists. Members included leading Israeli gastroenterologist Dr. Yulia Ron (Tel Aviv Sourasky Medical Center – Ichilov), Professor Liubov Sokolova (SI V. P. Komisarenko “Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine”), Professor Olha Bondarenko (SNPE “Danylo Halytsky Lviv National Medical University”), Professor Ganna Maslova (Poltava State Medical University), and Professor Oleksandra Filippova (Dnipro State Medical University). The meeting addressed clinical aspects of managing patients with diabetes mellitus (DM) and confirmed or suspected pancreatic exocrine insufficiency (PEI), emphasizing practical issues in diagnosis and treatment.

The objective: to provide a summary of expert recommendations for the early detection and management of PEI in patients with DM.

Background

DM continues to represent a major medical and social challenge globally. The International Diabetes Federation (IDF) reported that in 2024, 589 million adults worldwide were living with DM, equating to 1 in 9 individuals [4]. Projections suggest that by 2050, this number will rise to 853 million, with over 40% of affected individuals potentially remaining undiagnosed [4]. In Ukraine, the disease burden is similarly substantial. As of November 2025, the National Health Service of Ukraine recorded more than 1.3 million individuals with DM in the electronic health system [6], while IDF epidemiological estimates indicate an even higher prevalence among adults [4]. Most cases (nearly 90%) are attributed to type 2 DM [5], which is commonly associated with obesity [7], arterial hypertension [7], dyslipidaemia [7], metabolically associated steatosis liver disease [8], and pancreatic steatosis [11]. These comorbidities contribute to a high cumulative risk of complications [7–10] and impede achieving stable gly-

caemic control [12, 13]. In this context, PEI is increasingly recognised as an underappreciated but clinically significant factor. PEI may influence nutritional status, gastrointestinal symptoms, and quality of life [1–3], is associated with glycaemic variability and therapeutic challenges in certain patients with DM [13, 14], and may also exacerbate cardiovascular outcomes [1–3].

The European guidelines for the diagnosis and treatment of PEI, prepared under the auspices of the European Pancreatic Club (EPC, 2024), which consider the management of PEI in patients with type 1 and type 2 DM, emphasizes the relevance of the problem [1]. This justifies the need to implement systematic approaches to the timely detection and treatment of PEI in patients with DM, adapted to the Ukrainian clinical context.

Pathogenesis

The key pathogenetic mechanisms of PEI in the context of DM are recognised as multifactorial, as outlined in the EPC (2024) guideline [1] (Fig. 1). PEI arises from overlapping hormonal, metabolic, neurohumoral, and structural changes within the pancreas, which can mutually potentiate one another [16–19]. Central to these processes is the endocrine-exocrine interaction: disruption of islet cell function alters trophic support and regulation of acinar cell viability and secretion, while exocrine dysfunction may further complicate metabolic control [15, 18, 19].

The principal pathogenetic mechanisms contributing to the development of PEI in patients with DM include the following [1, 16]:

- loss of the trophic and stimulatory effects of insulin on acinar cells and exocrine pancreatic secretion;
- atrophy and fibrosis of the pancreas, often resulting from microangiopathy and chronic tissue injury;
- hyperglycaemia, which promotes fibrogenesis and exacerbates gland dysfunction;
- diabetic autonomic neuropathy and impaired enteropancreatic reflexes, leading to altered regulation of secretion;
- steatosis as a manifestation of metabolic pancreatic injury;
- dysregulation of other islet hormones, particularly glucagon and somatostatin, which influence exocrine pancreatic function;
- concurrent involvement of endocrine and exocrine tissue in autoimmune, infectious, or genetic diseases.

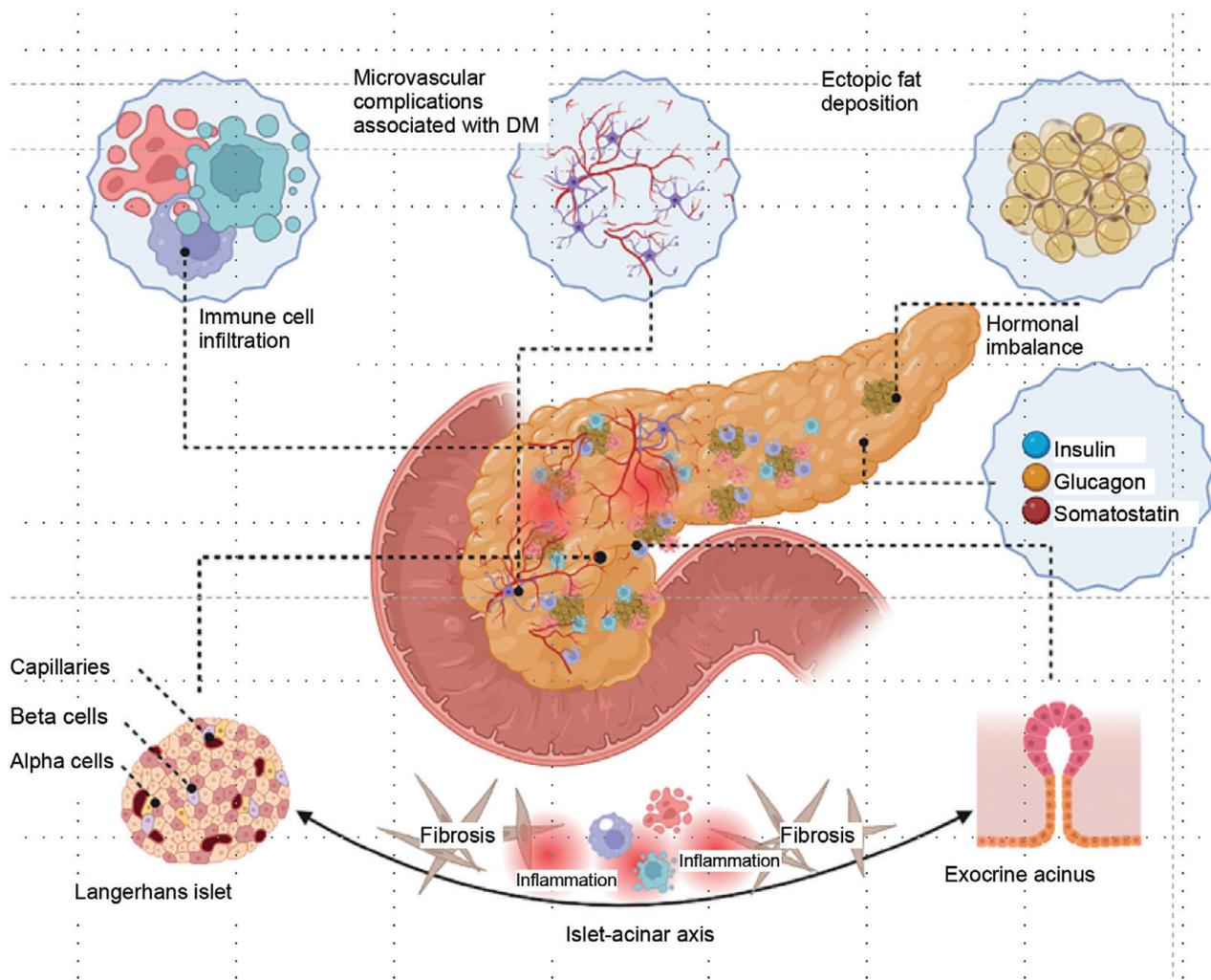


Fig. 1. Pathogenesis of PEI associated with DM: multifactorial process [16]

Notes: PEI – pancreatic exocrine insufficiency; DM – diabetes mellitus.

Clinical significance of PEI in DM

PEI in patients with DM has not only a gastroenterological, but also a systemic clinical dimension, manifested by the phenomenon of “mutual burden”: DM promotes the development and progression of exocrine pancreatic dysfunction, while PEI, in turn, worsens the course of DM [15, 17, 19, 20]. Prognostically, the most significant, though not the only, adverse consequences of this are the bidirectional effects on increased risk of osteoporosis [21, 22], cardiovascular diseases [23, 24], and glycaemic variability [15, 17, 19, 20]. The key mechanism underlying glycaemic variability is unpredictable digestion and absorption of nutrients, with altered carbohydrate availability due to impaired incretin response, which may clinically manifest as increased glycaemic variability (episodes of hyper- and/or hypoglycaemia), complicating the achievement of target glycated haemoglobin (HbA1c) levels and stable metabolic control [15, 17, 19, 20].

A key clinical consequence of PEI in patients with DM is progressive nutritional deficiency. Maldigestion and malabsorption result in weight loss, sarcopenia, protein-calorie deficiency, and micronutrient deficiencies,

primarily of fat-soluble vitamins (A, D, E, K), which have direct clinical consequences [1, 3]. Vitamin D deficiency and disturbances of calcium-phosphorus homeostasis in PEI are associated with decreased bone mineral density, osteoporosis, and increased fracture risk. Clinical guidelines recommend monitoring for metabolic bone disease and correcting deficiencies as part of comprehensive nutritional support and pancreatic enzyme replacement therapy (PERT) [1, 33].

Vitamin A deficiency may present as night blindness and impaired trophism of mucous membranes, which has additional clinical significance in DM; vitamin E deficiency is mainly associated with neurological and muscular symptoms (peripheral neuropathy, weakness, rapid fatigability), which further worsen the functional status of patients with DM [1, 3].

Vitamin K deficiency may lead to coagulopathy with a tendency to bleed (prolonged coagulation parameters, easy bruising), which is especially significant in patients receiving antiplatelet or anticoagulant therapy [1, 3].

Vitamin B₁₂ deficiency requires particular attention: in PEI it may manifest as macrocytic anaemia, fatigue,

and neurological symptoms (paraesthesia, gait disturbances, cognitive complaints), which justifies screening and correction as part of comprehensive management of patients with DM [3].

Impaired hydrolysis and absorption of lipids in PEI, particularly essential fatty acids, are associated with dermatological manifestations (dry skin, dermatitis) and delayed tissue repair, which in patients with DM may correlate with increased risks of infection and impaired wound healing [1, 2].

At the same time, existing nutritional deficiencies and inadequate absorption of vitamins and trace elements in PEI can reduce immune response, increase susceptibility to infections, and worsen the course of diabetic complications due to impaired reparative processes and overall metabolic status. Clinical guidelines emphasize the need for systematic assessment of nutritional status, correction of deficiencies, and adequate PERT in these patients [1, 3].

Gastrointestinal manifestations of PEI (diarrhoea, steatorrhea, bloating, abdominal pain, flatulence, postprandial discomfort, and a feeling of heaviness after eating) are frequent and clinically significant, as they reduce quality of life, affect eating behaviour and adherence to therapy, and may be accompanied by psychological distress [1, 3].

In patients with DM, these nonspecific symptoms are often mistakenly attributed as side effects of antihyperglycaemic agents (notably metformin, GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1) receptor agonists, and/or DPP-4 (Dipeptidyl Peptidase-4) inhibitors). This misattribution is explicitly highlighted in section 10 of the European Guidelines (2024) on PEI in DM and is considered one of the reasons for underestimation of PEI and delayed diagnosis [1].

As a result of this diagnostic trap, the clinical focus often shifts to “treatment intolerance”: patients independently discontinue medications, reduce dosages, or insist on unwarranted changes in therapy. According to the guidelines [1], such actions may worsen glycaemic control but do not address the root cause – maldigestion and malabsorption due to PEI [1, 3]. This can lead to progression of nutritional deficiencies and further decline in quality of life [1, 3].

For the appropriate interpretation of symptoms in patients with DM, the guidelines recommend:

- suspecting PEI when symptoms of malabsorption (steatorrhea, bloating, flatulence, diarrhoea, abdominal

pain, heaviness) are present in combination with signs of nutritional deficiency (weight loss, deficiencies of fat-soluble vitamins and/or trace elements) [1, 3];

- performing non-invasive testing, primarily determination of faecal elastase-1 (FE-1), combined with assessment of nutritional status (vitamins A, D, E, K, B₁₂; albumin/prealbumin; anthropometry) [1, 3];
- if PEI is confirmed, initiating PERT with adequate doses of pancreatic enzymes and correction of nutritional deficiencies, which not only reduces symptom severity but also contributes to stabilization of glycaemic control, avoiding unjustified discontinuation of antihyperglycaemic therapy [1, 3]. According to cohort studies, PEI is associated with increased morbidity, mortality, and worse cardiovascular prognosis [1]. PEI is considered a marker of a more unfavourable course of chronic pancreatic diseases, which should be taken into account during risk stratification, prevention, and management of complications [1, 3].

Given the high likelihood of underdiagnosis of PEI in patients with DM and the nonspecific nature of symptoms (abdominal pain, heaviness, flatulence, bloating, diarrhoea, steatorrhea), experts have identified clinical situations in which the risk of PEI increases (Table 1). This justifies a proactive approach – targeted assessment of PEI in risk groups even before the onset of pronounced gastrointestinal symptoms or nutritional deficiencies.

An additional marker of risk for PEI, as recommended by experts, is pronounced glycaemic variability that cannot be explained solely by the antihyperglycaemic therapy regimen [20].

Important modifiers of risk and/or consequences of PEI are conditions of the so-called “metabolic continuum”: pancreatic steatosis (referred to in English literature as fatty pancreas disease) [1], sarcopenia and sarcopenic obesity [34], as well as age-related structural and functional changes in the pancreas (so-called “aging” pancreas) [1, 36].

It is also necessary to consider concomitant pathological conditions associated with an increased risk of PEI and digestive disorders: gut microbiome disturbances [37], chronic heart [35] and renal insufficiency [1], inflammatory bowel diseases, pancreatic duct obstruction, previous pancreatic and/or gastrointestinal surgeries, and iatrogenic pancreatic injuries [1] (Fig. 2).

Table 1

Risk factors for the development of PEI in patients with DM

Aggravating factors	Clinical significance
Type 1 DM	The likelihood of PEI is higher compared to type 2 DM [1, 25]
Insulin dependence, low C-peptide	Markers of insulin deficiency, associated with more pronounced reduction of exocrine pancreatic function [26, 27]
Type 3c DM (pancreatogenic)	Frequently coexists with PEI [1, 28]
Poor glycaemic control (high HbA1c)	Associated with higher frequency of PEI [20, 29, 30, 32]
Long-standing DM	Risk of PEI increases with the duration of disease; increased vigilance is warranted in patients with a long history of DM [1, 31, 32]
Unintentional weight loss	A marker of possible maldigestion/malabsorption; basis for proactive assessment of PEI

Notes: DM – diabetes mellitus; PEI – exocrine pancreatic insufficiency.

Comorbidity.

The metabolic continuum as a factor that increases the risk of developing PEI in diabetes and elevates the risk of complications

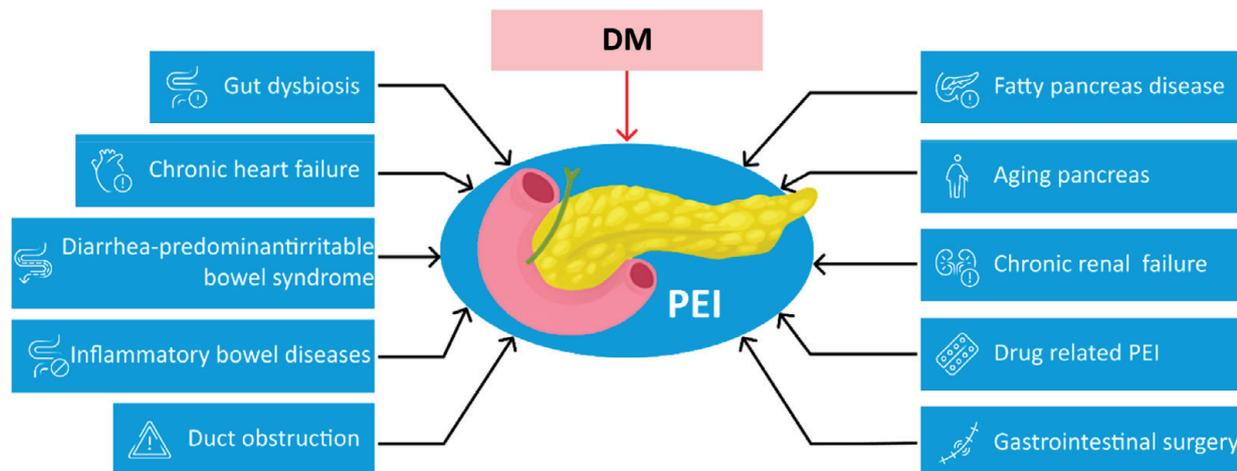


Fig. 2. Metabolic continuum: diseases increasing the risk of PEI in DM [1–3, 33–37]

Notes: DM – diabetes mellitus; PEI – exocrine pancreatic insufficiency.

Diagnosis

Experts have proposed an active approach to the management of patients with DM, which involves a shift from the strategy of “assessing PEI only in cases of pronounced steatorrhea and significant weight loss” to a systematic strategy of early detection. The practical aim of this approach is to reduce the proportion of unrecognised cases of PEI and prevent the consequences of malabsorption, which, in addition to the general effects of PEI, may influence glycaemic variability, bone metabolism, cardiovascular, and overall prognosis. Implementation of an active strategy is based on identification of patients at increased risk (Table 1, Fig. 2), active detection of “minor” gastrointestinal symptoms using validated questionnaires, early use of available methods for assessing exocrine pancreatic function, and parallel evaluation of nutritional status. Systematic screening in risk groups is viewed as a tool capable of improving early detection of PEI and optimizing treatment outcomes.

Experts noted that the diagnosis of PEI in patients with DM should be based on general principles, combining clinical assessment of symptoms, analysis of nutritional status, and available tests for assessment of exocrine pancreatic function [1–3]. At the same time, specialists emphasized the high risk of diagnostic errors due to the nonspecificity of gastrointestinal manifestations: bloating, abdominal discomfort, diarrhoea, and steatorrhea may be mistakenly interpreted as functional bowel disorders or gastroparesis, side effects of hypoglycaemic agents (notably metformin, GLP-1 receptor agonists), or manifestations of diabetic autonomic neuropathy [1, 38–40]. Such misinterpretations can delay timely diagnosis of PEI, which may be accompanied by progression of nutritional deficiencies and potential worsening of glycaemic control.

According to the recommendations of the EPC guideline (2025), determination of FE-1 is recommended as a

method of primary assessment of PEI. Although it is not the gold standard and has certain limitations, it remains the most accessible test in routine clinical practice [1].

To improve the diagnosis of PEI, it is advisable to use the standardized PEI-Q (Pancreatic Exocrine Insufficiency Questionnaire), which allows for the structuring of complaints, quantitative assessment of their severity, and subsequent use for monitoring response to PERT. The questionnaire contains 18 questions, is available in Ukrainian, and can be completed online. From a practical standpoint, the optimal tactic is to fill out the PEI-Q before the consultation, which increases the structure of the visit and facilitates the identification of patients with a higher probability of PEI [41]. Use of the PEI-Q is recommended in the National Clinical Guideline “Chronic Pancreatitis” (2023) [42], based on the principles of evidence-based medicine.

If, after a comprehensive assessment of symptoms, history, nutritional status, and exocrine pancreatic function, the diagnosis of PEI cannot be established unequivocally, an additional tool may be used – a trial PERT at therapeutic doses for 4–6 weeks. Experts emphasized that a positive response to such therapy may indicate probable PEI and is both a diagnostic and therapeutic approach. Even partial clinical improvement with PERT should be considered a positive result and grounds for continuation of therapy [1, 2].

Treatment

In reviewing modern approaches to the treatment of PEI, the Expert Council relied on the provisions of the EPC guideline (2024), which recommends, among agents for PERT, a preference for enzyme preparations (EPs) in the form of small-sized granules with an acid-resistant (enterosoluble) coating. To date, only porcine-derived pancreatin preparations have demonstrated clinical efficacy [1].

The current key requirements for choosing EPs, which determine the effectiveness of PERT, are: good mixing with chyme, protection from inactivation by gastric juice, evacuation from the stomach synchronously with the food bolus, and rapid activation of enzymes in the proximal duodenum. It is specifically emphasized that modern EPs should contain small particles (less than 2 mm, optimally less than 1.8 mm), which better mix with food and, synchronously with chyme, transit from the stomach to the duodenum. These characteristics of EPs promote more effective digestion as well as higher therapeutic efficacy [1–3, 43]. Members of the Expert Council emphasized that, for the correction of PEI, it is appropriate to use medicinal products with proven efficacy rather than dietary supplements [3].

Initial (minimally effective) doses of EPs depend on age, severity of PEI, and fat content in the diet. For adults, a basic initial regimen should consider 40,000–50,000 units of lipase per main meal and 20,000–25,000 units of lipase per snack [1–3, 42]. These doses are aimed at reducing gastrointestinal symptoms, improving and maintaining nutritional status; with lower doses, even if symptomatic improvement is observed, 70% of patients continue to have pathologically reduced nutritional indicators [43].

EPs should be taken so that they enter the intestine simultaneously with food; the optimal time for administration is during meals, not before or after. Taking EPs with snacks is mandatory if the food contains fat or protein [1–3, 42].

Subsequently, the initial doses should be titrated based on clinical response, changes in body weight, and nutritional status parameters. An approximate control assessment should be performed after 4–6 weeks, taking into account symptoms, body weight, and dynamic changes in PEI-Q scores. In case of insufficient effect, adherence to therapy, the correctness of EP intake (with every meal, without skipping snacks, and avoiding “after meal” ad-

ministration), and the exclusion of concomitant pathology that may impair digestion or the compliance of the prescribed preparation with modern PERT requirements should be verified. Further dose increases and individualized consideration of adding a proton pump inhibitor to the treatment regimen may be possible [1–3, 42, 43].

An insufficient response to PERT is defined by persistent diarrhoea and/or steatorrhea, bloating, flatulence, abdominal discomfort, lack of weight gain or stabilization, and persistent nutritional deficiencies. If the expected effect is not achieved after correcting the duration and dose of EPs, it is necessary to simultaneously exclude other causes of malabsorption or diarrhoea [1–3, 42, 43].

The first step in evaluating the effectiveness of PERT should be conducted after 4–6 weeks, assessing gastrointestinal symptoms (preferably using a standardized validated questionnaire). Subsequently, according to European recommendations (2024), for long-term follow-up of patients with PEI in the context of DM, monitoring of the parameters listed in Table 2 is recommended [1].

The effectiveness of PERT is assessed comprehensively – by reduction of gastrointestinal manifestations in combination with correction of nutrient deficiencies, improvement or maintenance of adequate nutritional status, and quality of life. Long-term observational data indicate that clinically significant improvement in trophological status parameters, including stabilization or increase in body weight along with symptom reduction, is possible within 6–12 months after initiation of therapy [43]. In this context, partial effect should be regarded as grounds for continuation of therapy: even incomplete but clinically noticeable reduction of some symptoms or deficiencies indicates that the chosen strategy is working and requires further optimisation (primarily of dosage and adherence) rather than discontinuation [1].

Table 2

Parameters recommended for long-term follow-up of patients with PEI associated with DM

<i>Nutritional/functional</i>			
Body weight BMI Weight loss Grasping power	Anthropometry: mid-upper arm muscle circumference; quantitative analysis of muscle mass (bioelectrical impedance measurement and/or computed tomography)	Body composition and bone tissue assessment using dual-photon X-ray absorptiometry (every 2 years)	6-minute walk test
<i>Biochemical</i>			
Complete blood count and iron stores	Plasma proteins: albumin, retinol-binding protein, and transferrin	Micronutrient status: magnesium, fat-soluble vitamins, zinc, selenium, vitamin B ₁₂ , and folate	C-reactive protein Glucose and HbA1c Parathormone
<i>Clinical</i>			
Assessment of bowel symptoms: frequency and colour of stools; bloating/flatulence; abdominal pain after meals	Factors affecting quality of life: changing medications (especially opioids and antidiarrhoeals)	Following lifestyle considerations (smoking cessation and abstinence, physical activity, and adequate sun exposure)	
<i>Nutritional</i>			
Assessment of aversion to food due to abdominal symptoms	Analysis of the daily ration (dietary history / food record) compared to the appropriate PERT dose to assess adherence to therapy and consistency of PERT with nutrition	Assessment of avoidance of fatty foods	Assessment of adequate diet

Notes: DM – diabetes mellitus; PEI – exocrine pancreatic insufficiency; BMI – body mass index; PERT – pancreatic enzyme replacement therapy.

Given the pathogenesis of PEI in the context of DM and its prognostic consequences, treatment should be long-term and primarily aimed at restoring nutritional status and correcting deficiencies, not merely at alleviating gastrointestinal symptoms [1, 3, 43].

To achieve maximum effectiveness of PERT, treatment should be combined with nutritional support and correction of micronutrient deficiencies; if indicated, involvement of a clinical dietitian is advisable [1, 3]. Experts recommended including a dietitian consultation as part of the standard of care for patients with suspected or confirmed PEI in the context of DM. It is advisable to design the diet without strict fat restrictions, with sufficient protein content and a fractional meal regimen of 5–6 times per day, individualized according to glycaemic goals. Correction of fat-soluble vitamin deficiencies should be performed with subsequent laboratory monitoring; the frequency of monitoring should be determined individually, approximately every 6–12 months. Recommended doses: vitamin D – 2,000–4,000 IU/day, vitamin A – 10,000–25,000 IU/day, vitamin E – 400–800 IU/day, vitamin K – 5–10 mg/day as needed [1].

CONCLUSIONS

Following the deliberations of the Expert Council, the subsequent resolutions were adopted:

1. PEI in the context of DM should be recognised as a clinically significant and underdiagnosed condition that adversely affects nutritional status, quality of life, glycaemic control, and long-term patient prognosis.
2. The nonspecific presentation of gastrointestinal symptoms and their frequent misinterpretation often re-

sult in delayed diagnosis and the progression of nutritional deficiencies.

3. An active approach is recommended, involving systematic assessment of PEI in high-risk groups using established diagnostic criteria, including FE-1, the PEI-Q questionnaire, and comprehensive evaluation of nutritional status.

4. It is considered appropriate to initiate PERT at recommended starting doses with subsequent titration, guided by both clinical symptoms and nutritional markers. Partial clinical response to PERT should serve as a basis for continuation and optimisation of therapy.

5. Consultation with a clinical dietitian should be incorporated into the standard of care for patients with suspected or confirmed PEI in the context of DM. Systematic correction of micronutrient deficiencies and ongoing monitoring of treatment outcomes are also recommended.

6. To enhance the quality of diagnosis and patient management, a series of scientific and educational initiatives should be launched for endocrinologists, gastroenterologists, and general practitioners or family physicians. Broad dissemination of information to the professional community is recommended through publication of this resolution and development of a Consensus document.

7. Given that PEI in the context of DM is a prevalent yet consistently underdiagnosed and underestimated condition with significant prognostic implications, it is both necessary and advisable to develop national clinical guidelines for the management of PEI in patients with diabetes, which would provide a structured, evidencebased decisionsupport framework for physicians across multiple specialties involved in the care of these complex cases.

Information about the authors

Skrypnyk Igor M. – Poltava State Medical University, Ukraine; tel.: (050) 597-49-08. *E-mail: inskrypnyk@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-3426-3429

Ron Yulia – Tel Aviv Sourasky Medical Center – Ichilov, Tel Aviv, Israel. *E-mail: yuliar@tlvmc.gov.il*
ORCID: 0009-0005-3783-5284

Sokolova Liubov K. – SI V. P. Komisarenko “Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine”, Kyiv, Ukraine. *E-mail: liubov_sokolova@ukr.net*
ORCID: 0000-0003-0011-0106

Bondarenko Olha O. – SNPE “Danylo Halytsky Lviv National Medical University”, Ukraine. *E-mail: olha.tyshchenko@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-2266-5743

Maslova Ganna S. – Poltava State Medical University, Ukraine. *E-mail: maslovaas1708@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-4729-1736

Filippova Oleksandra Yu. – Dnipro State Medical University, Ukraine. *E-mail: Filippova404dsma@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-3816-7095

REFERENCES

1. Dominguez-Muñoz JE, Vujanovic M, de la Iglesia D, Cahen D, Capurso G, Gubergrits N, et al. European guidelines for the diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency: UEG, EPC, EDS, ESPEN, ESPGHAN, ESDO, and ESPCG evidence-based recommendations. *United European Gastroenterol J.* 2025;13(1):125-72. doi: 10.1002/ueg2.12674.
2. Lóhr 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 Eur Gastroenterol J.* 2017;5(2):153-99. doi: 10.1177/2050640616684695.
3. Whitcomb DC, Buchner AM, Forsmark CE. AGA clinical practice update on the epidemiology, evaluation, and management of exocrine pancreatic insufficiency: Expert review. *Gastroenterology.* 2023;165(5):1292-301. doi: 10.1053/j.gastro.2023.07.007.
4. International Diabetes Federation. About diabetes [Internet]. IDF. Available from: <https://idf.org/about-diabetes/what-is-diabetes/>.
5. Green A, Hede SM, Patterson CC, Wild SH, Imperatore G, Roglic G, et al. Type 1 diabetes in 2017: Global estimates of incident and prevalent cases in children and adults. *Diabetologia.* 2021;64(12):2741-50. doi: 10.1007/s00125-021-05571-8.
6. State Statistics Service of Ukraine. Standard quality report of state statistical observation “Population size and natural movement” [Internet]. 2023. Protocol No. KPUM/32-23; 2023 Dec 29. State Statistics Service of Ukraine; 2023. Available from: https://ukrstat.gov.ua/suya/st_zvit/2024/01/Zv_migr.pdf.
7. Grossman E. Obesity and cardiovascular disease: Mechanistic insights and nutritional management strategies. *Nutrients.* 2025;17(14):2281. doi: 10.3390/nu17142281.
8. Cusi K, Abdelmalek MF, Apovian CM, Balapattabi K, Bannuru RR, Barb D, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) in people with diabetes: The need for screening and early intervention. A consensus report of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2025;48(7):1057-82. doi: 10.2337/dci24-0094.
9. Zheng H, Sechi LA, Navarese EP, Casu G, Vitelli G. Metabolic dysfunction-associated

- steatotic liver disease and cardiovascular risk: A comprehensive review. *Cardiovasc Diabetol.* 2024;23(1):346. doi: 10.1186/s12933-024-02434-5.
10. Jurek JM, Zablocka-Sowinska K, Clavero Mestres H, Reyes Gutiérrez L, Camaron J, Auguet T. The Impact of Dietary Interventions on Metabolic Outcomes in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) and Comorbid Conditions, Including Obesity and Type 2 Diabetes. *Nutrients.* 2025;17(7):1257. doi: 10.3390/nu17071257.
11. Souza M, Silva GP, Junior CRO, Amaral MJM, Lima LCV, Charatcharoenwittaya P. Prevalence, clinical characteristics, and outcomes of fatty pancreas disease: An updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2025;37(2):137-46. doi: 10.1097/MEG.0000000000002893.
12. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 8. Obesity and weight management for the prevention and treatment of type 2 diabetes: Standards of care in diabetes-2025. *Diabetes Care.* 2025;48(1):167-80. doi: 10.2337/dc25-S008.
13. Lewis DM, Shahid A. Glycemic variability assessment in newly treated exocrine pancreatic insufficiency with type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2024;18(2):430-7. doi: 10.1177/19322968221108414.
14. Alexandre-Heymann L, Yaker F, Lassen PB, Dubois-Laforge D, Larger E. Pancreatic enzyme replacement therapy in subjects with exocrine pancreatic insufficiency and diabetes mellitus: A real-life, case-control study. *Diabetol Metab Syndr.* 2024;16(1):39. doi: 10.1186/s13098-024-01265-4.
15. Hu C, Chen Y, Yin X, Xu R, Yin C, Wang C, et al. Pancreatic endocrine and exocrine signaling and crosstalk in physiological and pathological status. *Signal Transduct Target Ther.* 2025;10(1):39. doi: 10.1038/s41392-024-02098-3.
16. Zsóri G, Illés D, Terzin V, Ivány E, Czakó L. Exocrine pancreatic insufficiency in type 1 and type 2 diabetes mellitus: Do we need to treat it? A systematic review. *Pancreatol.* 2018;18(5):559-65. doi: 10.1016/j.pan.2018.05.006.
17. Radlinger B, Ramoser G, Kaser S. Exocrine pancreatic insufficiency in type 1 and type 2 diabetes. *Curr Diab Rep.* 2020;20(6):18. doi: 10.1007/s11892-020-01304-0.
18. Koca N, Yalçın N. Adjunctive pancreatic therapy enhances glycemic and metabolic outcomes in type 2 diabetes mellitus: the modifying role of exocrine pancreatic function. *Diabetes Res Clin Pract.* 2025;229:112943. doi: 10.1016/j.diabres.2025.112943.
19. Valente R, Coppola A, Scandavini CM, Halimi A, Magnusson A, Lauro A, et al. Interactions between the exocrine and the endocrine pancreas. *J Clin Med.* 2024;13(4):1179. doi: 10.3390/jcm13041179.
20. Davidsen L, Jensen MH, Kronborg T, Hangaard S, Vestergaard P, Drewes AM, et al. Increased glycemic variability in patients with chronic pancreatitis and diabetes compared to type 2 diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2025:19322968251356239. doi: 10.1177/19322968251356239.
21. Parhiala M, Ukkonen M, Sand J, Laukkarinen J. Osteoporosis and sarcopenia are common and insufficiently diagnosed among chronic pancreatitis patients. *BMC Gastroenterol.* 2023;23(1):124. doi: 10.1186/s12876-023-02756-w.
22. Former P, Sheu A. Bone health in patients with type 2 diabetes. *J Endocr Soc.* 2024;8(7):bvae112. doi: 10.1210/jeandro/bvae112.
23. Diéguez-Castillo C, Jiménez-Luna C, Prados J, Martín-Ruiz JL, Caba O. State of the art in exocrine pancreatic insufficiency. *Medicina (Kaunas).* 2020;56(10):523. doi: 10.3390/medicina56100523.
24. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J.* 2023;44(39):4043-140. doi: 10.1093/eurheartj/ehad192.
25. Lewis DM. A systematic review of exocrine pancreatic insufficiency prevalence and treatment in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2023;25(9):659-72. doi: 10.1089/dia.2023.0157.
26. Zhang J, Hou J, Liu D, Lv Y, Zhang C, Su X, et al. The prevalence and characteristics of exocrine pancreatic insufficiency in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Int J Endocrinol.* 2022;2022:7764963. doi: 10.1155/2022/7764963.
27. Dozio N, Indirli R, Giamporcaro GM, Frosio L, Mandelli A, Laurenzi A, et al. Impaired exocrine pancreatic function in different stages of type 1 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2021;9(1):e001158. doi: 10.1136/bmj-drc-2019-001158.
28. Ode KL, Imai Y, Norris AW. Approach to the patient with pancreatogenic diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2025:dga623. doi: 10.1210/clinem/dga623.
29. Terzin V, Várkonyi T, Szabolcs A, Lengyel C, Takács T, Zsóri G, et al. Prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in type 2 diabetes mellitus with poor glycemic control. *Pancreatol.* 2014;14(5):356-60. doi: 10.1016/j.pan.2014.07.004.
30. Rathmann W, Haastert B, Oscarsson J, Berglind N, Lindkvist B, Wareham NJ. Association of faecal elastase 1 with non-fasting triglycerides in type 2 diabetes. *Pancreatol.* 2016;16(4):563-9. doi: 10.1016/j.pan.2016.03.015.
31. Kuzsotz V, Pogorelova M. Recognizing exocrine pancreatic insufficiency in patients with diabetes: A case study. *Am J Case Rep.* 2025;26:e948283. doi: 10.12659/AJCR.948283.
32. Engürülü SF, Özdemir N, Güney SC, Erdal S, Taneli F, Kasap E, et al. Evaluation of the frequency of exocrine pancreatic insufficiency in patients with diabetes mellitus. *Endocrine Abstracts (ECE 2023).* 2023;90:P644. doi: 10.1530/endoabs.90.P644.
33. Kunovský L, Ditě P, Jabandžiev P, Eid M, Poredská K, Vaculová J, et al. Causes of exocrine pancreatic insufficiency other than chronic pancreatitis. *J Clin Med.* 2021;10(24):5779. doi: 10.3390/jcm10245779.
34. Jalal M, Rosendahl J, Campbell JA, Vinayagam R, Al-Mukhtar A, Hopper AD. Identification of "Digital Sarcopenia" can aid the detection of pancreatic exocrine insufficiency and malnutrition assessment in patients with suspected pancreatic pathology. *Dig Dis.* 2022;40(3):335-44. doi: 10.1159/000517554.
35. Dams OC, Vijver MAT, van Veldhuisen CL, Verdonk RC, Besselink MG, van Veldhuisen DJ. Heart failure and pancreas exocrine insufficiency: pathophysiological mechanisms and clinical point of view. *J Clin Med.* 2022;11(14):4128. doi: 10.3390/jcm11144128.
36. Löhr JM, Panic N, Vujanovic M, Verbeke CS. The ageing pancreas: a systematic review of the evidence and analysis of the consequences. *J Intern Med.* 2018;283(5):446-60. doi: 10.1111/joim.12745.
37. Capurso G, Traini M, Piciocchi M, Signoretti M, Arcidiacono PG. Exocrine pancreatic insufficiency: Prevalence, diagnosis, and management. *Clin Exp Gastroenterol.* 2019;12:129-39. doi: 10.2147/CEG.S168266.
38. Guo H, Guo Q, Li Z, Wang Z. Association between different GLP-1 receptor agonists and acute pancreatitis: Case series and real-world pharmacovigilance analysis. *Front Pharmacol.* 2024;15:1461398. doi: 10.3389/fphar.2024.1461398.
39. Yang F, Dong Y, Li B, Ning B, Zhao Q. Pancreatic safety of DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: A protocol for systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(17):e29154. doi: 10.1097/MD.00000000000029154.
40. Nabrdalik K, Hendel M, Irlík K, Kwiedacz H, Łoniewski I, Bucci T, et al. Gastrointestinal adverse events of metformin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis with meta-regression of observational studies. *BMC Endocr Disord.* 2024;24(1):206. doi: 10.1186/s12902-024-01727-w.
41. Johnson CD, Williamson N, Jansen-van Solingen G, Ar buckle R, Johnson C, Simpson S, et al. Psychometric evaluation of a patient-reported outcome measure in pancreatic exocrine insufficiency (PEI). *Pancreatol.* 2019;19(1):182-90. doi: 10.1016/j.pan.2018.11.013.
42. Ministry of Health of Ukraine. Unified clinical protocol for primary and specialized medical care for chronic pancreatitis [Internet]. 2023. Order No. 145; 2023 Jan 25. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/07/1204_05072023_ukp-md.pdf.
43. Kadaj-Lipka R, Monica M, Stożek-Tutro A, Ryś P, Rydzewska G. Pancreatic enzyme replacement therapy in pancreatic exocrine insufficiency-real-world's dosing and effectiveness: A systematic review. *Dig Dis Sci.* 2025;70(7):2270-84. doi: 10.1007/s10620-025-09011-0.

Стаття надійшла до редакції 08.01.2026. – Дата першого рішення 14.01.2026. – Стаття подана до друку 20.02.2026

РЕДАКЦІЙНИЙ ПРОЦЕС

За науковий зміст рукопису відповідають автори. Журнал залишає за собою право запросити будь-які матеріали, на підставі яких була підготовлена стаття.

Всі рукописи, що надійшли до журналу «Сімейна медицина. Європейські практики» проходять перевірку:

- на плагіат;
- на відповідність загальній стандартній структурі наукових статей та вимогам щодо оформлення наукових публікацій;
- на точність цитування виданих джерел.

Журнал «Сімейна медицина. Європейські практики» застосовує наступні критерії відбору рукописів:

- новизна наданих матеріалів;
- актуальне клінічне значення;
- переконливість підтвердження висновків.

Головний редактор оцінює наукове значення та визначає терміни публікації статей.

Отримані рукописи протягом кількох днів підлягають експертизі для оцінки актуальності та важливості наукового матеріалу, чіткості викладення і релевантності для аудиторії журналу. Автори отримують повідомлення про отримання рукопису електронною поштою.

У тих випадках, коли необхідні окремі зміни, у повідомленні автору пропонується доопрацювати рукопис.

Всі рукописи розглядаються як конфіденційні документи і редактори не розкривають інформацію третім особам.

Всі рукописи рецензуються. Остаточне рішення про прийняття або відхилення статті ухвалює головний редактор або інші редактори, затверджені головним редактором. Редакція інформує автора про ухвалене рішення.

Виправлений авторами та перероблений варіант рукопису, погоджений з рецензентами, вважається остаточним і підписується рецензентами та авторами «до друку», після чого зміни тексту, малюнків або таблиць не дозволяються.

Процес розгляду рукопису від подання до рішення про публікацію може тривати до 3 місяців (включно з рецензуванням).

Прийнятому до друку рукопису додається цифровий ідентифікатор (Digital Objective Identifier, DOI). Редакція здійснює цифрову обробку матеріалів (конверсія у PDF, XML тощо).

РЕЦЕНЗУВАННЯ

Всі статті, що надійшли до журналу, підлягають обов'язковому рецензуванню, яке виконується за принципом «подвійного сліпого», коли особи рецензентів і авторів не розкриваються (double-blind peer review).

Автори можуть пропонувати кандидатури незалежних рецензентів для оцінки свого рукопису, а також просити виключити із списку рецензентів не більше двох вчених або/чи наукових установ. Редколегія з розумінням ставиться до таких бажань, проте рішення залишає за собою. Рукописи направляються на рецензію не менш як двом зовнішнім експертам відповідної галузі.

У своїй роботі рецензенти, редактор і редакційна колегія керуються принципами конфіденційності. Рецензенти не розкривають свою особу авторам або іншим колегам при проведенні рецензування. Журнал

категорично не схвалює спроб авторів ідентифікувати рецензентів і впливати на них.

Рецензенти повинні зберігати позитивне та неупереджене, але критичне ставлення до оцінки рукописів. Некодективні та образливі вислови не допускаються. Наскільки це можливо, негативний звіт повинен пояснити авторам недоліки їхнього рукопису, щоб вони могли зрозуміти причини рішення про переробку або відмову від публікації.

У випадку позитивного результату рецензування, рукопис направляється у редакцію для подальшої обробки та публікації. У випадку необхідності переробки рукопису автору направляється рецензія разом із усіма зауваженнями та побажаннями рецензентів. Перероблений варіант рукопису відправляється на повторне рецензування. У випадку негативного результату рецензування автору направляється рецензія з поясненням причин відмови. Рукопис автору не повертається.

Професійна підготовка лікарів в Україні в умовах сьогодення

Ю. Г. Антипкін¹, В. В. Камінський², О. В. Єременко³, О. К. Толстанов², Р. В. Марушко¹, А. О. Татарчук¹, Н. В. Молочек⁴, Р. О. Мневець⁴, Є. Д. Цибаровський⁴

¹ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ

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

³Національне агентство із забезпечення якості вищої освіти, м. Київ

⁴ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, м. Київ

Проблема якості медичної освіти в Україні набуває загальнонаціонального значення. В умовах пандемії COVID-19, повномасштабної війни та стрімкого розвитку штучного інтелекту виникає потреба в адаптації підходів до викладання в медичних університетах до викликів сьогодення з урахуванням поточного стану професійної підготовки лікарів. **Мета дослідження:** аналіз оцінки сучасного стану якості вищої медичної освіти здобувачами освіти, лікарями-інтернами й молодими лікарями.

Матеріали та методи. Проведено двоетапне анкетування із застосуванням онлайн-опитувальника у 2023 р. (300 осіб, серед них студенти та лікарі-інтерни) та у 2025 р. (450 осіб: студенти, лікарі-інтерни та молоді лікарі зі стажем клінічної роботи до 5 років). Респонденти представляли провідні заклади вищої медичної освіти (ЗВМО) України та оцінювали своє бачення поточного стану вищої медичної освіти за 10-бальною шкалою за такими критеріями: кадровий потенціал, матеріально-технічна база, методологічне забезпечення, залучення інноваційних технологій, міжнародна співпраця, рівень імплементації сучасних клінічних настанов і стандартів (протоколів) надання медичної допомоги в освітній процес.

Результати. Порівняння даних за 2023 та 2025 рр. виявило статистично значуще зростання оцінок за впровадження інноваційних технологій в освітній процес ЗВМО та розвиток міжнародної співпраці, що свідчить про успішну цифровізацію навчання й адаптацію програм академічної мобільності за останні роки. Водночас відзначено достовірне зниження балів за показниками кадрового та методологічного забезпечення, а також рівня матеріально-технічної бази. Найбільш значущий розрив виявлено в оцінці імплементації клінічних настанов і стандартів у навчальний процес із боку різних груп респондентів (від $5,12 \pm 0,17$ бала серед студентів до $2,10 \pm 0,12$ бала серед молодих лікарів), що підкреслює недостатній рівень сформованості навичок розуміння клінічних і юридичних вимог реальної клінічної практики на етапі додипломної освіти.

Висновки. На підставі опитування студентів, лікарів-інтернів та молодих лікарів встановлено позитивну динаміку розвитку інноваційних технологій і міжнародної співпраці в ЗВМО, а також статистично значуще зниження оцінок кадрового, методичного та матеріального забезпечення. Особливу увагу привертає низький рівень практичного використання клінічних настанов і стандартів медичної допомоги, на який вказують лікарі-інтерни та молоді лікарі, які, на відміну від студентів, залучені до практичної медицини. Обґрунтовано необхідність модернізації освітніх програм шляхом розвитку вибіркових дисциплін і вивчення галузевих нормативних документів, починаючи зі студентських років.

Ключові слова: медицина освіти, клінічна настанова, стандарт медичної допомоги, доказова медицина, цифрові технології, професійна підготовка лікарів, безперервний професійний розвиток, менеджмент вищої освіти, менеджмент наукового пошуку.

Professional training of doctors in Ukraine in today's conditions

Yu. G. Antipkin, V. V. Kaminskyi, O. V. Yeremenko, O. K. Tolstanov, R. V. Marushko, A. O. Tatarchuk, N. V. Molochek, R. O. Mnevets, Ye. D. Tsybarovskiy

The issue of the quality of medical education in Ukraine has acquired nationwide significance. In the context of the COVID-19 pandemic, the full-scale war, and the rapid development of artificial intelligence, there is a growing need to adapt teaching approaches in medical universities to contemporary challenges, taking into account the current state of physicians' professional training.

The objective: to analyze perceptions of the current quality of higher medical education by students, interns, and young physicians.

Materials and methods. A two-stage survey using an online questionnaire was conducted in 2023 (300 participants, including students and interns) and in 2025 (450 participants, including students, interns, and young physicians with up to 5 years of clinical experience). The respondents represented leading medical higher education institutions (MHEI) in Ukraine and assessed their perception of the current state of higher medical education using a 10-point scale according to the following criteria: human resources capacity, material and technical base, methodological support, integration of innovative technologies, international cooperation, and the level of implementation of modern clinical guidelines and standards (protocols) of medical care in the educational process.

Results. Comparison of data from 2023 and 2025 revealed a statistically significant increase in scores related to the integration of innovative technologies into the educational process of MHEI and the development of international cooperation, indicating successful digitalization of education and adaptation of academic mobility programs in recent years. At the same time, a significant decrease in scores was observed for human resources and methodological support, as well as for the level of material

and technical infrastructure. The most pronounced gap was identified in the assessment of the implementation of clinical guidelines and standards in the educational process among different respondent groups (from 5.12 ± 0.17 points among students to 2.10 ± 0.12 points among young physicians), highlighting insufficient development of skills related to understanding clinical and legal requirements of real clinical practice at the undergraduate education stage.

Conclusions. Based on the survey of students, interns, and young physicians, a positive trend was identified in the development of innovative technologies and international cooperation in MHEI, along with a statistically significant decline in assessments of human, methodological, and material resources. Particular attention is drawn to the low level of practical use of clinical guidelines and standards of medical care reported by interns and young physicians who, unlike students, are engaged in practical medicine. The need to modernize educational programs by expanding elective courses and studying sector-specific regulatory documents from the undergraduate level is substantiated.

Keywords: *medical education, clinical guideline, standard of medical care, evidence-based medicine, digital technologies, professional training of physicians, continuing professional development, higher education management, research management.*

Питання якості медичної освіти в Україні є багатогранним і належить до загальнонаціонально значущих проблем. Так, розпорядженням Кабінету Міністрів України від 27 лютого 2019 р. № 95-р схвалено Стратегію розвитку медичної освіти в Україні. У цьому документі зроблено акцент на тому, що медична освіта має базуватися на новітніх досягненнях медичної науки, а українська медична наука повинна розвиватися як частина світової. Стратегія підкреслює пріоритет використання найкращих здобутків світової медицини, а вітчизняні досягнення мають бути конкурентоздатними та визнаними світовою медичною академічною спільнотою [1].

Проте реалії наступних років зіштовхнули українську систему вищої освіти з викликами пандемії COVID-19 і тимчасовим переходом на дистанційний формат навчання, а згодом – з умовами повномасштабної війни. На цей період також припав безпрецедентний темп розвитку штучного інтелекту (ШІ) та інших цифрових технологій [2, 3], що в сукупності створило умови співіснування технологічного прогресу зі зменшенням організаційних можливостей класичної академічної освіти, особливо в контексті клінічно орієнтованого навчання.

Ці тектонічні зрушення потребують оптимізації підходів до викладання у вітчизняних медичних університетах, чому може сприяти вдосконалення та розроблення сучасних освітніх програм, а також підвищення педагогічної майстерності викладачів [4].

На важливості реформування навчальних програм з акцентом на міжпрофесійній освіті, опануванні сучасних даних доказової медицини та цифровій грамотності наголошують і закордонні дослідники, в освітніх системах яких відсутні додаткові бар'єри медичної освіти, з якими з 2022 р. стикається українська спільнота. Так, у дослідженні M. Bashirynejad et al. (2025) автори дійшли висновку, що саме професійна спільнота, яка володіє навичками співпраці людини та ШІ й має міждисциплінарний досвід, відіграє вирішальну роль у майбутньому наданні медичної допомоги [2].

Отже, модернізація традиційної освіти та впровадження сучасних технологій є важливими кроками в умовах воєнної агресії [5]. З огляду на виклики сьогодення актуалізується застосування інноваційних педагогічних стратегій: проблемно-орієнтованого, симуляційного, міжпрофесійного навчання, а також кейс-методу, фліп-класу, гейміфікації та цифрового супроводу навчання, оскільки ці методи сприяють відпрацюванню алгоритмів клінічного ухвалення пацієнтоорієнтованих рішень.

Особливу увагу привертає кейс-метод, що дає змогу моделювати клінічні ситуації та здійснювати їх бага-

топлановий аналіз, а також метод фліп-класу, за якого теоретичний матеріал опановується самостійно, тоді як аудиторні заняття орієнтовані на дискусії, симуляції та аудиторні практичні навички [6].

Водночас самостійна підготовка здобувачів освіти за допомогою підручників створює розрив між актуальними даними доказової медицини та інформаційним полем студентів під час навчання, оскільки підручники не оновлюються так швидко, як публікуються нові наукові дані в умовах стрімкого наукового прогресу в медицині. Дослідники констатують, що підтримання актуальності медичних навчальних матеріалів у підручниках є ускладненим, адже їх неможливо регулярно переглядати навіть в умовах економного добробуту західних країн. Відомо, що в середньому минає близько 17 років, перш ніж лише 14% опублікованих наукових доказів починають реально використовуватися в медичній практиці [7].

У зв'язку з цим сучасні освітні програми дедалі більше інтегрують електронні джерела та сервіси, які оновлюються частіше порівняно з традиційними підручниками [8–10]. Такий наскрізний підхід до навчання, за якого одночасно використовуються декілька ресурсів, є важливим для покращення академічних досягнень [11].

У цьому контексті клінічні настанови та стандарти (протоколи) надання медичної допомоги мають розглядатися як ключовий інструмент доказової медицини, використання якого є надзвичайно важливим в освітній практиці. Ці гайдлайни поєднують сучасні наукові дані та забезпечують юридичний захист лікаря, який керується ними під час надання медичної допомоги.

В Україні процес створення та впровадження стандартів медичної й реабілітаційної допомоги на засадах доказової медицини регламентовано наказом Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 р. № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України» [12]. При цьому їх ефективне впровадження потребує системної інтеграції в процес професійної підготовки лікарів на всіх етапах – як у межах безперервного професійного розвитку (БПР), так і на етапі додипломної освіти.

З метою підвищення якості вищої медичної освіти в Україні Стратегія розвитку медичної освіти передбачає розроблення закладами вищої медичної освіти (ЗВМО) (факультетами) нових освітніх програм і навчальних планів з урахуванням оновлених стандартів вищої та фахової передвищої освіти, а також міжнародного досвіду [1]. Водночас залишається відкритим питання,

наскільки повно та всебічно ці положення вдалося реалізувати ЗВМО в умовах викликів останніх років.

Метою дослідження є аналіз оцінки сучасного стану якості вищої медичної освіти здобувачами освіти, лікарями-інтернами та молодими лікарями.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для реалізації мети дослідження було проведено двоетапний соціологічний моніторинг із використанням онлайн-опитувальника (у 2023 та 2025 рр.).

На I етапі (2023 р.) залучено 300 респондентів, зокрема 150 студентів 5–6 курсів ЗВМО та 150 лікарів-інтернів.

На II етапі (2025 р.) у дослідженні взяли участь 450 опитуваних, зокрема 150 студентів 5–6 курсів ЗВМО, 150 лікарів-інтернів та 150 молодих лікарів зі стажем роботи до 5 років.

Респондентами були здобувачі освіти та випускники провідних ЗВМО України: Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, Запорізької медичної академії післядипломної освіти МОЗ України, Івано-Франківського національного медичного університету, Київського національного університету імені Тараса Шевченка, Луганського державного медичного університету, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Одеського національного медичного університету, Ужгородського національного університету, Харківського національного медичного університету.

Учасникам дослідження було запропоновано оцінити якість свого поточного навчання (для лікарів-інтернів і молодих лікарів – попереднього навчання) за 10-бальною шкалою (де 10 – найвища оцінка) за такими блоками:

- якість кадрового потенціалу, що забезпечує навчальний процес;
- матеріально-технічна база навчального закладу;
- методологічне забезпечення освітнього процесу;
- використання інноваційних технологій в освітньому процесі;
- міжнародна співпраця, залучення міжнародних практик та досвіду в освітній процес;
- рівень імплементації сучасних клінічних настанов і стандартів (протоколів) надання медичної допомоги в освітній процес.

До кожної оцінки респонденти мали змогу додати власні коментарі та міркування. Аналіз коментарів не

представлено в цій роботі, проте він виявився корисним для формування подальших напрямів дослідження якості освіти й розроблення раціональної стратегії менеджменту послідовної взаємодії додипломної освіти, БПР та реальної клінічної практики.

Статистична обробка даних включала розрахунок середнього арифметичного (M), стандартної помилки середнього (SE) та визначення достовірності відмінностей за t-критерієм Стьюдента (p). Відмінності вважалися статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На I етапі дослідження (табл. 1) у 2023 р. відмічено більш позитивне сприйняття освітнього процесу студентами порівняно з лікарями-інтернами. Так, студенти значно вище оцінювали методологічне забезпечення, що свідчить про їхню задоволеність теоретичною підготовкою до моменту виходу в реальну клінічну практику. Найбільш критичний розрив спостерігався в оцінці рівня імплементації клінічних настанов в освітній процес, де бали, надані студентами, суттєво перевищували оцінки лікарів-інтернів, які вже розпочали роботу в умовах реальної клінічної практики й усвідомили важливість дій відповідно до чинних нормативних документів.

Показники оцінки рівня впровадження інноваційних технологій та міжнародної співпраці на той час залишалися низькими в обох групах.

У 2025 р. (табл. 2) у межах дослідження також було сформовано групу молодих лікарів із клінічним стажем до 5 років. Спостерігалось послідовне й статистично достовірне зниження балів від студентів до молодих лікарів за такими ключовими параметрами, як кадрове забезпечення та методологічне забезпечення.

Особливу увагу привертає нижча оцінка рівня імплементації клінічних настанов: від 5,12 бала у студентів до 2,10 бала серед молодих лікарів. Характерно, що саме студенти, професійний досвід яких обмежений переважно симуляційними центрами та лекційними аудиторіями, оцінили цей показник вищими балами. Це може свідчити про певну неузгодженість між змістом освітніх програм у ЗВМО та реальними потребами клінічної практики.

Під час порівняння результатів опитувань, проведених у 2023 та 2025 рр. (табл. 3), виявлено покращення оцінок щодо залучення інноваційних технологій до навчального процесу навіть в умовах війни, що, ймовірно, стало наслідком активної інтеграції технологій III та цифрових платформ в освітній процес.

Таблиця 1

Порівняння оцінок якості освіти студентами та лікарями-інтернами (2023 р., M ± SE), бали

Параметри оцінки	Студенти (n = 150)	Лікарі-інтерни (n = 150)	Достовірність (p)
Кадрове забезпечення	7,10 ± 0,14	6,48 ± 0,18	< 0,01
Матеріально-технічна база	6,90 ± 0,16	7,14 ± 0,15	> 0,05
Методологічне забезпечення	8,07 ± 0,12	6,50 ± 0,13	< 0,001
Інноваційні технології	5,44 ± 0,19	4,98 ± 0,21	> 0,05
Міжнародна співпраця і залучення досвіду	4,92 ± 0,23	4,56 ± 0,25	> 0,05
Імплементація клінічних настанов і стандартів в освітній процес	5,80 ± 0,20	4,15 ± 0,21	< 0,001

Таблиця 2

Порівняння оцінок якості освіти студентами, лікарями-інтернами та молодими лікарями (2025 р., M ± SE), бали

Параметри оцінки	Студенти (n = 150)	Лікарі-інтерни (n = 150)	Молоді лікарі (n = 150)	P ₁₋₂	P ₂₋₃
Кадрове забезпечення	5,82 ± 0,15	5,10 ± 0,18	4,45 ± 0,22	< 0,01	< 0,05
Матеріально-технічна база	4,75 ± 0,19	4,20 ± 0,21	3,80 ± 0,25	> 0,05	> 0,05
Методологічне забезпечення	5,82 ± 0,16	4,80 ± 0,19	4,25 ± 0,22	< 0,001	> 0,05
Інноваційні технології	8,15 ± 0,12	7,90 ± 0,14	7,55 ± 0,16	> 0,05	> 0,05
Міжнародна співпраця і залучення досвіду	7,40 ± 0,16	7,15 ± 0,18	6,80 ± 0,20	> 0,05	> 0,05
Імплементация клінічних настанов і стандартів в освітній процес	5,12 ± 0,17	3,25 ± 0,15	2,10 ± 0,12	< 0,001	< 0,001

Таблиця 3

Динаміка найбільш виражених показників якості освіти у 2023 та 2025 рр. (M ± SE) серед студентів і лікарів-інтернів, бали

Параметри оцінки	Група	2023 р.	2025 р.	Зміна (Δ)	Достовірність (p)
Кадрове забезпечення	Студенти	7,10 ± 0,14	5,82 ± 0,15	-1,28	< 0,001
	Лікарі-інтерни	6,48 ± 0,18	5,10 ± 0,18	-1,38	< 0,001
Матеріально-технічна база	Студенти	6,90 ± 0,16	4,75 ± 0,19	-2,15	< 0,001
	Лікарі-інтерни	7,14 ± 0,15	4,20 ± 0,21	-2,94	< 0,001
Методологічне забезпечення	Студенти	8,07 ± 0,12	5,82 ± 0,16	-2,25	< 0,001
	Лікарі-інтерни	6,50 ± 0,13	4,80 ± 0,19	-1,7	< 0,001
Інноваційні технології	Студенти	5,44 ± 0,19	8,15 ± 0,12	+2,71	< 0,001
	Лікарі-інтерни	4,98 ± 0,21	7,90 ± 0,14	+2,92	< 0,001
Міжнародна співпраця	Студенти	4,92 ± 0,23	7,40 ± 0,16	+2,48	< 0,001
	Лікарі-інтерни	4,56 ± 0,25	7,15 ± 0,18	+2,59	< 0,001
Імплементация клінічних настанов	Студенти	5,80 ± 0,20	5,12 ± 0,17	-0,68	< 0,01
	Лікарі-інтерни	4,15 ± 0,21	3,25 ± 0,15	-0,9	< 0,001

Позитивна динаміка також відзначалася в оцінці рівня міжнародної співпраці, що може бути результатом успішної адаптації програм академічної мобільності до умов воєнного стану протягом останніх років.

Проте аналіз анкет засвідчив статистично достовірне зниження оцінок кадрового забезпечення порівняно з результатами опитування 2023 р., що може бути пов'язано з відтоком кваліфікованих викладачів і лікарів за кордон.

Зниження балів за методологічне забезпечення серед опитаних відображає економічні труднощі під час воєнного стану, внаслідок яких оновлення навчальної бази не встигає за сучасними вимогами. Зниження показників матеріально-технічної бази також є логічним наслідком фізичного зношення ресурсів і обмеженого фінансування галузі.

Особливої уваги заслуговує тенденція до зниження балів за імплементацию клінічних настанов і стандартів в освітній процес, що вже у 2023 р. характеризувалося критично низкими показниками. Це може свідчити про те, що чинний формат університетської освіти не забезпечує достатнього формування навичок роботи з клінічними настановами та стандартами, а також не дає повного розуміння клінічних і юридичних вимог практичної охорони здоров'я.

Світова система охорони здоров'я в умовах сьогодення перебуває в стані стрімкого оновлення наукових знань, розвитку нових інформаційних технологій та необхідності уніфікації клінічних рішень [13]. Водно-

час гострою проблемою залишається змістовне наповнення освіти, темпи її адаптації до наукового прогресу в медицині, а також впровадження нових освітніх стратегій та оцінка їх ефективності у викладанні на засадах доказової медицини [14].

Дослідження підтверджують, що використання клінічних настанов як освітнього ресурсу сприяє стандартизації знань лікарів [15], що, своєю чергою, може забезпечити формування стійких зв'язків між академічною освітою та практичною охороною здоров'я шляхом створення цілісних освітніх екосистем. Крім того, викладання положень клінічних рекомендацій і настанов асоціюється з підвищенням якості надання медичної допомоги, покращенням економічної ефективності лікування та зниженням рівня смертності серед пацієнтів [16].

Встановлено, що, попри наявність нормативно-правової бази, процес інтеграції клінічних настанов у професійну підготовку майбутніх лікарів стикається з низкою викликів – від консервативності освітніх програм на рівні додипломної освіти до ускладненого розуміння методології розроблення та алгоритмів використання цих документів у практикуючих фахівців, зокрема в межах БПР.

Отримані результати узгоджуються з даними аналізу медичної освіти в розвинених країнах. Так, за результатами опитування лікарів терапевтичного, педіатричного та хірургічного напрямів в Університеті Флориди (США) було встановлено, що лікарі-ординатори мали нижчий

(порівняно з досвідченими лікарями) рівень розуміння процесу розроблення клінічних рекомендацій і навичок їх практичного використання. Водночас досвідчені клініцисти повідомляли, що обмеження в часі є суттєвою перешкодою для застосування практичних рекомендацій, що підтверджує важливість формування навичок використання нормативних документів у клінічній практиці ще на етапі студентської підготовки [17].

Оскільки процес підготовки наукових публікацій і розроблення настанов є досить складним, ефективність навчання зростає за умови теоретичного обґрунтування даних, отриманих у межах доказової медицини, безпосередньо під час освітнього процесу [18]. Саме тому вважається, що просте ознайомлення з текстом настанов не є ефективною стратегією для впровадження сучасних даних у клінічну практику [7].

Van Loon et al. пропонують підхід, відповідно до якого викладачі мають бути залучені до навчальних інновацій, оскільки сам по собі розвиток освітньої системи не гарантує підвищення якості навчальних програм [19].

Важливою є синергія між освітнім процесом університету, післядипломною освітою на рівні інтернатури та програмами БПР. Цьому може сприяти вдосконалення наявних підходів до менеджменту вищої освіти, зокрема в аспекті гнучкого управління індивідуальними освітніми траєкторіями.

В умовах тривалої військової агресії викладачі також мають приділяти увагу психологічному стану здобувачів освіти з урахуванням наявного стресу під час воєнного часу та наслідків постковідного періоду [20, 21]. Особливого значення це набуває для релокованих ЗВМО та академічних груп, в яких навчаються внутрішньо переміщені особи, родичі військовослужбовців і студенти, які безпосередньо постраждали внаслідок бойових дій.

Перспективним також є розвиток інституту вибіркових дисциплін, у робочі програми яких доцільно інтегрувати аналіз чинних стандартів медичної допомоги та уніфікованих клінічних протоколів за нозологіями, що вивчаються на практичних заняттях.

ВИСНОВКИ

Аналіз динаміки оцінки якості медичної освіти у 2023 та 2025 рр. виявив статистично достовірне зростання показників використання інноваційних технологій та міжнародної співпраці, що пов'язано з активним впровадженням ІІІ, цифрових платформ та адаптацією програм академічної мобільності.

Водночас встановлено значуще зниження оцінок кадрового потенціалу, методологічного забезпечення та матеріальної бази, наданих здобувачами освіти й лікарями-інтернами, що безпосередньо пов'язано з відтоком фахівців та економічними труднощами в умовах воєнного стану.

Особливо актуальною проблемою залишається суттєвий розрив між теоретичною підготовкою та реальною клінічною практикою в аспекті імплементації клінічних настанов, де найнижчі бали зафіксовано серед лікарів-інтернів і молодих лікарів порівняно зі студентами.

Чинний формат університетської медичної освіти потребує формування навичок роботи з нормативними документами з метою подолання бар'єрів для випускників у розумінні клінічних і юридичних вимог сучасної медицини. Для подолання цих викликів необхідним є вдосконалення системи менеджменту взаємодії вищої медичної освіти й клінічної практики на етапі інтеграції клінічних стандартів у навчальний процес шляхом розвитку вибіркових дисциплін і поєднання університетської освіти з програмами БПР.

Відомості про авторів

Антипкін Юрій Геннадійович – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ. E-mail: ipag@ukr.net

ORCID: 0000-0002-8018-4393

Камінський В'ячеслав Володимирович – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. E-mail: kagir@ukr.net

ORCID: 0000-0002-5369-5817

Єременко Олена Володимирівна – Національне агентство із забезпечення якості вищої освіти, м. Київ. E-mail: oyeremenko@naqa.gov.ua

ORCID: 0000-0003-1331-1011

Толстанов Олександр Костянтинович – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. E-mail: o.tolstanov@nuozu.edu.ua

ORCID: 0000-0002-7459-8629

Марушко Ростислав Володимирович – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ. E-mail: rostyslavmarushko@gmail.com

ORCID: 0000-0001-7855-1679

Татарчук Андрій Олександрович – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ. E-mail: and.tatarchuk@gmail.com

ORCID: 0009-0005-4823-7618

Молочек Наталія Володимирівна – ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, м. Київ. E-mail: nataliia.molochek@knu.ua

ORCID: 0000-0001-6790-5099

Мневець Руслан Олександрович – ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, м. Київ. E-mail: mnevets.r@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9614-5762

Цибаровський Єгор Дмитрович – ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, м. Київ. E-mail: tsybarovsky.75@gmail.com

ORCID: 0009-0005-6355-227X

Information about the authors

Antipkin Yury G. – SI “Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMS of Ukraine”, Kyiv. *E-mail: ipag@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-8018-4393

Kaminskyi Viacheslav V. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: kagir@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-5369-5817

Yeremenko Olena V. – National Agency for Higher Education Quality Assurance, Kyiv. *E-mail: oyeremenko@naqa.gov.ua*
ORCID: 0000-0003-1331-1011

Tolstanov Oleksandr K. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: o.tolstanov@nuozu.edu.ua*
ORCID: 0000-0002-7459-8629

Marushko Rostyslav V. – SI “Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMS of Ukraine”, Kyiv. *E-mail: rostyslavmarushko@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-7855-1679

Tatarchuk Andrii O. – SI “Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMS of Ukraine”, Kyiv. *E-mail: and.tatarchuk@gmail.com*
ORCID: 0009-0005-4823-7618

Molochek Nataliia V. – ESC “Institute of Biology and Medicine” of Taras Shevchenko National University of Kyiv. *E-mail: nataliia.molochek@knu.ua*
ORCID: 0000-0001-6790-5099

Mnevets Ruslan O. – ESC “Institute of Biology and Medicine” of Taras Shevchenko National University of Kyiv. *E-mail: mnevets.r@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-9614-5762

Tsybarovskyi Yehor D. – ESC “Institute of Biology and Medicine” of Taras Shevchenko National University of Kyiv. *E-mail: tsybarovskyi.75@gmail.com*
ORCID: 0009-0005-6355-227X

ПОСИЛАННЯ

1. Cabinet of Ministers of Ukraine. On approval of the Strategy for the development of medical education in Ukraine [Internet]. 2019. Order № 95-p; 2019 Feb 27. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/95-2019-p>.
2. Bashirynejad M, Soleymani F, Nikfar S, Zackery A, Kebriaeezadeh A, Majdzadeh R, et al. Trends analysis and future study of medical and pharmacy education: A scoping review. *BMC Med Educ.* 2025;25(1):1527. doi: 10.1186/s12909-025-08037-2.
3. Li B, Wu G, Shi L, Wang F, Yang Z. Innovative strategies for reconstructing medical education through technology: a literature review. *Front Psychol.* 2025;16:1609589. doi: 10.3389/fpsyg.2025.1609589.
4. Gladchuk IZ, Ancheva IA. Strategy for the development of modern higher medical education. *Ukr J Health Woman.* 2022;160(3):55-9. doi: 10.15574/HW.2022.160.55.
5. Korylchuk NI, Ruda OY, Borovyk IO. Higher medical education of Ukraine in 2023: Responses to modern challenges [Internet]. *Acad Visions.* 2023;(17). Available from: <https://www.academy-vision.org/index.php/av/article/view/195>.
6. Stynska W, Klishch IP, Kravets NS. Innovative pedagogical strategies in the training of medical and pharmaceutical personnel in Ukraine. *Med Educ.* 2025;(2):35-41. doi: 10.11603/m.2414-5998.2025.2.15484.
7. Beauchemin M, Cohn E, Shelton RC. Implementation of clinical practice guidelines in the health care setting: A concept analysis. *ANS Adv Nurs Sci.* 2019;42(4):307-24. doi: 10.1097/ANS.000000000000263.
8. Ogundiya O, Rahman TJ, Valnarov-Boulter I, Young TM. Looking back on digital medical education over the last 25 years and looking to the future: Narrative review. *J Med Internet Res.* 2024;26:e60312. doi: 10.2196/60312.
9. Jeffery R, Navarro T, Lokker C, Haynes RB, Wilczynski NL, Farjou G. How current are leading evidence-based medical textbooks? An analytic survey of four online textbooks. *J Med Internet Res.* 2012;14(6):e175. doi: 10.2196/jmir.2105.
10. Tez M, Yildiz B. How reliable are medical textbooks? *J Grad Med Educ.* 2017;9(4):550. doi: 10.4300/JGME-D-17-00209.1.
11. Al Shmanee M, Issa M, Alkholy H, Alnaqbi A, Awadallah A, Hassan H, et al. Medical students' preferences of study resources: Physical vs digital resources. *Cureus.* 2024;16(3):e56196. doi: 10.7759/cureus.56196.
12. Ministry of Health of Ukraine. On the creation and implementation of medical and technological documents for the standardization of medical care in the system of the Ministry of Health of Ukraine [Internet]. 2012. Order No. 751; 2012 Sep 28. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z2001-12>.
13. Dimassi Z, Chaiban L, Zgheib NK, Sabra R. Re-conceptualizing medical education in the post-COVID era. *Med Teach.* 2024;46(8):1084-91. doi: 10.1080/0142159X.2023.2290463.
14. Howard B, Diug B, Ilic D. Methods of teaching evidence-based practice: a systematic review. *BMC Med Educ.* 2022;22(1):742. doi: 10.1186/s12909-022-03812-x.
15. Kork AA, Martinen M, Laihonon H, Ruusuvoori J, Ahonen JE, Kankaanpää E. Implementing clinical practice guidelines into action: a qualitative study of managing knowledge translation in primary care organisations. *Health Res Policy Syst.* 2025;23(1):130. doi: 10.1186/s12961-025-01402-z.
16. Akl EA, Mustafa R, Wilson MC, Symons A, Moheet A, Rosenthal T, et al. Curricula for teaching the content of clinical practice guidelines to family medicine and internal medicine residents in the US: A survey study. *Implement Sci.* 2009;(4):59. doi: 10.1186/1748-5908-4-59.
17. Qumsey A, Goddard A, Qumsey A, Estores D, Draganov PV, Forsmark C. Barriers to clinical practice guideline implementation among physicians: A physician survey. *Int J Gen Med.* 2021;14:7591-98. doi: 10.2147/IJGM.S333501.
18. Halalau A, Holmes B, Rogers-Snyr A, Donisan T, Nielsen E, Cerqueira TL, et al. Evidence-based medicine curricula and barriers for physicians in training: A scoping review. *Int J Med Educ.* 2021;12:101-24. doi: 10.5116/ijme.6097.ccc0.
19. Van Loon KA, Scheele F. Improving graduate medical education through faculty empowerment instead of detailed guidelines. *Acad Med.* 2021;96(2):173-5. doi: 10.1097/ACM.0000000000003386.
20. Kosei NV, Tutchenko TM, Tokar HA, Vetokh HV, Daineko II. Optimization of treatment of abnormal vaginal discharge in women involved in military actions. *Reprod Endocrinol.* 2025;(80):13-20. doi: 10.18370/2309-4117.2025.80.13-20.
21. Podolskiy V, Podolskiy V, Emir-Useinoova D. The impact of environmental factors including COVID-19 on the reproductive health of refugee women and internally displaced women due to the war in Ukraine. *Reprod Endocrinol.* 2025;(80):8-12. doi: 10.18370/2309-4117.2025.80.8-12.

Стаття надійшла до редакції 25.12.2025. – Дата першого рішення 29.12.2025. – Стаття подана до друку 03.02.2026

Тривожні розлади у пацієнтів із бронхіальною астмою залежно від рівня її контролю

Л. В. Хімійон, С. В. Данилюк, Т. О. Ситюк, Н. В. Кіча, О. С. Комісарова
Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

Мета дослідження: визначити рівень тривожних розладів у хворих на бронхіальну астму (БА) залежно від її контролю. **Матеріали та методи.** Обстежено 78 пацієнтів із персистоючою БА легкого та середнього ступеня тяжкості (середній вік – 42,7 ± 3,5 року; 35 чоловіків і 43 жінки) з неконтрольованим перебігом та легким або помірним загостренням, які звернулися до сімейного лікаря. Усім пацієнтам призначали терапію згідно з Кроком 3 (Step 3) лікування. Оцінювання функції зовнішнього дихання проводили методом спірометрії. Контроль захворювання визначали за допомогою тесту контролю астми (Asthma Control Test – АСТ) та опитувальника контролю астми (Asthma Control Questionnaire – АСQ), рівень тривоги та депресії – за госпітальною шкалою тривоги та депресії. Дослідження виконували під час первинного звернення та через 1 міс.

Результати. У період загострення високий рівень субклінічної тривоги виявлено у 73,1% пацієнтів. Неконтрольований перебіг БА супроводжувався кашлем, задишкою, відчуттям скутості та свисту в грудях. Після досягнення контролю частота тривожних розладів достовірно зменшилася ($p < 0,05$): нормальні показники визначено у 75,6% хворих, субклінічну тривогу – у 15,4%. Частка пацієнтів із клінічною тривогою зменшилася з 12,8% до 9,0%, однак ці зміни не досягли статистичної значущості ($p > 0,05$). Досягнення контролю супроводжувалося зменшенням симптомів і достовірним підвищенням постбронходилататорних показників об'єму форсованого видиху за першу секунду, форсованої життєвої ємності легень та індексу Генслера. Контрольований перебіг БА характеризувався високою якістю життя (АСQ – 0,68 ± 0,01 бала) та високим рівнем контролю (АСТ – 22,4 ± 1,5 бала) ($p < 0,05$).

Висновки. У період загострення субклінічну тривогу виявлено у 73,1% пацієнтів, клінічну – у 12,8%, тоді як нормальні показники визначалися у 14,1%. Досягнення контролю супроводжується зменшенням тривожних проявів, нормалізацією спірометричних показників, зникненням денних і нічних симптомів, а також відсутністю обмеження фізичної активності. **Ключові слова:** бронхіальна астма, контроль, якість життя, функція зовнішнього дихання, тривога, депресія.

Anxiety disorders in patients with bronchial asthma depending on the level of its control L. V. Khimion, S. V. Danyliuk, T. O. Sytiuk, N. V. Kicha, O. S. Komissarova

The objective: to determine the presence and level of anxiety disorders in patients with bronchial asthma (BA) depending on its control.

Materials and methods. 78 patients with persistent BA of mild and moderate severity (average age – 42.7 ± 3.5 years; 35 were men and 43 were women), with uncontrolled BA, mild and moderate exacerbation, who consulted a family doctor were examined. All patients were prescribed therapy according to the Step 3 of treatment. Assessment of external respiratory function was measured by spirometry. The monitor of the disease was determined using by the Asthma Control Test (ACT) and the Asthma Control Questionnaire (ACQ), anxiety and depression levels – by using the Hospital Anxiety and Depression Scale. All studies were performed during the initial visit and after 1 month.

Results. During the period of exacerbation of asthma, a high level of subclinical anxiety was found in 73.1% of patients. Uncontrolled BA course was characterized by cough, shortness of breath, a feeling of tightness and wheezing in the chest. After achieving control, the frequency of anxiety disorders significantly decreased ($p < 0.05$): the normal indices were determined in 75.6% of patients, subclinical anxiety – in 15.4%. The percentage of patients with clinical anxiety remained stable (12.8% and 9.0%). Achieving control was accompanied by a decrease in symptoms and a significant increase in post-bronchodilation indicators of forced expiratory volume in the first second, forced vital capacity of the lungs and the Hensler index. Controlled BA in patients was characterized by a high quality of life (ACQ – 0.68 ± 0.01 points) and a high level of control (ACT – 22.4 ± 1.5 points) ($p < 0.05$).

Conclusions. Uncontrolled BA is associated with the development of subclinical anxiety in 73.1% of cases, and clinical anxiety – in 12.8%. Achieving control is accompanied by reduction in anxiety manifestations, normalization of spirometry indicators, absence of daytime and night-time symptoms, and limitation of physical activity.

Keywords: bronchial asthma, control, quality of life, external respiratory function, anxiety, depression.

Актуальною проблемою сьогодення є психосоматична патологія, яка безпосередньо впливає на професійну діяльність різних фахівців, зокрема кардіологів, гастроентерологів, пульмонологів, ендокринологів, неврологів, психіатрів тощо, а також лікарів-інтерністів широкого профілю і сімейних лікарів [1]. Основні психосоматичні захворювання характеризуються значною різноманітністю патогенетичних механізмів розвитку, варіабельністю

клінічної симптоматики. За даними різних досліджень, показники поширеності зазначених форм патології у популяції загалом варіюють від 15% до 50%, а серед пацієнтів первинної медичної допомоги – від 30% до 57% [2]. Об'єднання в групу різних за патогенезом і клінічними проявами захворювань обумовлено тим, що основним чинником їх виникнення, розвитку та прогресування є гострий або (частіше) хронічний стрес [1].

Усе вищеперераховане визначає актуальність зазначеної проблеми для кожного лікаря-практика.

Бронхіальна астма (БА) – це хронічне захворювання, що характеризується наявністю частково або повністю зворотної обструкції дихальних шляхів та їхнім хронічним запаленням. Клінічно проявляється наявністю в анамнезі респіраторних симптомів: відчуттям свисту та стиснення у грудях, задишкою і кашлем, інтенсивність яких змінюється з часом, а також нестійким обмеженням повітряного потоку на видиху [3, 4]. БА асоційована з гіперреактивністю бронхів та запаленням, однак для встановлення діагнозу цих характеристик недостатньо [5].

Згідно з даними медичної статистики, БА діагностовано у близько 300 млн людей в усьому світі, проте реальна захворюваність є значно вищою [6, 7]. Це серйозна глобальна проблема охорони здоров'я, що є актуальною для всіх вікових груп. БА асоціюється зі значними економічними витратами на лікування, є тягарем для пацієнтів і системи охорони здоров'я [8, 9]. Попри значний прогрес у лікуванні БА, це захворювання й досі становить вагомий проблему для системи охорони здоров'я через втрату дієздатності, а також важкі випробування для родин пацієнтів, особливо у випадку педіатричної астми [10]. БА є одним із найпоширеніших захворювань у світі, що чинить несприятливий вплив на якість життя пацієнтів різного віку. Вона супроводжується негативними соціально-економічними наслідками та є причиною великої кількості летальних випадків, у тому числі серед осіб молодого віку [8, 9].

Відповідно до міжнародної клінічної настанови (Global Initiative for Asthma – GINA, 2025) основною метою лікування БА є досягнення контролю за її симптомами, що позитивно впливає на результати терапії та якість життя пацієнтів [3, 11, 12]. Контрольованою вважається така БА, при якій відсутні денні симптоми, або їх < 2 епізодів на тиждень, немає обмеження фізичної активності, відсутні нічні симптоми та пробудження, пацієнт не вживає бронходилататори короткої дії (БАКД), наприклад салбутамол, відсутні загострення, а показники функції зовнішнього дихання (ФЗД) перебувають у нормі – відповідають належним значенням [3, 13]. Саме контроль над симптомами є важливим для зменшення ризику несприятливих подій у майбутньому, як-от загострення захворювання, погіршення функції легень та побічних проявів терапії [14–17]. Хворі на БА часто неправильно оцінюють контроль над захворюванням, використовують препарати, які не рекомендовані лікарем, або бояться «гормонального» впливу інгаляційних глюкокортикостероїдів. Майже половина хворих на БА молодого віку продовжує курити, що справляє негативний вплив на перебіг основного захворювання, ускладнює і коморбідних станів. Слід зауважити, що кожне загострення вимагає перегляду контролюючої терапії.

Мета дослідження: визначити наявність та рівень тривожних розладів у хворих на БА залежно від її контролю.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено комплексне обстеження 78 хворих із персистуючою БА легкого та середнього ступеня

тяжкості, середній вік яких становив $42,7 \pm 3,5$ року, з них 35 чоловіків та 43 жінки, які звернулися по медичну допомогу до сімейного лікаря. Дослідження проводили з урахуванням проінформованості та згоди пацієнтів, оцінювання ризику шкоди й користі відповідно до основних принципів Гельсінської декларації з біомедичних досліджень.

Критеріями включення в дослідження пацієнтів були: наявність встановленого діагнозу БА, підтвердженого пробою на зворотність бронхіальної обструкції; добровільна згода на участь у дослідженні; адекватне виконання рекомендацій із базисної терапії БА відповідно до групи пацієнта.

Критерії виключення: клінічні, спірометричні та рентгенологічні ознаки, які вимагають проведення диференціальної діагностики з хронічним обструктивним захворюванням легень та іншими захворюваннями; відмова від участі в дослідженні на будь-якому етапі виконання роботи; відмова від застосування базисної терапії або неадекватне виконання дихальних команд при спірометрії.

Діагноз БА, ступінь тяжкості та відповідну базову терапію встановлювали за критеріями, що затверджені наказом Міністерства охорони здоров'я України № 868 від 08.10.2013 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма» [4] та критеріями GINA (перегляд 2025 р.) [3].

У дослідження включали пацієнтів із неконтрольованою БА, легким та помірним загостренням. У період загострення пацієнти отримували будесонід 500 мкг + БАКД салбутамол 2,5 мкг через небулайзер 2–3 рази на день, курсом 5–7 днів. Потім усім хворим на БА призначали терапію згідно з Кроком 3 (Step 3 GINA), яка складалася з базисної терапії низькими дозами інгаляційного глюкокортикостероїду (будесонід) + пролонгованого β_2 -адреноміметика (бронходилататору тривалої дії, формотерол) та в режимі MART (Maintenance and Reliever Therapy) – по 1 вдиху за потреби [3].

Оцінювання показників ФЗД проводили за допомогою спірометра Spirolab III з модулем SpO₂ (MIR – Medical International Research S.r.l., Італія) та програмним забезпеченням Winspiro PRO. Вивчали такі показники ФЗД: життєва ємність легень (ЖЄЛ), форсована ЖЄЛ (ФЖЄЛ), об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁), індекс Генслера – співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ.

У роботі використано комплексний метод оцінювання ефективності лікування пацієнтів із визначенням оцінки контрольованості захворювання за допомогою тесту контролю астми (Asthma Control Test – ACT) та опитувальника контролю астми (Asthma Control Questionnaire – ACQ), визначення показників ФЗД, дослідження якості життя пацієнтів, їх прихильності до лікування та моніторинг тригерних факторів [17].

Для динамічного оцінювання клінічних симптомів БА використовували опитувальник АСТ [18]. Він має п'ятибальну шкалу для оцінювання симптомів, що особливо важливо для характеристики нічних симптомів: кількість нічних пробуджень (1 бал – 4 нічних пробудження на тиждень або частіше; 5 балів – відсутність

нічних пробуджень унаслідок астми). Інтенсивність денних симптомів (свистяче дихання, задишка, кашель) оцінювали також від 1 до 5 балів – відповідно симптоми частіше ніж 1 раз на день (1 бал); відсутність симптомів (5 балів). За бальною системою оцінювали й потребу в застосуванні β_2 -агоністів короткої дії (БАКД): 1 бал – застосування 3 рази на день або частіше; 5 балів – потреби в застосуванні БАКД не було. За п'ятибальною шкалою оцінювали й фізичну активність. Також визначали ступінь контролю хвороби в балах, де 1 бал – неконтрольована БА, а 5 балів – повністю контрольована БА. За сумарною кількістю балів визначали ступінь контрольованості захворювання. Показник 25 балів означав повний контроль над БА, 20–24 бали – трактувався як частково контрольована астма, менше ніж 20 балів – неконтрольована астма [19, 20].

Оцінювання рівня тривоги та депресії проводили за госпітальною шкалою тривоги та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS) [21].

Усі дослідження виконували двічі: під час першого звернення з приводу загострення БА та в динаміці – через 1 міс.

Статистичну обробку результатів обстеження всіх груп хворих здійснювали за допомогою програми Microsoft Excel для Windows. Перед проведенням розрахунків доведено нормальний розподіл даних та рівність генеральних дисперсій у порівнюваних вибірках. Обчислювали параметричні критерії: середнє арифметичне вибірки (M); середню похибку середньої арифметичної (m); t-критерій Стьюдента для порівняння двох залежних вибірок після проведеної терапії. Вірогідними вважали різницю (двосторонню) при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Війна, яка триває в Україні, є сильним стресовим чинником, впливає на психічне та фізичне здоров'я, тому відповідно може бути й тригером загострень БА. На тлі постійної персистенції великої кількості стресових факторів швидко розвиваються когнітивні по-

рушення. З іншого боку, тривалі та часті загострення погіршують психоемоційний стан хворого.

Також слід зазначити, що додатковими чинниками, які призводять до неконтрольованого перебігу БА та підвищують рівень тривоги, є виділення токсичних речовин під час вибухів, пожеж, продуктів згорання палива при роботі генераторів. Враховуючи таке «замкнуте коло», було проведено оцінювання наявності та вираженості тривоги/депресії за шкалою HADS, яка є стандартом для оцінювання показників ментального здоров'я [21, 22]. Її перевагою є визначення та оцінювання тяжкості симптомів депресії й тривоги в умовах загальнономедичної практики, простота застосування та обробки, що дає змогу рекомендувати її до використання для первинного виявлення тривоги та депресії. Наявність у пацієнта ≥ 8 балів діагностували як субклінічно виражену тривогу і/або депресію, ≥ 11 балів – клінічно виражену тривогу та/або депресію [23, 24].

Результати оцінювання тривожних розладів у пацієнтів із БА наведені на рис. 1.

Як видно з поданих даних, у період загострення симптомів БА у хворих було виявлено високий рівень субклінічної тривоги – 73,1%. Більшість пацієнтів турбувалися через поганий сон, нічні симптоми та прогноз хвороби. Після досягнення контролю над симптомами БА частота тривожних розладів вірогідно зменшилася ($p < 0,05$). Норма визначалася у 75,6% хворих, субклінічна тривога – у 15,4%. Частка пацієнтів із клінічною тривогою зменшилася з 12,8% до 9,0%, однак ці зміни не досягли статистичної значущості ($p > 0,05$). Аналіз причин збереження ознак клінічної тривоги показав, що це були переважно хвилювання за близьких, які перебували на фронті. Ці пацієнти були направлені на консультацію до психіатрів для корекції симптомів клінічної тривоги.

Оцінювання рівня депресії в обстежених пацієнтів із БА подано на рис. 2.

Частота виявлених депресивних розладів була значно менш поширеною, а при досягненні контролю над симптомами достовірно зменшилася.

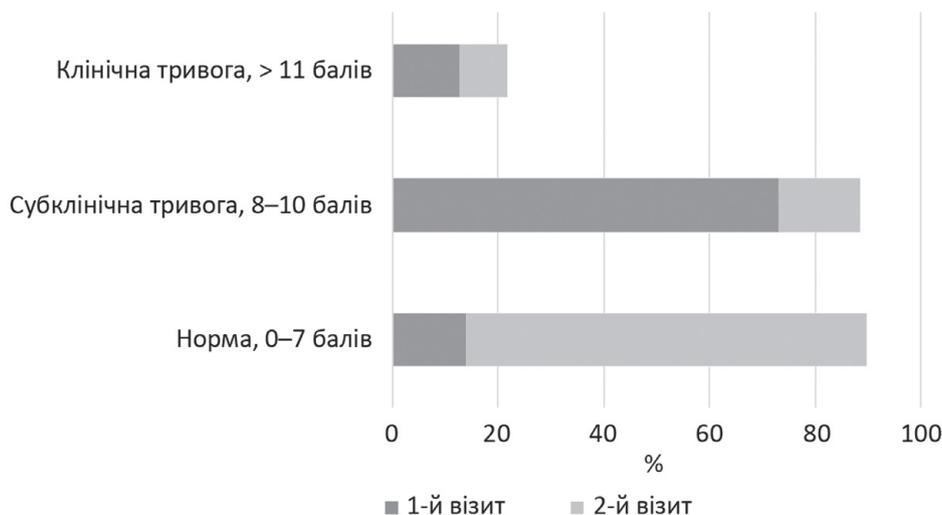


Рис. 1. Оцінювання рівня тривоги в обстежених хворих у динаміці лікування

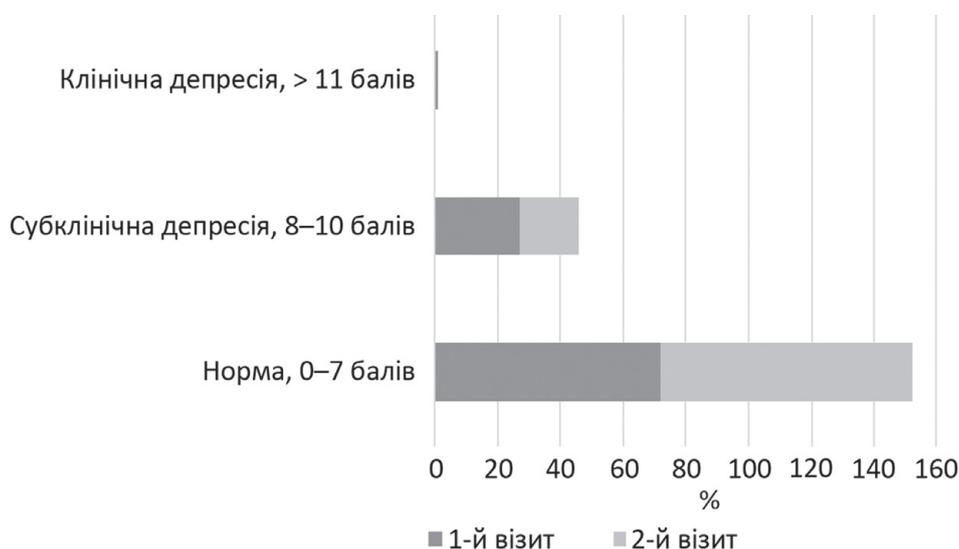


Рис. 2. Частота виявлення депресивних розладів у хворих на БА в динаміці лікування

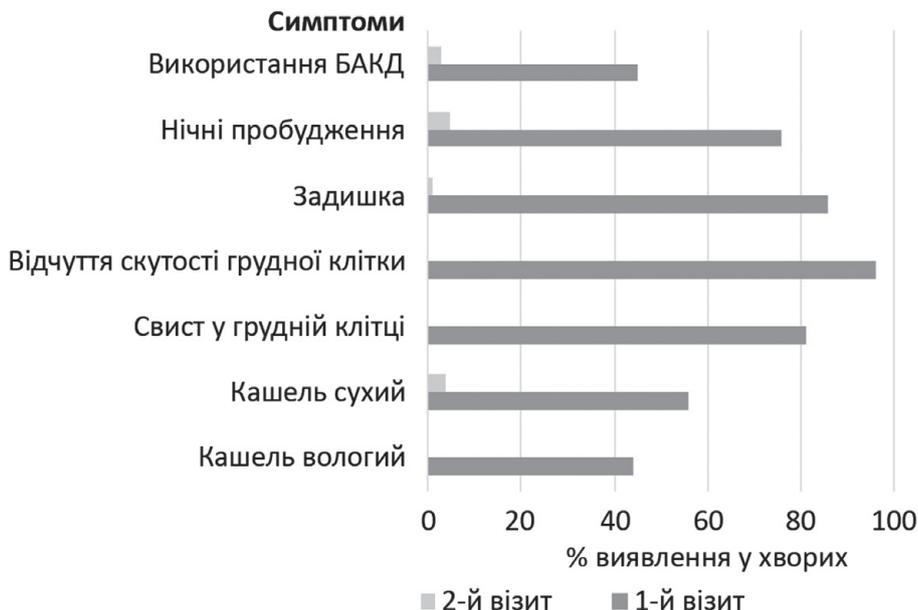


Рис. 3. Динаміка основних клінічних симптомів в обстежених хворих

Примітка: БАКД – бронходилататори короткої дії.

Для з'ясування основних клінічних симптомів, які були причиною тривожних розладів, у динаміці оцінено частоту основних скарг на момент загострення та через 1 міс. лікування: кашель із виділенням в'язкого мокротиння, сухий кашель, задишка, відчуття скутості грудної клітки, відчуття свисту в грудях. Результати подані на рис. 3.

Як свідчать наведені дані, у період загострення домінували такі симптоми, як кашель, переважно сухий, відчуття скутості грудної клітки та неможливість зробити повноцінний вдих, відчуття свисту в грудях, особливо в горизонтальному положенні та вночі, нічні пробудження від нестачі повітря, часте (понад 6–8 разів на добу) використання БАКД. Після досягнення контролю над симптомами БА вони або зникли вза-

галі, або їхня інтенсивність значно зменшилася, залишався незначно виражений сухий кашель у 3,8% осіб, у 5,1% – нічні симптоми, проте вони турбували менше ніж 1 раз на тиждень, потреба у БАКД вірогідно зменшилася, ними користувалися лише 2,6% осіб. Під час 1-го візиту проводили аналіз анамнестичних даних (БА у найближчих родичів, наявність atopії, тривалий діагноз «рецидивного обструктивного бронхіту» або «астматичного бронхіту» до БА), впливу тригерних факторів (куріння, супутня патологія, несприятливі побутові й екологічні чинники, робота в зашкільних приміщеннях або поява симптомів після перенесених гострих респіраторних симптомів). На жаль, із 78 обстежених 44,8% (35 осіб) були курцями та продовжували курити.

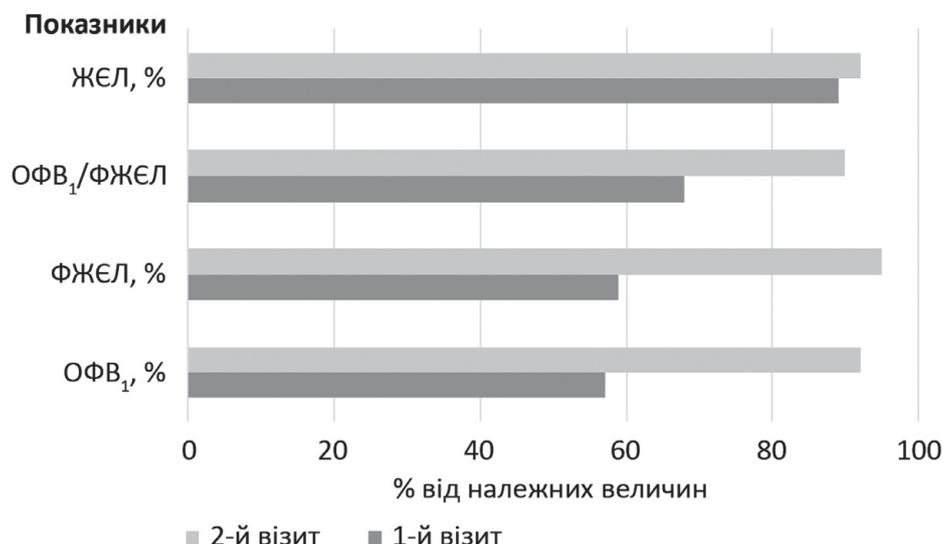


Рис. 4. Динаміка показників ФЗД у пацієнтів із БА

Примітки: ФЗД – функція зовнішнього дихання; БА – бронхіальна астма; ЖЕЛ – життєва ємність легень; ФЖЕЛ – форсована ЖЕЛ; ОФВ₁ – об’єм форсованого видиху за першу секунду.

Під час визначення тяжкості загострення БА встановлено легкий ступінь у 57,7% (45 пацієнтів) та помірний – у 42,3% (33 хворих).

Слід зауважити, що основною причиною загострення було самовільне припинення базисної терапії у 39,7% (31 хворий), перенесена респіраторна інфекція – у 15,4% (12 хворих), вплив сезонних пилоквих алергенів – у 32,1% (25 хворих), у 12,8% (10 хворих) провокувальний фактор встановити не вдалося.

Основні показники ФЗД подані на рис. 4. Як видно з наведених даних, ключові показники, що характеризують проходження повітря дихальними шляхами (ОФВ₁, ФЖЕЛ, ОФВ₁/ФЖЕЛ) [24, 25], у період загострення були зниженими. З урахуванням нормативних вимог було проведено оцінювання показників після інгаляції 300 мкг салбутамолу [25].

Застосування інгаляційного глюкокортикостероїду та бронходилататора тривалої дії (будесонід + формотерол) у низьких дозах та на «вимогу» дало змогу відновити основні спірометричні показники у хворих до належних величин. Через 1 міс. постійної протизапальної терапії вірогідно зросли такі постбронходилатаційні показники, як ОФВ₁, ФЖЕЛ та індекс Генслера, а клінічно відзначалося зменшення денних та нічних симптомів і потреба у БАКД.

Для підтвердження позитивних результатів зменшення рівня тривоги у хворих на БА за шкалою HADS був проведений аналіз показників якості життя за допомогою опитувальника ACQ, який показав вірогідне покращення за всіма параметрами. Під час 1-го візиту середня кількість балів становила $3,98 \pm 0,70$ бала, а під час 2-го візиту – $0,68 \pm 0,01$ бала (див. рис. 3). Відповідно до опитувальника результат 0–0,75 бала розцінюється як добре контрольована БА; 0,75–1,50 бала – як «сіра зона» і > 1,5 бала – як погано контрольована БА. Перевагою цього опитувальника є оцінювання не лише симптомів у хворого, а й об’єктивного функціонального показника – ОФВ₁, що повністю відображає ступінь контролю за БА [26]. За численними літературними

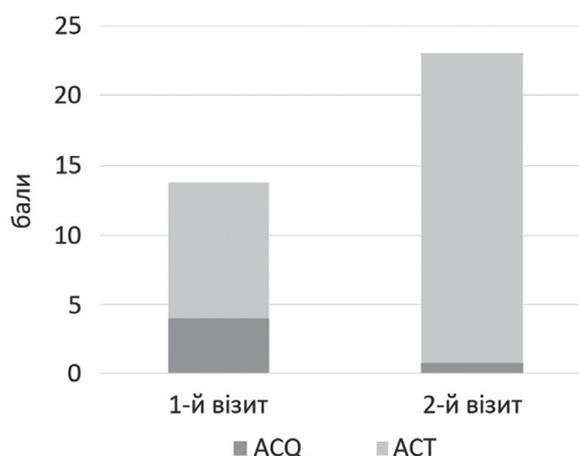


Рис. 5. Результати оцінювання контролю над симптомами БА в динаміці лікування

Примітки: БА – бронхіальна астма; ACQ – опитувальник контролю астми; ACT – тест контролю астми.

даними [11, 17, 26], ACQ належить до провідних стандартизованих показників контролю астми та містить основні характеристики психометричного вимірювання (валідність, чутливість, стабільність, внутрішня узгодженість і можливість інтерпретації). Саме цей опитувальник найбільш повно відображає оцінку психосоціального впливу рівня контролю астми через особливо сильний зв’язок з якістю життя, він найчастіше застосовується у клінічних дослідженнях [14, 16, 17].

Дизайн дослідження передбачав інтервал між візитами 1 міс., що дало змогу додатково оцінити контрольованість захворювання також за допомогою тесту ACT, де використовується таке трактування результатів: ≤ 15 балів – відсутність контролю БА, 16–18 балів – частковий контроль, ≥ 20 балів – добрий контроль [18, 19].

Під час 1-го візиту цей показник становив $9,7 \pm 1,1$ бала, а через 1 міс. – $22,4 \pm 1,5$ бала ($p < 0,05$) (рис. 5).

АСТ – це апробований і клінічно підтверджений опитувальник, що дає змогу провести кількісне оцінювання контролю астми [19]. У ньому ґрунтовно оцінюються провідні критерії контролю над БА: частота задишки, нічні й ранкові пробудження, використання БАКД, загальний контроль астми та втрата продуктивності в навчанні чи на роботі. У дослідженні С. Р. van Dijk та співавт. показано, що АСТ є інструментом для визначення широкого впливу й наслідків астми [18]. Вони отримали докази щодо взаємозв'язків між балом за АСТ і функцією легень, якістю життя, пов'язаною зі здоров'ям, а також докази помірної сили наявності взаємозв'язку між показником АСТ та використанням препаратів невідкладної допомоги, загостреннями БА, якістю сну, роботою і продуктивністю праці [11]. Встановлено відсутність суттєвої різниці за загальним балом АСТ, отриманим при самостійному застосуванні пацієнтом та за допомогою лікаря, що дозволяє пацієнту самостійно проходити тест удома [11, 18].

ВИСНОВКИ

1. У період загострення субклінічну тривогу виявлено у 73,1% пацієнтів, клінічну – у 12,8%, тоді як нормальні показники визначалися у 14,1%. Частота виявлених депресивних розладів була значно менш поширеною. Основними факторами цих тривожних розладів були хронічний стрес і самовільне припинення базисної терапії.

2. Досягнення контролю над симптомами БА поєднувалося з вірогідним зменшенням ознак субклінічної тривоги та відсутністю депресивних розладів на тлі відновлення основних спірометричних показників до рівня нормативних значень, зникненням денних і нічних симптомів, потреби у препаратах швидкої дії та нормалізацією фізичної активності.

3. Контрольована БА у хворих характеризувалася «нормою» за шкалою HADS у 75,6% хворих ($p < 0,05$), високим балом за тестом АСТ $22,4 \pm 1,5$ бала ($p < 0,05$), низьким показником $0,68 \pm 0,01$ бала за опитувальником ACQ ($p < 0,05$).

Відомості про авторів

Хімїон Людмила Вікторівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.
E-mail: ludmilahimion@hotmail.com

ORCID: 0000-0001-7699-8725

Данилюк Світлана Володимирівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. E-mail: sodan62@gmail.com

ORCID: 0000-0001-7753-9088

Ситюк Тетяна Олександрівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.
E-mail: syuktanya@ukr.net

ORCID: 0000-0003-3828-3600

Кіча Наталія Василівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. E-mail: kicha0514@gmail.com

ORCID: 0000-0002-2394-9564

Комісарова Ольга Сергіївна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.
E-mail: o.komis@ukr.net

ORCID: 0000-0001-7513-2217

Information about the authors

Khymion Liudmyla V. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. E-mail: ludmilahimion@hotmail.com
ORCID: 0000-0001-7699-8725

Danyliuk Svitlana V. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. E-mail: sodan62@gmail.com
ORCID: 0000-0001-7753-9088

Sytiuk Tetiana O. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. E-mail: syuktanya@ukr.net
ORCID: 0000-0003-3828-3600

Kicha Nataliia V. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. E-mail: kicha0514@gmail.com
ORCID: 0000-0002-2394-9564

Komisarova Olga S. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. E-mail: o.komis@ukr.net
ORCID: 0000-0001-7513-2217

ПОСИЛАННЯ

- Burchinsky S, Bachinskaya N, Holin V. Pharmacotherapy of anxiety syndrome in psychosomatic pathology: Drug selection criteria. *Fam Med Eur Pract.* 2022;(3):6-10. doi: 10.30841/2786-720X.3.2022.273904.
- Annunziata MA, Muzzatti B, Bidoli E, Flaiban C, Bomben F, Piccinin M, et al. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) accuracy in cancer patients. *Support Care Cancer.* 2020;28(8):3921-26. doi: 10.1007/s00520-019-05244-8.
- Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention: 2025 update [Internet]. Fontana: GINA; 2025. Available from: <https://ginasthma.org/2025-gina-strategy-report>.
- Ministry of Health of Ukraine. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care: Bronchial asthma in adults [Internet]. 2013. Order No. 868; 2013 Oct 08. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2013_868_ykpm_d_ba_dor.pdf.
- Zaikov SV, Bogomolov AY, Hritsova NA, Veselovsky LV. Effectiveness and safety of therapy of patients with bronchial asthma using a single inhaler. *Asthma Allergy.* 2022;4:14-22. doi: 10.31655/2307-3373-2022-4-14-22.
- Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of Asthma in Children and Adults. *Front Pediatr.* 2019;7:246. doi: 10.3389/fped.2019.00246.
- Jayasooriya SM, Devereux G, Soriano JB, Singh N, Masekela R, Mortimer K, et al. Asthma: epidemiology, risk factors, and opportunities for prevention and treatment. *Lancet Respir Med.* 2025;13(8):725-38. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00383-7.
- Feshchenko Yul. Features of bronchial asthma with neutrophilic type of inflammation. *Asthma Allergy.* 2019;3:35-40. doi: 10.31655/2307-3373-2019-3-35-40.
- British Thoracic Society (BTS), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management – NICE guideline NG245 [Internet]. London: NICE; 2024. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng245>.
- Sonney J, Insel KC. Exploring the intersection of executive function and medication adherence in school-age children with asthma. *J Asthma.* 2019;56(2):179-89. doi: 10.1080/02770903.2018.1441870.
- Melnychaiko Iya, Andreychyn SM, Hryshchuk IA. Features of the application

- of questionnaires in adults with bronchial asthma (Review). *Tuberculosis, Lung Diseases*. 2025;1(60):64-8. doi: 10.30978/TB2025-1-64.
12. Dubin S, Patak P, Jung D. Update on Asthma Management Guidelines. *Mo Med*. 2024;121(5):364-7.
13. Melnik O, Fediv O. Quality of life of patients with bronchial asthma combined with obesity, depending on the identification of FTO RS9939609 and RS324011 STAT6 gene polymorphism. *Int J Endocrinol*. 2021;13(6):424-8. doi: 10.22141/2224-0721.13.6.2017.112884.
14. Lourenco CB, Martins F, Fiss E, Grumach AS. Impact of asthma control on quality of life in an outpatient setting in Brazil. *J Asthma*. 2023;60(4):794-801. doi: 10.1080/02770903.2022.2097092.
15. Chinese Thoracic Society, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and management of bronchial asthma (2024 edition). *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2025;48(3):208-48. doi: 10.3760/cma.j.cn112147-20241013-00601.
16. Reibman J, Chipps BE, Zeiger RS, Beuther DA, Wise RA, McCann W, et al. Relationship between asthma control as measured by the Asthma Impairment and Risk Questionnaire (AIRQ) and patient perception of disease status, health-related quality of life, and treatment adherence. *J Asthma Allergy*. 2023;16:59-72. doi: 10.2147/JAA.S373184.
17. Rhee H, Love T, Mammen J. Comparing Asthma Control Questionnaire (ACQ) and National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP) asthma control criteria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(1):58-64. doi: 10.1016/j.anai.2018.09.448.
18. Van Dijk BCP, Svedsater H, Hedding A, Nelsen L, Balradj JS, Alleman C. Relationship between the Asthma Control Test (ACT) and other outcomes: A targeted literature review. *BMC Pulm Med*. 2020;20(1):79. doi: 10.1186/s12890-020-1090-5.
19. Crimi C, Campisi R, Noto A, Genco S, Cacopardo G, Nolasco S, et al. Comparability of asthma control test scores between self and physician-administered test. *Respir Med*. 2020;170:106015. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106015.
20. Chipps B, Zeiger RS, Beuther DA, Reibman J, Wise RA, McCann W, et al. The asthma impairment and risk questionnaire enhances the assessment of asthma control. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023;131(4):436-43.e1. doi: 10.1016/j.anai.2023.04.024.
21. Khaustova OO. Psychosomatic masks of anxiety. *Ukr Med J*. 2019;132(4):2-9. doi: 10.32471/umj.1680-3051.132.160744.
22. Hajek A, Kretzler B, König HH. Fear of war and mental health in Germany. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2023;58(7):1049-054. doi: 10.1007/s00127-022-02394-9.
23. Kubysheva NI, Eliseeva TI, Postnikova LB, Boldina MV, Gorobets EA, Novikov VV, et al. Cognitive impairments in patients with bronchial asthma. *Bull Exp Biol Med*. 2023;174(5):585-8. doi: 10.1007/s10517-023-05751-z.
24. Irani F, Barbone JM, Beausoleil J, Gerald L. Is asthma associated with cognitive impairments? A meta-analytic review. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2017;39(10):965-78. doi: 10.1080/13803395.2017.1288802.
25. Bowerman C, Bhakta NR, Brazzale D, Cooper BR, Cooper J, Gochicoa-Rangel L, et al. A Race-neutral Approach to the Interpretation of Lung Function Measurements. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023 Mar 15;207(6):768-774. doi: 10.1164/rccm.202205-0963OC.
26. Panettieri RA Jr, Chipps BE, Moore WC, Soong W, Carr WW, Kreindler JL, et al. Differing perceptions of asthma control and treatment effectiveness by patients with severe asthma and treating subspecialists in the United States. *J Asthma*. 2022;59(9):1859-68. doi: 10.1080/02770903.2021.1963766.

Стаття надійшла до редакції 17.12.2025. – Дата першого рішення 22.12.2025. – Стаття подана до друку 28.01.2026

The complex treatment of neurologic disorders in patients with diabetes using acupuncture and its point of view on common pathophysiological mechanisms: analysis of two cases

G. M. Chupryna¹, V. I. Tkachenko², V. M. Dubynetska³, O. S. Komissarova⁴

¹PO "Ukrainian Association of Neurology and Reflexology", Kyiv

²Bogomolets National Medical University, Kyiv

³MNE "Centre City Hospital" of the Rivne City Council, Rivne

⁴Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Taking into account the increase of diabetes mellitus (DM) prevalence, diabetic neuropathy remains one of the most important causes of neuropathology. The treatment of diabetic neuropathy with traditional western medicine protocols and drugs often remains unsuccessful, while Traditional Chinese Medicine (TCM) explains the pathogenesis of DM, its complications and impact on nervous system in different way, that may allow to use additionally the AP methods for more effective treatment.

The objective: to optimize the complex treatment of neurologic disorders in patients with DM with AP and TCM, its point of view on the relationship between endocrine and neurological pathology.

Materials and methods. In order to improve the results of treatment the method of syndromic acupuncture diagnosis was used additionally, that allowed to add to complex treatment with classical medical AP method by influence on the acupuncture point EX-B3 (Waiguanxiashu). The effectiveness of the treatment was assessed by complex examination with Visual Analog Scale, Neuropathy Symptom Score, Neuropathy Disability Score, Autonomic Symptom Score, Montreal Cognitive Assessment, Electroneuromyography.

Results. A complex treatment of 2 patients with DM and neurological disorders with the additional use of medical AP methods are presented. Each patient received 2 courses of treatment, consisting of 10 AP procedures with individual approach, described in the article. Progress in reducing their neurological symptoms was observed only after we used this treatment method that approved by improvement of clinic-instrumental indexes.

Conclusions. The treatment of neurologic disorders in patients with DM using traditional approaches often remains unsuccessful, while TCM explains the pathogenetic interconnection of endocrine and nervous disorders in different way, that may allow to use additionally the AP methods for more effective treatment. Our experience showed that additional use of AP methods in complex treatment of patients with DM and neurological disorders demonstrated the progress in reducing neurological symptoms and improvement of effectiveness of the treatment. AP method is widely used in holistic approach in primary care practice.

Keywords: diabetes mellitus, neurological disorders, Traditional Chinese Medicine, acupuncture, clinical cases.

Комплексне лікування неврологічних розладів у пацієнтів із цукровим діабетом за допомогою акупунктури та погляд на загальні патофізіологічні механізми: аналіз двох випадків Г. М. Чуприна, В. І. Ткаченко, В. М. Дубинецька, О. С. Комісарова

Враховуючи зростання поширеності цукрового діабету (ЦД), діабетична нейропатія залишається однією з найважливіших та найчастіших причин нейропатології. Лікування діабетичної нейропатії за допомогою протоколів і препаратів традиційної західної медицини часто залишається безуспішним, тоді як традиційна китайська медицина (ТКМ) пояснює патогенез ЦД, його ускладнення та вплив на нервову систему по-іншому, що може дозволити додатково використовувати методи акупунктури (АП) для ефективнішого лікування.

Мета дослідження: оптимізувати комплексне лікування неврологічних розладів у пацієнтів із ЦД шляхом застосування АП та підходів ТКМ, її погляду на взаємозв'язок між ендокринною та неврологічною патологією.

Матеріали та методи. Для покращення результатів лікування додатково використовувався метод синдромальної акупунктурної діагностики, що дозволило додати до комплексного лікування класичний метод медичної АП шляхом впливу на акупунктурну точку EX-B3 (Вайгуаньсяшу). Ефективність лікування оцінювали за допомогою комплексного обстеження з використанням Візуальної аналогової шкали, Шкали симптомів нейропатії, Шкали інвалідації при нейропатії, Шкали вегетативних симптомів, Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій та електронейроміографії.

Результати. Представлено комплексне лікування 2 пацієнтів із ЦД та неврологічними розладами з додатковим використанням методів медичної АП. Кожен пацієнт отримав 2 курси лікування, що склалися з 10 процедур АП з

індивідуальним підходом, описаним у статті. Прогрес у зменшенні неврологічних симптомів спостерігався лише після використання цього методу лікування, що підтвердилося покращенням клініко-інструментальних показників.

Висновки. Лікування неврологічних розладів у пацієнтів із ЦД за допомогою традиційних підходів часто залишається безуспішним, тоді як ТКМ по-іншому пояснює патогенетичний взаємозв'язок ендокринних та нервових розладів, що може дозволити додатково використовувати методи АП для ефективнішого лікування. Наш досвід показав, що додаткове використання методів АП в комплексному лікуванні пацієнтів із ЦД та неврологічними розладами продемонструвало прогрес у зменшенні неврологічних симптомів та покращенні ефективності лікування. Метод АП широко використовується в цілісному підході в практиці первинної медичної допомоги.

Ключові слова: цукровий діабет, неврологічні розлади, традиційна китайська медицина, акупунктура, клінічні випадки.

Nervous and endocrine systems are closely related and play the most important role in maintaining homeostasis of the organism [1, 2]. Back in 2017 there were about 2,757.7 million people with diabetes mellitus (DM) in Ukraine [3], which allows us to calculate the number of patients with diabetic neuropathy (DN) at the level of 66 thousand to 2.17 million (median – 1.627 million). Taking into account the increase of DM prevalence, DN remains one of the most important and most frequent causes of neurological disorders [4–7].

The treatment of DN with traditional western medicine protocols and drugs often remains unsuccessful, while Traditional Chinese Medicine (TCM) explains the pathogenesis of DM and its complications and impact on nervous system in different way, that may allow to use additionally the acupuncture (AP) methods for more effective treatment.

The basis of the AP effect is primarily the effect of stimulating receptors (which are most densely located in the area of the AP point), which causes specific secondary, including “trigger reactions”. As a result of the impact on AP points by various factors, the secretion and incretion of biologically active substances in the quantities necessary for the body are strengthened, as well as their inhibition in hyperactivated systems (i.e., adaptogenic effect), membrane-cellular structural and functional elements (receptors, ion channels) are successively updated, which restores their sensitivity to specific and non-specific inducers [8, 9].

In the integrated picture of functional changes in the state of the body under the influence of AP, local, segmental and general levels are conditionally distinguished. Local reactions are implemented through axon-reflex mechanisms and are sources of long-term afferent impulses in the segmental and suprasedgmental departments of the central nervous system. The segmental reaction is manifested by reflex changes within the innervation of those segments of the spinal cord, which are connected to the areas of the skin and underlying tissues that are under the influence of AP. In particular, so-called “movement points” and AP points located on AP meridians have the same representation at the segmental level. Nerve impulses, arriving via afferent fibers in the corresponding segments of the spinal cord, switch there to efferent somatic and vegetative fibers and reach various internal organs, vessels, and muscles. The general, generalized reaction to AP is due to the arrival of a stream of afferent impulses in the suprasedgmental departments of the central nervous system: brain stem, reticular formation, thalamus, hypothalamus, limbic system, and cortex of the large hemispheres. There is an activation of integrative systems of the brain followed by the inclusion of

complex neurohumoral mechanisms. Such reactions are largely adaptive in nature. They are characterized by an analgesic effect, a normalizing effect on central and peripheral hemodynamics, muscle tone, trophic connective and bone tissue. Of particular importance is the analgesic effect of AP, mediated by the activation of endogenous opioid systems [10–12]. That is why the additional use of AP can improve the results of treatment of patients with diabetes and neurological disorders.

The objective of the study was to optimize the complex treatment of DN with AP and TCM, its point of view on the relationship between endocrine and neurological pathology.

MATERIALS AND METHODS

In order to improve the results of treatment of patients with diabetes and neurological disorders, we used additionally to traditional diagnostic the method of syndromic AP diagnosis, which consisted in the analysis of complaints, objective examination data of patients with DM, as well as in conducting pulse, tongue and Nakatani acupuncture diagnostic method in accordance with the concepts of TCM [10–12]. This allowed us to understand more deeply the pathological interconnection between endocrinological and nervous disorders and try to find the new approaches to complex treatment with point of view of TCM. We added to the complex treatment the use of the classical medical AP method [8, 9]. Each patient received 2 courses of treatment, consisting of 10 AP procedures. The effectiveness of the proposed treatment was assessed by complex examination which included Visual Analog Scale, Neuropathy Symptom Score, Neuropathy Disability Score, Autonomic Symptom Score, Montreal Cognitive Assessment, Electroneuromyography. Progress in reducing their neurological symptoms was observed only after we used this treatment method.

RESULTS AND DISCUSSION

Case presentation, acupuncture treatment and outcome. We would like to present to your attention 2 clinical cases of patients with DM, where medical AP methods were used in the complex of treatment measures to improve the neurological disorders.

Clinical case 1: patient S., a 62-year-old man, resident of Kyiv region, former police officer. He complained of “heaviness and distension in the epigastrium” – according to him, “the stomach has stopped”, weakness of facial muscles on both sides, memory impairment, agitation. Patient received diabetes treatment according to modern national and international clinical protocols, that included dapagliflozin, metformin, thioctic acid 600 mg per day, vitamin B, but nevertheless on it

and subcompensated glucose levels (HbA1c = 7.5%) he still had the neurological symptoms.

Clinical diagnosis: type 2 DM, sub compensation stage, diabetic gastroparesis; diabetic polyneuropathy, diplegia of both facial nerves (*as a variant of DN*), stage 2 arterial hypertension, cerebral atherosclerosis, moderate cognitive impairment. The method of syndromic AP diagnosis consisted in the analysis of complaints and objective examination data of patients with DM, as well as in conducting pulse, tongue and Nakatani method diagnostics in accordance with the concepts of TCM [10–12].

AP diagnosis: “Fire” (YIN deficiency) of the middle heater (stomach and liver affect the spleen). Hyperactivity of the “YANG” of the liver. According to the Nakatani method (Fig. 1) – sharp hyperactivity of the AP meridians of the liver and stomach, deficiency – of the spleen-pancreas (not the first such case in the case of DM).

Due to the results of AP diagnostic we used additional treatment using the method of classical medical AP [8, 9].

AP treatment (influence on the AP points for the treatment of DM and neurological disorders): GV20 (Bai Xui), EX-B3 (Waiguanxiashu), B17 (Ge Shu), B13 (Fei Shu), B20 (Pi Shu), B23 (Shen Shu), ST36 (Zu San Li), SP6 (San Yin Jiao), SP4 (Gung Sun), SP9 (Yin Ling Quan), B21 (Wei Shu), ST44 (Nei Ting), ST21 (Liang Men), ST22 (Guan Men), ST37 (Shang Ju Xu), ST39 (Xia Ju Xu), LR2 (Xing Jian), LR (Tai Chun), zones of the stomach, liver, and gallbladder of scalp AP.

Clinical outcome. As a result of the treatment using the of AP the patient’s condition improved: his condition stabilized, facial muscle movements were fully restored, blood pressure decreased, cognitive functions improved (Table).

Clinical case 2: patient K., 68 years old, female, resident of Kyiv region. She complained on face pain and mimic disorders, weakness and paraesthesia in feet. Patient received diabetes treatment according to modern national and international clinical protocols, that included empagliflozin, metformin, thioctic acid 600 mg per day, vitamin B, her glucose level was sub compensated (HbA1c = 7.2%), but the neurological symptoms remained.

Clinical diagnosis: type 2 DM, subcompensation stage. DN, diplegia of both facial nerves (*as a variant of DN*), stage 2 arterial hypertension, cerebral atherosclerosis, traumatic amputation of the right thumb.

The syndromic AP diagnostic method was used to analyse the complaints and objective changes, as well as examination of pulse, tongue and Nakatani method diagnostics in accordance with the concepts of TCM [10–12].

AP diagnosis: “Fire” (YIN deficiency) of the upper heater (lungs affects the spleen). According to the Nakatani method – almost everything within the “physiological corridor”. It was described as “The phenomenon of false energy well-being” (Fig. 2).

Due to the results of AP diagnostic we used additional treatment using the method of classical medical AP [8, 9].

AP treatment (influence on the AP points for the treatment of DM and neurological disorders): EX-B3 (Waiguanxiashu), GV20 (Bai Xui), EX-B3 (Waiguanxiashu), B17 (Ge Shu), B13 (Fei Shu), B20 (Pi Shu), B23 (Shen Shu), ST36 (Zu San Li), SP6 (San Yin Jiao), SP4 (Gung Sun), SP (Yin Ling Quan), B15 (Xin Shu), LU9 (Tai Yuan), LI10

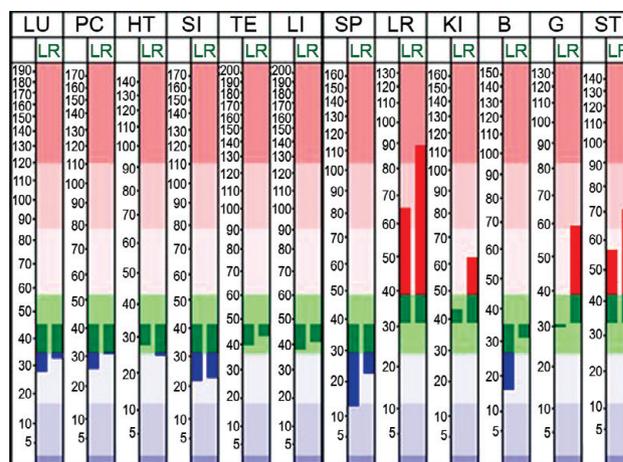


Fig. 1. The Nakatani card clinical case 1

Notes: LU – Lung; PC – Pericardium; HT – Heart Meridian; SI – Small Intestine; TE – Triple Energizer; LI – Large Intestine; SP – Spleen; LR – Liver; KI – Kidney; B – Bladder; G – Gallbladder; ST – Stomach.

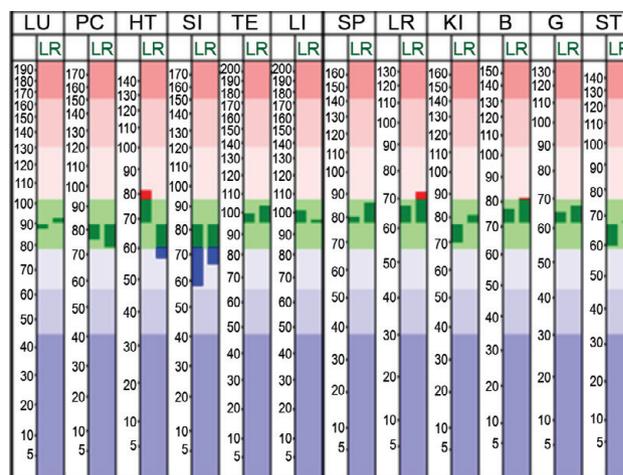


Fig. 2. The Nakatani card clinical case 2

Notes: LU – Lung; PC – Pericardium; HT – Heart Meridian; SI – Small Intestine; TE – Triple Energizer; LI – Large Intestine; SP – Spleen; LR – Liver; KI – Kidney; B – Bladder; G – Gallbladder; ST – Stomach.

(Yu Ji), LU7 (Le Que), LU5 (Chi Ze), HT8 (Shao Fu), PC8 (Lao Hung), CV17 (Tan Zhong).

Clinical outcome. As a result of the treatment using the of AP the patient’s condition improved: the movements of the facial muscles were completely restored, cognitive functions improved too (Table).

In TCM, all extraordinary AP meridians (EM), and especially the EM Chong Mai corresponds to the hypothalamic-pituitary regulation. This EM Chong Mai computer is quite naturally connected to the spleen and pancreas system, which regulates cortical activity [10].

The EM Chong Mai computer is called the “central intersection” of all AP channels, the AP point that “turns it on” is SP4 (Gong Sun) – the point of the spleen-pancreas AP meridian.

DM develops as a result of the interaction of various genetic mechanisms and nonspecific environmental factors. There is a point of view that mental stress (acute and chronic) can lead to the development of DM as a result of

The indexes of neurological functioning before and after complex treatment

Indexes		Case 1		Case 2	
		Before	After	Before	After
Blood pressure, mmHg		150/100	145/90	155/100	140/90
Hb1Ac, %		7.5	7.3	7.2	7.1
Visual Analog Scale, points		6	3	5	3
Neuropathy Symptom Score, points		10	6	9	6
Neuropathy Disability Score, points		10	5	9	4
Autonomic Symptom Score, points		32	26	28	22
Montreal Cognitive Assessment, points		25.65	28.71	24.82	27.99
Electroneuromyography indexes					
<i>n. facialis</i> left	APA, mV	0.40	0.92	0.32	0.82
	ECV, m/s	35.11	39.20	38.11	41.08
<i>n. facialis</i> right	APA, mV	0.43	1.04	0.38	0.94
	ECV, m/s	39.75	41.14	40.13	45.13
<i>n. peroneus superficialis</i> left	APA, mV	2.61	3.11	3.16	4.02
	ECV, m/s	36.16	38.23	37.92	40.12
<i>n. peroneus superficialis</i> right	APA, mV	2.28	3.01	2.53	3.83
	ECV, m/s	35.63	38.47	36.74	39.21
<i>n. suralis</i> left	APA, mV	4.23	4.98	3.83	4.24
	ECV, m/s	38.00	41.22	37.68	40.06
<i>n. suralis</i> right	APA, mV	3.84	4.82	4.41	4.81
	ECV, m/s	37.40	41.23	40.33	43.51
<i>n. medianus</i> left	APA, mV	6.16	7.26	7.58	8.91
	ECV, m/s	42.92	48.13	41.25	46.64
<i>n. medianus</i> right	APA, mV	6.18	8.34	7.20	8.96
	ECV, m/s	43.65	49.16	37.95	41.87
<i>n. ulnaris</i> left	APA, mV	8.92	9.12	5.34	6.72
	ECV, m/s	43.05	46.65	41.80	44.12
<i>n. ulnaris</i> right	APA, mV	6.82	7.93	3.84	4.36
	ECV, m/s	40.26	43.75	39.77	42.56

Notes: *n.* – *nervus*; APA – action potential amplitude; ECV – excitation conduction velocity

overexertion of cortical processes, disinhibition of subcortical hypothalamic centres, which leads to a violation of neurohormonal regulation [11].

In TCM, DM is the “Fire” (excitation of YANG and deficiency of YIN) of the spleen and pancreas system. There are three types of DM in TCM (upper, middle and lower) (Fig. 3).

Clinical manifestations of DM according to TCM are additional to those known to all doctors [8, 9, 12].

The key AP point for AP correction of DM of any type is EX-B3 (Waiguanxiashu).

Upper type – “Fire” (deficiency of YIN, i.e. trophic influences) of the upper heater (lungs affects spleen and pancreas) (clinical signs): thirst, polydipsia, dry mouth and tongue, polyuria, red tip and edges of the tongue, yellow and thin coating, often with cracks, rapid and full pulse.

AP correction (influence on the AP points):

Basic: EX-B3 (Waiguanxiashu), B17 (Ge Shu), B13 (Fei Shu), B20 (Pi Shu), B23 (Shen Shu), ST36 (Zu San Li), SP6 (San Yin Jiao), SP4 (Gung Sun), SP9 (Yin Ling Quan).

Additional: B15 (Xin Shu), LU9 (Tai Yuan), LI10 (Yu Ji), LU7 (Le Que), LU5 (Chi Ze), HT8 (Shao Fu), PC8 (Lao Hung), CV17 (Tan Zhong).

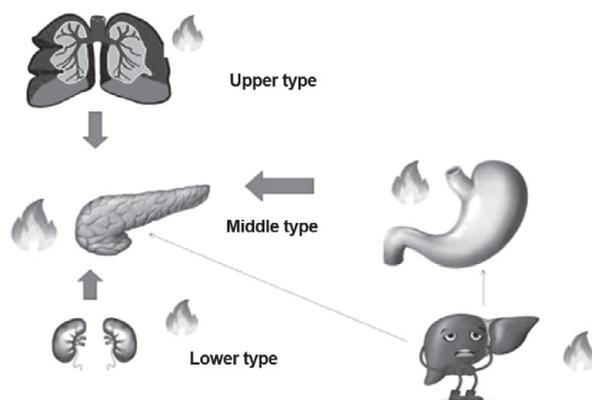


Fig. 3. Types of DM in TCM [adapted by 11]

Notes: DM – diabetes mellitus; TCM – Traditional Chinese Medicine.

Middle type – “Fire” of the middle heater (stomach and liver affects spleen and pancreas) (clinical signs): polyphagia, heartburn, anxiety or fever, profuse sweating, weight loss (especially in the legs), exhaustion, constipation, yellow and dry tongue coating, rapid and slippery pulse.

AP correction (influence on the AP points):

Basic: EX-B3 (Waiguanxiashu), B17 (Ge Shu), B13 (Fei Shu), B20 (Pi Shu), B23 (Shen Shu), ST36 (Zu San Li), SP6 (San Yin Jiao), SP4 (Gung Sun), SP9 (Yin Ling Quan).

Additional: B21 (Wei Shu), ST44 (Nei Ting), ST21 (Liang Men), ST22 (Guan Men), ST37 (Shang Ju Xu), ST39 (Xia Ju Xu), LR2 (Xing Jian), LR3 (Tai Chun).

Lower type – “Fire” of the lower heater (kidneys) affects the spleen (clinical signs): cloudy urine, thirst and polydipsia, dizziness, blurred vision, red cheeks, depression, lower back pain and weakness in the knees, dry skin, general itching, red tongue, thin and rapid pulse.

AP correction (influence on the AP points):

Basic: EX-B3 (Waiguanxiashu), B17 (Ge Shu), B13 (Fei Shu), B20 (Pi Shu), B23 (Shen Shu), ST36 (Zu San Li), SP6 (San Yin Jiao), SP4 (Gung Sun), SP9 (Yin Ling Quan).

Additional: B18 (Gan Shu), B52 (Zhi Shi), KI3 (Tai Xi), KI6 (Zhao Hai), KI7 (Fu Liu), LR2 (Xing Jian), LR3 (Tai Chun), CV4 (Guan Yuan), GV4 (Ming Men).

Prolonger duration of DM will give rise to asthenia YIN and YANG [10].

Deficiency of YIN and YANG (clinical signs): frequent urination, turbid urine like paste, blackish complexion, dryness of earlobe, aversion to cold and cold limbs, sexual hypoesthesia, light and dull coloured tongue with white fur, deep, thin and weak pulse. AP correction: EX-B3 (Waiguanxiashu), B17 (Ge Shu), B13 (Fei Shu), B20 (Pi Shu), B23 (Shen Shu), ST36 (Zu San Li), SP6 (San Yin Jiao), SP4 (Gung Sun), SP9 (Yin Ling Quan).

The authors of all the articles listed below share a positive opinion on the use of AP methods for pathology

of endocrine glands [13–15], but they all emphasize that AP methods are effective for preventing exacerbation of endocrine glands pathology, with the complex use of AP and drug treatment, when AP methods are used after a course of drug treatment with its incomplete effectiveness. Many authors argue about adapting different AP methods to specific pathology of endocrine glands and determining diagnostic and treatment algorithms for them. It is also advisable to conduct larger-scale studies to assess the safety and effectiveness of AP methods for pathology of endocrine glands, and to study the mechanisms of therapeutic effects of AP methods for pathology of endocrine glands.

Limitations. This article represents only 2 cases of additional use of AP and TCM approach in treatment of diabetes with neurological disorders, the study is ongoing, and the results will be represented in further publications.

CONCLUSIONS

The treatment of neurologic disorders in patients with diabetes using traditional approaches often remains unsuccessful, while TCM explains the pathogenetic interconnection of endocrine and nervous disorders in different way, that may allow to use additionally the AP methods for more effective treatment. Our experience showed that additional use of AP methods in complex treatment of patients with diabetes and neurological disorders demonstrated the progress in reducing neurological symptoms and improvement of effectiveness of the treatment. AP method is widely used in holistic approach in primary care practice.

Information about the authors

Chupryna Gennadii M. – PO “Ukrainian Association of Neurology and Reflexology”, Kyiv; tel.: (067) 405-78-25. *E-mail:* gen7chupryna@gmail.com

ORCID: 0000-0003-1351-015X

Tkachenko Victoria I. – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (067) 757-45-96. *E-mail:* wtk@ukr.net

ORCID: 0000-0002-0789-5340

Dubynetska Viktoriia M. – MNE “Centre City Hospital” of the Rivne City Council, Rivne; tel.: (096) 340-44-16. *E-mail:* viktorija_md@ukr.net

ORCID: 0000-0003-1584-361X

Komissarova Olha S. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (097) 213-17-15. *E-mail:* busygina@zdr.kiev.ua

ORCID: 0000-0001-7513-2217

Інформація про авторів

Чуприна Геннадій Миколайович – ГО «Всеукраїнська асоціація по неврології та рефлексотерапії», м. Київ; тел.: (067) 405-78-25. *E-mail:* gen7chupryna@gmail.com

ORCID: 0000-0003-1351-015X

Ткаченко Вікторія Іванівна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (067) 757-45-96. *E-mail:* wtk@ukr.net

ORCID: 0000-0002-0789-5340

Дубинєцька Вікторія Миколаївна – КНП «Центральна міська лікарня» Рівненської міської ради, м. Рівне; тел.: (096) 340-44-16. *E-mail:* viktorija_md@ukr.net

ORCID: 0000-0003-1584-361X

Комісарова Ольга Сергіївна – Національний університет охорони здоров'я імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (097) 213-17-15. *E-mail:* busygina@zdr.kiev.ua

ORCID: 0000-0001-7513-2217

REFERENCES

- Hussein WI, Reddy SS. Prevalence of diabetes in patients with multiple sclerosis. *Diabetes Care.* 2006;29(8):1984-5. doi: 10.2337/dc06-0811.
- Chupryna H, Dubynetska V. Thyroid lesion as a manifestation of comorbidity in patients with diabetic polyneuropathy. *Fam Med.* 2021;(5-6):36-40. doi: 10.30841/2307-5112.5-6.2020.225300.
- Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;128:40-50. doi: 10.1016/j.diabres.2017.03.024.
- Boulton AJ. Diabetic neuropathy and foot complications. *Handb Clin Neurol.*

- 2014;126:97-107. doi: 10.1016/B978-0-444-53480-4.00008-4.
5. Bowling FL, Rashid ST, Boulton AJ. Preventing and treating foot complications associated with diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(10):606-16. doi: 10.1038/nrendo.2015.130.
6. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med.* 2005;352(4):341-50. doi: 10.1056/NEJMoa032782.
7. Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, Sindrup SH, Perkins BA, Baconja M, et al. Painful diabetic peripheral neuropathy: Consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27(7):629-38. doi: 10.1002/dmrr.1225.
8. Xinnong C, editor. Chinese acupuncture and moxibustion: Textbook for Traditional Chinese Medicine and acupuncture [Internet]. Shanghai: Shanghai College of Traditional Chinese Medicine Press; 2002. 373 p.
9. Deng L, Cheng X, editors. Chinese acupuncture and moxibustion. Beijing: Foreign Language Press; 1987. 544 p.
10. Nikolayev NA. Traditional aspects of the combination of acupuncture and herbal medicine. Riga: Global Industrial Capital Corporation; 1997. 445 p.
11. Svyrydova N, Chupryna G, Sereda V, Sinko I. The use of reflexotherapy in diseases of the endocrine system with psycho-emotional disorders. In: Innovations in the treatment of neurological pain: Collection of materials of the scientific-practical conference with international participation. Kyiv; 2023, p. 44-8.
12. Macheret EL, Korkyshko AO. Basics of traditional Chinese medicine in reflexotherapy. Kyiv: DIA; 2005. 397 p.
13. Wen J, Chen X, Yang Y, Liu J, Li E, Liu J, et al. Acupuncture medical therapy and its underlying mechanisms: A systematic review. *Am J Chin Med.* 2021;49(1):1-23. doi: 10.1142/S0192415X21500014.
14. Yang H, Xiao ZY, Yin ZH, Yu Z, Liu JJ, Xiao YQ, et al. Efficacy and safety of acupuncture for polycystic ovary syndrome: An overview of systematic reviews. *J Integr Med.* 2023;21(2):136-48. doi: 10.1016/j.joim.2022.12.002.
15. Nair PMK, Jyothis N. Role of acupuncture and fire cupping in reducing the thyroxine dose and improving the thyroid function in hypothyroidism patients: a case series. *J Acupunct Meridian Stud.* 2021;14(5):200-05. doi: 10.51507/j.jams.2021.14.5.200.

Стаття надійшла до редакції 30.12.2025. – Дата першого рішення 05.01.2026. – Стаття подана до друку 11.02.2026

Роль клінічних досліджень у розвитку соціальної медицини

А. В. Царенко

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

Клінічні дослідження (КД) традиційно зосереджувалися на оцінюванні ефективності й безпеки медичних втручань у контрольованих умовах. Проте розрив між їхніми результатами та практичним застосуванням у системах охорони здоров'я різних країн зумовлює потребу в кращій інтеграції дослідницької й клінічної інфраструктури.

Мета дослідження: здійснити аналіз сучасних підходів до інтеграції КД у систему охорони здоров'я, ролі прагматичних і впроваджувальних досліджень.

Матеріали та методи. У роботі використано бібліосемантичний метод для визначення надійних доказів для прийняття політичних рішень щодо організації КД на громадське здоров'я. Дизайн дослідження включав оцінювання впливу на здоров'я в масштабі популяції та враховував економічні й організаційні наслідки.

Результати. КД відіграють ключову роль не лише у створенні та верифікації нових медичних втручань, а й у розвитку соціальної медицини – дисципліни, спрямованої на взаємозв'язок між здоров'ям населення, соціальними детермінантами та політикою суспільного здоров'я. У статті узагальнено сучасні підходи до інтеграції КД у систему охорони здоров'я, ролі прагматичних і впроваджувальних досліджень, етичні й регуляторні вимоги, зв'язок із доказовою політикою та механізми підвищення соціальної віддачі КД. Наведено рекомендації щодо посилення впливу КД на соціальну медицину з урахуванням сучасних методологічних і технологічних можливостей.

Висновки. КД на сьогодні є не лише шляхом до застосування нових ефективних лікувальних препаратів чи процедур, а й важливим інструментом розвитку соціальної медицини. Прагматичні, впроваджувальні та вбудовані дизайни, інтеграція з фактичними клінічними даними, етична й регуляторна модернізація, а також увага до соціальних детермінант забезпечують можливість трансформувати результати досліджень у вимірювані суспільні блага. Для цього потрібна системна співпраця дослідницьких інституцій, служб охорони здоров'я, політиків і громад.

Ключові слова: клінічні дослідження, війна, Україна, етична й регуляторна модернізація, пацієнт, система охорони здоров'я, соціальна медицина, політика, суспільний вплив досліджень, клінічна практика, мультидисциплінарні підходи.

The role of clinical trials in the development of social medicine

A. V. Tsarenko

Clinical trials (CTs) have traditionally focused on evaluating the efficacy and safety of medical interventions in controlled settings. However, the gap between their results and practical application in healthcare systems in different countries commands the need for better integration of research and clinical infrastructure.

The objective: to analyze the modern approaches to the integration of CTs into the health care system, the role of pragmatic and implementation research.

Materials and methods. The bibliosemantic method to identify the most reliable evidence for making political decisions regarding the organization of CTs on public health was used in the study. The study design included population-scale health impact assessments and considered economic and organizational implications.

Results. CTs play a key role not only in the creation and verification of new medical interventions, but also in the development of social medicine – a discipline which is aimed at the interconnection between population health, social determinants and public health policy. The article summarizes modern approaches to the integration of CTs into the health care system, the role of pragmatic and implementation research, ethical and regulatory requirements, the connection with evidence-based policy and mechanisms for increasing the social impact of CTs. Recommendations are given to strengthen the impact of CTs on social medicine, taking into account modern methodological and technological capabilities.

Conclusions. CTs are now not only a means to apply new effective treatments or procedures, but also an important tool for the development of social medicine. Pragmatic, implementable and embedded designs, integration with actual clinical evidence, ethical and regulatory modernization, and attention to social determinants provide the opportunity to transform research findings into measurable public benefits. This requires systematic collaboration between research institutions, health services, policymakers and communities.

Keywords: clinical trials, war, Ukraine, ethical and regulatory modernization, patient, health system, social medicine, policy, social impact of research, clinical practice, multidisciplinary approaches.

Клінічні дослідження (КД) традиційно концентрувалися на встановленні ефективності та безпеки медичних втручань у контрольованих умовах. Однак останнім часом нерідкісним явищем став розрив між результатами КД та їхнім застосуванням у системах охорони здоров'я різних країн, що зумовило потребу

в кращій інтеграції дослідницької та клінічної інфраструктури. Саме така інтеграція може підвищити релевантність результатів для пацієнтів і систем охорони здоров'я, скоротити час впровадження доказів у практику й посилити суспільний вплив досліджень [1, 2].

Мета дослідження: здійснити аналіз сучасних підходів до інтеграції КД у систему охорони здоров'я, ролі прагматичних і впроваджувальних досліджень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні використано бібліосемантичний метод для визначення найнадійніших доказів, необхідних для прийняття політичних рішень щодо організації КД у сфері громадського здоров'я. Дизайн дослідження передбачав оцінювання впливу на здоров'я в масштабі популяції з урахуванням економічних та організаційних наслідків.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Сучасні парадигми КД, релевантні для соціальної медицини, включають прагматичні, впроваджувальні та гібридні типи досліджень, які спрямовані на оцінювання втручань у реальних умовах, врахування контексту, системних факторів і соціальних детермінант здоров'я. Стандарти планування і звітування щодо КД (SPIRIT – Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials, CONSORT – Consolidated Standards of Reporting Trials) та міжнародні настанови з належної клінічної практики забезпечують якість дизайну та прозорість, що є важливим і для досліджень із соціальною спрямованістю [2–5].

Як інструмент вироблення політики у сфері соціальної медицини, КД здатні забезпечувати надійні докази для прийняття політичних рішень, наприклад, профілактичні програми, зміну практик на первинній ланці, інтервенції щодо соціальних детермінант здоров'я. Проте важливо, щоб дизайн КД відповідав політичним і системним питанням, а саме: включав відповідні прошарки або групи населення, оцінював вплив на здоров'я в масштабі популяції та враховував економічні й організаційні наслідки [6–11].

Прагматичні КД та впроваджені в клінічну практику їхні результати дають змогу отримати реальне, генералізоване знання; вони знижують бар'єри до участі в них закладів охорони здоров'я; пришвидшують впровадження та реалізацію. Такі підходи також є основою для концепції “learning health system”, де системи охорони здоров'я постійно використовують для навчання спеціалістів на власних результатах дослідження [1, 10, 11, 19–22]. Щоб КД мали соціальний вплив, необхідною є комбінація ефективності та реалізації (оцінювання, охоплення, ефективність, впровадження, підтримка). Інструменти впроваджувальної науки допомагають планувати КД з розрахунком на масштабування та стійкість. Рандомізовані клінічні випробування для подолання перешкод та змішані дизайни (hybrid effectiveness–implementation designs) стають дедалі важливішими для оцінювання комплексних інтервенцій на рівні громад [12–18, 23, 24].

Особливістю проведення КД, спрямованих на вивчення соціальних детермінант (житло, освіта, доступ до послуг, бідність), є потреба у використанні мультидисциплінарних підходів з урахуванням різних рівнів впливу – індивідуального, сімейного, громадського. Важливо також застосовувати методи залучення спільнот та оцінювати результати, релевантні для суспільного здоров'я. Впровадження КД, орієнтованих на

соціальні детермінанти, вимагає як підтверджень ефективності, так і доказів життєздатності у конкретних системах та політичних контекстах [6, 16, 25–29].

Етичні принципи (Declaration of Helsinki) та міжнародні настанови з належної клінічної практики залишаються фундаментом для захисту учасників КД і довіри громадськості [32–35]. Оновлення регуляторних настанов (зокрема ICH E6(R3) – International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, Efficacy 6, Revision 3) та настанов із реєстрації, протоколів і звітності (SPIRIT, CONSORT) відображають прагнення зробити КД більш релевантними, гнучкими та технологічно сумісними з цифровими реєстрами й рутинними даними [2–5, 36–39].

Щодо популяційного впливу КД, він оцінюється поєднанням результатів рандомізованих досліджень і даних реальної практики (RWD / RWE – Real-World Data / Real-World Evidence), що дозволяє оцінити популяційний вплив інтервенцій і робить докази більш придатними для політичних рішень у цій сфері. Посилення інфраструктури для лікування даних КД із рутинними реєстрами та електронними медичними картками сприяє масштабуванню результатів і їх використанню в системах охорони здоров'я [11, 13–15, 26, 38].

На сьогодні існують серйозні проблеми інклюзивності у сфері КД, а також представництва та зовнішньої валідності. Часті виключення певних груп (наприклад, соціально маргіналізованих, людей у вразливому становищі) призводять до зниження зовнішньої валідності та несправедливого розподілу переваг від досліджень. Сучасні наукові праці наголошують на необхідності перегляду критеріїв включення, активної участі спільнот і прозорих стратегій залучення для забезпечення капітал-орієнтованої науки [14, 20]. Клінічні дослідження у сфері паліативної медицини зосереджені на покращенні якості життя пацієнтів із невиліковними захворюваннями шляхом оптимізації контролю болю, симптомів і психосоціальної підтримки. Вони включають оцінювання ефективності нових фармакологічних і нефармакологічних методів знеболення, підходів до комунікації та прийняття рішень, моделей мультидисциплінарної допомоги й інструментів оцінювання стану пацієнтів. Такі дослідження спрямовані не лише на подовження тривалості життя, а передусім – на підвищення його якості, гідності, комфорту та індивідуалізації догляду.

Оцінювання впливу КД на здоров'я населення має включати не лише клінічні кінцеві точки, а й показники рівня охоплення, прийнятності, впливу на нерівності, а також економічну ефективність. Результати таких оцінювань допомагають державам і донорам ухвалювати рішення щодо масштабування інтервенцій [12, 15, 30].

Проведений аналіз впливу КД на суспільне здоров'я вказує на необхідність посилення їхньої ролі в соціальній медицині та формулює відповідні рекомендації щодо цього:

1. Розвивати й фінансувати вбудовані прагматичні та гібридні дизайни, що відповідають потребам первинної ланки й громад [19–22].
2. Використовувати моделі оцінювання ефективності КД, теорії процесу нормалізації при плану-

ванні та звітуванні, щоб забезпечити масштабованість і стійкість результатів [16, 18].

3. Забезпечити інфраструктуру для безпечного лікування КД із рутинними даними та реєстрами; стимулювати прозорість і доступність даних [13, 14].
4. Вбудувати механізми залучення спільнот та інклюзивного дизайну для підвищення зовнішньої валідності й справедливості [25, 31].
5. Узгоджувати етичні та регуляторні підходи з метою збереження прав учасників та оптимізації швидкості трансляції доказів (враховувати оновлення E6(R3), Declaration of Helsinki) [4, 5, 40].

ВИСНОВКИ

КД на сьогодні є не лише шляхом до застосування нових ефективних лікувальних препаратів чи процедур, а й важливим інструментом розвитку соціальної медицини. Прагматичні, впроваджувальні та вбудовані дизайни, інтеграція з фактичними клінічними даними, етична й регуляторна модернізація, а також увага до соціальних детермінант створюють передумови для перетворення результатів досліджень на вимірювані суспільні блага. Щоб досягнути цього, потрібна системна співпраця дослідницьких інституцій, служб охорони здоров'я, політиків і громад.

Відомості про автора

Царенко Анатолій Володимирович – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 310-16-75. E-mail: atsarenko@gmail.com
ORCID: 0000-0002-1617-3673

Information about the author

Tsarenko Anatolii V. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 310-16-75. E-mail: atsarenko@gmail.com
ORCID: 0000-0002-1617-3673

ПОСИЛАННЯ

1. Angus DC, Huang AJ, Lewis RJ, Abernethy AP, Califf RM, Landray M, et al. The Integration of Clinical Trials With the Practice of Medicine: Repairing a House Divided. *JAMA*. 2024;332(2):153-62. doi: 10.1001/jama.2024.4088.
2. Chan AW, Boutron I, Hopewell S, Moher D, Schulz KF, Collins GS, et al. SPIRIT 2025 statement: Updated guideline for protocols of randomised trials. *PLoS Med*. 2025;22(4):e1004589. doi: 10.1371/journal.pmed.1004589.
3. Hopewell S, Chan AW, Collins GS, Hróbjartsson A, Moher D, Schulz KF, et al. CONSORT 2025 statement: Updated guideline for reporting randomised trials. *PLoS Med*. 2025;22(4):e1004587. doi: 10.1371/journal.pmed.1004587.
4. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human participants [Internet]. In: 75th WMA General Assembly. October 2024; Finland. Finland: WMA; 2024. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/>.
5. European Medicines Agency. ICH E6 (R3) Guideline for good clinical practice (GCP). EMA; 2025. 71 p.
6. Mensah GA, Riley WT. Social Determinants of Health and Implementation Research: Three Decades of Progress and a Need for Convergence. *Ethn Dis*. 2021;31(1):1-4. doi: 10.18865/ed.31.1.1.
7. Foy R, Ivers NM, Grimshaw JM, Wilson PM. What is the role of randomised trials in implementation science? *Trials*. 2023;24(1):537. doi: 10.1186/s13063-023-07578-5.
8. Harden SM, Galaviz KI, Estabrooks PA. Expanding methods to address RE-AIM metrics in hybrid effectiveness-implementation studies. *Implement Sci Commun*. 2024;5(1):123. doi: 10.1186/s43058-024-00646-0.
9. Wolfenden L, Foy R, Presseau J, Grimshaw JM, Ivers NM, Powell BJ, et al. Designing and undertaking randomised implementation trials: guide for researchers. *BMJ*. 2021;372:m3721. doi: 10.1136/bmj.m3721.
10. Capili B, Anastasi JK. Pragmatic Clinical Trials: A Study Design for Real-World Evidence. *Am J Nurs*. 2025;125(2):56-8. doi: 10.1097/AJN.000000000000014.
11. Wilson BE, Booth CM. Real-world data: bridging the gap between clinical trials and practice. *EClinicalMedicine*. 2024;78:102915. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102915.
12. Talic S, Shah S, Wild H, Gasevic D, Maharaj A, Ademi Z, et al. Effectiveness of public health measures in reducing the incidence of COVID-19, SARS-CoV-2 transmission, and COVID-19 mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2021;375:e068302. doi: 10.1136/bmj-2021-068302.
13. Kwok K, Sati N, Dron L, Murthy S. Data flow within global clinical trials: a scoping review. *BMJ Glob Health*. 2022;7(4):e008128. doi: 10.1136/bmjgh-2021-008128.
14. Najafzadeh M, Fernández OA, Burcu M, Mcconochie B, Kim E, Vaccaro T, et al. Linkage of Clinical Trial Data to Routinely Collected Data Sources: A Scoping Review. *JAMA Netw Open*. 2025;8(4):e257797. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2025.7797.
15. Naci H, Murphy P, Woods B, Lomas J, Wei J, Papanicolaou I. Population-health impact of new drugs recommended by the National Institute for Health and Care Excellence in England during 2000–20: a retrospective analysis. *Lancet*. 2025;405(10472):50-60. doi: 10.1016/S0140-6736(24)02352-3.
16. Williams A, Lennox L, Harris M, Antonacci G. Supporting translation of research evidence into practice—the use of Normalisation Process Theory to assess and inform implementation within randomised controlled trials: a systematic review. *Implement Sci*. 2023;18(1):55. doi: 10.1186/s13012-023-01311-1.
17. Westgard C, Fleming WO. The Use of Implementation Science Tools to Design, Implement, and Monitor a Community-Based mHealth Intervention for Child Health in the Amazon. *Front Public Health*. 2020;8:411. doi: 10.3389/fpubh.2020.00411.
18. Zulu JM, Silumbwe A, Munakampe M, Chavula MP, Mulubwa C, Sirili N, et al. A scoping review of the roles, challenges, and strategies for enhancing the performance of community health workers in the response against COVID-19 in low- and middle-income countries. *BMC Prim Care*. 2025;26(1):163. doi: 10.1186/s12875-025-02853-7.
19. Platt R, Simon GE, Hernandez AF. Is Learning Worth the Trouble? – Improving Health Care System Participation in Embedded Research. *N Engl J Med*. 2021;385(1):5-7. doi: 10.1056/NEJMp2101700.
20. Reid RJ, Wodchis WP, Kuluski K, Lee-Foon NK, Lavis J, Rosella LC, et al. Actioning the Learning Health System: An applied framework for integrating research into health systems. *SSM – Health Systems*. 2024;(2):100010. doi: 10.1016/j.ssmhs.2024.100010.
21. Easterling D, Perry A, Miller D. Implementing the learning health system paradigm within academic health centers. *Learn Health Syst*. 2023;8(1):e10367. doi: 10.1002/lrh2.10367.
22. Simon GE, Platt R, Hernandez AF. Evidence from pragmatic trials during routine care – slouching toward a learning health system. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1488-91. doi: 10.1056/NEJMp1915448.
23. Holtrop JS, Estabrooks PA, Gaglio B, Harden SM, Kessler RS, King DK, et al. Understanding and applying the RE-AIM framework: Clarifications and resources. *J Clin Transl Sci*. 2021;5(1):e126. doi: 10.1017/cts.2021.789.
24. Jorge ELGM, Ferreira ES, Pereira MD, Mingote ALP, Silva JHC, Moreira TR, et al. Evaluation of mobile health applications using the RE-AIM model: systematic review and meta-analysis. *Front Public Health*. 2025;13:1611789. doi: 10.3389/fpubh.2025.1611789.
25. Butler CC. Democratizing the design and delivery of large-scale randomised, controlled clinical trials in primary care: A personal view. *Eur J Gen Pract*. 2024;30(1):2293702. doi: 10.1080/13814788.2023.2293702.
26. Parums DV. A review of the importance and relevance of real-world data and real-world evidence. *Med Sci Monit*. 2025;31:e951118. doi: 10.12659/MSM.951118.
27. Zhang H, Jiang X. Importance of clinical trials and contributions to contemporary medicine: commentary. *Ann Med*. 2025;57(1):2451190. doi: 10.1080/07853890.2025.2451190.
28. Su L, Chen L, Betigeri S, Dreyer N, Gardarsdottir H, Hendricks-Sturup R, et al. Clinical trials with pragmatic elements: A review of use cases and real-world data utilization. *Clin*

- Pharmacol Ther. 2025. doi: 10.1002/cpt.70033.
29. Brochier A, Torres A, Tyrrell H, Paz KB, Wexler MG, Griffith M, et al. Addressing adverse social determinants of health in pediatric primary care: Study protocol for a hybrid type 2 effectiveness-implementation randomized controlled trial in two national pediatric practice-based research networks. *Contemp Clin Trials*. 2024;138:107436. doi: 10.1016/j.cct.2024.107436.
30. Zong J, Rojubally A, Pan X, Wolf B, Greenfeder S, Upton A, et al. A Review and Comparative Case Study Analysis of Real-World Evidence in European Regulatory and Health Technology Assessment Decision Making for Oncology Medicines. *Value Health*. 2025;28(1):31-41. doi: 10.1016/j.jval.2024.09.007.
31. Hernandez A, Platt R, Simon G. Learning Health Systems and Embedded Clinical Trials. NIH Pragmatic Trials Collaboratory [Internet]. Rethinking Clinical Trials; 2022. Available from: <https://rethinkingclinicaltrials.org/chapters/engaging-stakeholders/learning-health-systems-and-embedded-clinical-trials/>.
32. Glasgow RE, Estabrooks PE. Pragmatic Applications of RE-AIM for Health Care Initiatives in Community and Clinical Settings. *Prev Chronic Dis*. 2018;15:E02. doi: 10.5888/pcd15.170271.
33. World Health Organization. The WHO strategy on research for health [Internet]. Geneva: WHO; 2012. 62 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241503259>.
34. World Health Organization. Primary health care [Internet]. Geneva: WHO; 2025. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/primary-health-care>.
35. Hanney SR, Kanya L, Pokhrel S, Jones TH, Boaz A. How to strengthen a health research system: WHO's review, whose literature and who is providing leadership? *Health Res Policy Syst*. 2020;18(1):72. doi: 10.1186/s12961-020-00581-1.
36. Bhatt A. The revamped Good Clinical Practice E6(R3) guideline: Profound changes in principles and practice! *Perspect Clin Res*. 2023;14(4):167-71. doi: 10.4103/picr.picr_184_23.
37. Butcher NJ, Monsour A, Mew EJ, Chan AW, Moher D, Mayo-Wilson E, et al. Guidelines for reporting outcomes in trial protocols: The SPIRIT-outcomes 2022 extension. *JAMA*. 2022;328(23):2345-56. doi: 10.1001/jama.2022.21243.
38. Derman BA, Belli AJ, Battiwalla M, Hamadani M, Kansagra A, Lazarus HM, et al. Reality check: Real-world evidence to support therapeutic development in hematologic malignancies. *Blood Rev*. 2022;53:100913. doi: 10.1016/j.bire.2021.100913.
39. European Medicines Agency. ICH E6 Good clinical practice – Scientific guideline (overview) [Internet]. EMA; 2025. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e6-good-clinical-practice-scientific-guideline#ich-e6r3-principles-and-annex-1-current-version-effective-from-23-july-2025-8264>.
40. Bibbins-Domingo K, Brubaker L, Curfman G. The 2024 Revision to the Declaration of Helsinki: Modern Ethics for Medical Research. *JAMA*. 2025;333(1):30-1. doi: 10.1001/jama.2024.22530.

Стаття надійшла до редакції 17.10.2025. – Дата першого рішення 22.10.2025. – Стаття подана до друку 28.11.2025

Рання діагностика хронічної мієлоїдної лейкемії в практиці сімейного лікаря з урахуванням коморбідності

Л. В. Хімїон, І. М. Майкут-Забродська

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

Мета роботи: підвищення рівня знань спеціалістів первинної медичної допомоги щодо клінічних і лабораторних ознак хронічної мієлоїдної лейкемії (ХМЛ) для формування клінічної настороженості та своєчасної діагностики захворювання. Проведено огляд сучасної наукової літератури з акцентом на роль лікаря загальної практики – сімейного лікаря у виявленні ХМЛ, зокрема за наявності супутніх захворювань. Проаналізовано сучасні дані щодо патофізіології ХМЛ, ролі філадельфійської хромосоми, химерного гена *BCR-ABL1* та перспектив таргетної терапії з використанням інгібіторів тирозинкінази. Узагальнено діагностичні критерії, зміни в загальному аналізі крові (підвищення кількості лейкоцитів, зсув лейкоцитарної формули вліво, підвищення кількості базофілів та еозинофілів, підвищення або зниження кількості тромбоцитів), а також диференційно-діагностичні підходи до оцінювання лейкоцитозу й тромбоцитозу. Продемонстровано, що близько половини випадків ХМЛ виявляється випадково під час виконання загального аналізу крові. Ранні клінічні ознаки є неспецифічними (підвищена втомлюваність, пітливість у нічний час, збільшення селезінки), а тому потребують високого рівня клінічної настороженості. Описано вплив супутніх захворювань, зокрема цукрового діабету, ішемічної хвороби серця, неалкогольної жирової хвороби печінки, псоріатичного артриту, на перебіг ХМЛ і вибір таргетної терапії. Узагальнено дані щодо ролі $\gamma\delta$ -Т-лімфоцитів, мітохондріального обміну речовин і молекул середньої маси як потенційних біомаркерів інтоксикації та резистентності до лікування. Запропоновано таблицю діагностичної цінності клінічних симптомів і лабораторних показників для первинної медичної ланки.

Урахування мультиморбідності при ХМЛ є критичним для своєчасної діагностики, безпечного лікування та довгострокового нагляду. Підвищення настороженості лікарів загальної практики – сімейних лікарів щодо змін у загальному аналізі крові й неспецифічних клінічних симптомів сприятиме своєчасній діагностиці ХМЛ.

Ключові слова: хронічна мієлоїдна лейкемія, сімейна медицина, діагностика, мультиморбідність, первинна медична допомога.

Early diagnosis of chronic myeloid leukemia in primary medical care taking into account comorbidity L. V. Khimion, I. M. Maikut-Zabrodska

The objective: to increase the level of knowledge of primary healthcare professionals regarding the clinical and laboratory features of chronic myeloid leukemia (CML), with the aim of increasing vigilance for the timely diagnosis of the disease.

A review of modern scientific literature was conducted with emphasis on the role of general practitioners and family physicians in detecting CML, particularly, in patients with comorbidities. The study summarizes current data about the pathophysiology of CML, the role of the Philadelphia chromosome and the *BCR-ABL1* fusion gene, and the therapeutic prospects of targeted therapy using tyrosine kinase inhibitors. Diagnostic criteria and hematologic findings (increased leukocyte count, left shift of the leukocyte formula, increased basophils and eosinophils, increased or decreased platelet count), as well as differential diagnostic approaches to the assessment of leukocytosis and thrombocytosis, were summarized.

It was found that about half of CML cases are diagnosed incidentally during routine complete blood count testing. Early clinical signs are nonspecific (fatigue, night sweats, splenomegaly), necessitating high clinical vigilance. The influence of comorbidities such as diabetes mellitus, ischemic heart disease, non-alcoholic fatty liver disease, and psoriatic arthritis on the CML course and therapeutic decision-making is discussed. Data on the potential role of $\gamma\delta$ T lymphocytes, mitochondrial metabolism, and medium mass molecules as markers of intoxication and treatment resistance are reviewed. A reference table of diagnostic value for clinical and laboratory indicators in primary care is presented.

The consideration of multimorbidity is crucial for the timely diagnosis, safe treatment, and long-term management of patients with CML. Raising awareness among general practitioners – family doctors regarding blood test abnormalities and nonspecific symptoms may facilitate earlier CML diagnosis.

Keywords: chronic myeloid leukemia, family medicine, diagnosis, multimorbidity, primary health care.

Хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ) є мієлопроліферативним новоутворенням, частота якого становить близько 15% усіх випадків лейкемії у дорослих та близько 0,5% усіх нових діагнозів лейкемії загалом. У світі захворюваність на ХМЛ коливається в межах 0,7–1,8 випадку на 100 000 населення, а кількість пацієнтів із діагностованою ХМЛ сягає 5 млн [1–4]. Медіана віку на момент вста-

новлення діагнозу залежить від демографічної структури населення, стану системи охорони здоров'я, економічного рівня розвитку та інших чинників у різних регіонах і варіює від 35 до 65 років [5, 6], що свідчить про те, що значна частина пацієнтів на момент виявлення ХМЛ уже має супутні захворювання або високий ризик їх розвитку. Ці епідеміологічні дані підкреслюють, що, хоча ХМЛ не

належить до найпоширеніших онкологічних захворювань, лікарі первинної ланки, зокрема сімейні лікарі, неминуче стикатимуться з такими пацієнтами у своїй практиці.

Знання щодо клініко-лабораторних ознак ХМЛ, які у 50% пацієнтів виявляються випадково під час рутинного огляду та найпростішого лабораторного обстеження, сприятимуть ранній діагностиці захворювання, що є необхідним для своєчасного лікування, яке істотно покращує виживаність пацієнтів і частоту досягнення ремісії [3]. Це, своєю чергою, потребує від сімейного лікаря високого рівня настороженості щодо неспецифічних симптомів та вміння правильно інтерпретувати зміни в загальному аналізі крові (ЗАК).

Прорив у лікуванні ХМЛ, пов'язаний із впровадженням інгібіторів тирозинкінази (ІТК), кардинально змінив прогноз для пацієнтів, наблизивши їхню тривалість життя до загальнопопуляційної [7–10]. Це, своєю чергою, призвело до збільшення кількості пацієнтів, які живуть із ХМЛ тривалий час [5, 6].

Як наслідок, сімейні лікарі дедалі частіше залучаються не лише до процесу ранньої діагностики, але й до довгострокового ведення цих пацієнтів. Таке ведення включає моніторинг можливих побічних ефектів ІТК, а також активне управління супутніми захворюваннями, які можуть виникати або загострюватися на тлі основного захворювання та його лікування [11–15]. Таким чином, роль первинної ланки медичної допомоги трансформується від переважно діагностичної функції до активної участі в комплексному довготривалому супроводі пацієнтів із ХМЛ, що особливо важливо в контексті зростання частки мультиморбідних пацієнтів.

Мета роботи: підвищення рівня знань спеціалістів первинної медичної допомоги щодо клінічних і лабораторних ознак ХМЛ для формування клінічної настороженості та своєчасної діагностики захворювання.

ХМЛ є клональним мієлопроліферативним захворюванням, патогенетичною основою якого є специфічна хромосомна аномалія – так звана філадельфійська хромосома (Ph-хромосома), що утворюється внаслідок реципрокної транслокації генетичного матеріалу між довгими плечима хромосом 9 та 22 – t(9;22)(q34;q11.2) – і призводить до формування химерного гена *BCR-ABL1*, який кодує однойменний білок із конститутивно активованою тирозинкіназою активністю [1, 2]. Аномальна тирозинкіназна активність *BCR-ABL1* є ключовим рушійним фактором патогенезу ХМЛ, оскільки вона стимулює неконтрольовану проліферацію мієлоїдних клітин і пригнічує їх апоптоз (запрограмовану загибель клітин) [1, 2].

Клінічний перебіг ХМЛ традиційно поділяють на три фази: хронічну фазу (ХФ), фазу акселерації та бластний криз [1, 2]. Переважну більшість випадків (близько 85–90%) діагностують саме у ХФ. Розуміння патогенезу ХМЛ є фундаментальним для усвідомлення механізму дії таргетної терапії (зокрема ІТК) та важливості молекулярного моніторингу відповіді на лікування. Сімейний лікар має бути обізнаним про фазовість перебігу захворювання, оскільки клінічні прояви, агресивність ХМЛ та підходи до лікування суттєво відрізняються залежно від фази. Критично важливим є раннє виявлення ХМЛ під час ХФ, оскільки саме в цій фазі відповідь на терапію є найкращою, а прогноз – найсприятливішим.

Хоча наявність Ph-хромосоми та/або химерного гена *BCR-ABL1* є діагностичним маркером ХМЛ, результати деяких досліджень (наприклад, вивчення мітохондріального метаболізму [16–18] та ролі $\gamma\delta$ -Т-клітин [19–22] при ХМЛ) вказують на існування додаткових, незалежних від *BCR-ABL1* механізмів. Вони можуть впливати на персистенцію лейкемічних стовбурових клітин (ЛСК) та розвиток резистентності до терапії [17]. Попри високу ефективність ІТК, ЛСК можуть залишатися в організмі та з часом призводити до рецидивів захворювання. Для свого виживання ЛСК можуть використовувати альтернативні метаболічні шляхи, зокрема окисне фосфорилування (ОФ) в мітохондріях [17]. Крім того, певну роль у контролі ХМЛ відіграє імунна система, зокрема $\gamma\delta$ -Т-клітини [19–22]. Ці незалежні від *BCR-ABL1* механізми можуть стати мішенями для розроблення нових терапевтичних стратегій, спрямованих на повну ерадикацію ЛСК та досягнення одужання пацієнтів. Для сімейного лікаря це означає, що в майбутньому можуть з'явитися нові аспекти моніторингу або підтримувальної терапії, пов'язані з цими механізмами, особливо у пацієнтів із коморбідністю, які можуть впливати на метаболічний та імунний статуси.

Проблема коморбідності й мультиморбідності набуває особливої значущості в контексті ХМЛ, враховуючи віковий профіль пацієнтів та довготривалий характер захворювання і його лікування [23]. Дослідження охоплюють метаболічні порушення (включно з впливом на гіперметаболічний стан, спричинений ХМЛ, та метаболічними змінами під дією ІТК) [24], ураження нирок (як вихідну коморбідність, так і нефротоксичність ІТК) [25], серцево-судинні захворювання (артеріальну гіпертензію, ішемічну хворобу серця та інші кардіоваскулярні події, пов'язані з ІТК) [15], аутоімунні та ревматологічні стани (зокрема псоріатичний артрит [26] та гіперурикемію [27]), а також неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) [28, 29]. Важливою складовою досліджень є аналіз впливу ІТК на наявні коморбідності та обґрунтування вибору конкретного ІТК з урахуванням індивідуального профілю пацієнта та його супутніх захворювань [23].

Отже, ХМЛ не слід розглядати як ізольоване захворювання. Навпаки, її необхідно оцінювати в контексті загального стану здоров'я пацієнта з урахуванням усього спектра коморбідності. Супутні захворювання можуть суттєво впливати на клінічну картину ХМЛ, ускладнювати діагностичний пошук, обмежувати вибір терапевтичних опцій, впливати на переносимість лікування та визначати довгострокові наслідки і якість життя пацієнтів. Це особливо актуально для лікарів первинної ланки, які щоденно стикаються з веденням пацієнтів із мультиморбідністю.

Інтеграція дослідницьких напрямів дозволяє сформулювати припущення, що виходить за межі простого врахування побічних ефектів ІТК. Певні коморбідності можуть не лише співіснувати з ХМЛ, а й потенційно модулювати її біологію або відповідь на терапію через спільні патогенетичні шляхи. Наприклад, хронічне запалення, характерне для багатьох ревматологічних та аутоімунних захворювань (як-от псоріатичний артрит [26]), або метаболічні порушення (цукровий діабет (ЦД) [11], НАЖХП [28, 29], гіперурикемія [27]) можуть формувати

специфічне мікрооточення кісткового мозку, що впливає на ЛСК. Дослідження мітохондріального метаболізму [16–18] та ролі $\gamma\delta$ -Т-клітин [19–22] при ХМЛ свідчать про важливість клітинного метаболізму та імунної відповіді в патогенезі ХМЛ.

Отже, цілком імовірно, що коморбідна патологія може безпосередньо впливати на перебіг ХМЛ через модуляцію запальних, метаболічних та імунних шляхів, які перетинаються. Це є важливим напрямом майбутніх досліджень, що може сприяти розробленню нових стратегій стратифікації ризику та персоналізованих терапевтичних підходів для пацієнтів із коморбідною ХМЛ.

Клінічні прояви ХМЛ: від безсимптомного перебігу до маніфестних ознак («червоні прапорці»)

Раннє виявлення ХМЛ є ключовим фактором успішного лікування, проте воно часто ускладнюється неспецифічністю або навіть відсутністю симптомів на початкових стадіях захворювання. Приблизно у 50% пацієнтів ХМЛ діагностується випадково під час проведення ЗАК з інших причин, за відсутності будь-яких скарг [3]. Це підкреслює важливість рутинних лабораторних обстежень та уважного ставлення до будь-яких, навіть мінімальних, відхилень.

Коли симптоми все ж з'являються, вони часто є неспецифічними й можуть включати загальну слабкість, підвищену втомлюваність, зменшення маси тіла без видимої причини, надмірну нічну пітливість [1, 2]. Одним із найбільш характерних, хоча й не завжди ранніх, симптомів є відчуття важкості, розпирання або дискомфорту у лівому підбер'ї. Це відчуття зазвичай пов'язане зі збільшенням розмірів селезінки (спленомегалією), яка є найчастішою фізикальною знахідкою при об'єктивному обстеженні пацієнта з ХМЛ [1, 2]. Іноді спленомегалія може досягати значних розмірів, спричиняючи біль унаслідок інфаркту селезінки.

Рідше, переважно за значного підвищення рівня лейкоцитів (лейкоцитоз, зазвичай при кількості лейкоцитів понад $100 \times 10^9/\text{л}$), можуть виникати більш специфічні та тривожні симптоми, як-от порушення зору, задишка, пріапізм [24]. До інших можливих, але менш специфічних ознак, належать субфебрильна або фебрильна температура тіла, блідість шкірних покривів (унаслідок анемії), підвищена схильність до утворення синців або кровотеч (наприклад, носових), біль у кістках або суглобах (артралгії), болочість груднини при пальпації (стернальна болочість), що може свідчити про гіперплазію кісткового мозку [1, 2]. Унаслідок прискореного обміну нуклеїнових кислот через масивний розпад пухлинних клітин може розвиватися гіперурикемія, яка іноді проявляється нападами подагри [1, 2].

Неспецифічність більшості ранніх симптомів ХМЛ створює значні труднощі для своєчасної діагностики на рівні первинної ланки медичної допомоги. Сімейний лікар повинен проявляти високу клінічну настороженість, особливо у випадках поєднання кількох із зазначених симптомів, їх тривалого персистування або прогресування. Виявлення спленомегалії під час пальпації живота є надзвичайно важливим «червоним прапорцем», який вимагає негайного подальшого обстеження.

Наявність таких супутніх захворювань, як серцево-судинна патологія, ІЦД або хронічні запальні стани, може додатково ускладнювати діагностику. Симптоми,

подібні до ранніх проявів ХМЛ (наприклад, втома, загальна слабкість), можуть бути помилково зараховані до вже наявних хронічних хвороб. Це потенційно може призводити до затримки у встановленні правильного діагнозу ХМЛ, особливо у мультиморбідних пацієнтів. Таким чином, у пацієнтів із кількома хронічними захворюваннями, яких часто ведуть сімейні лікарі, ризик діагностичної затримки ХМЛ може бути вищим за відсутності належної пильності та ретельної диференційної діагностики при появі нових або незрозумілому погіршенні наявних неспецифічних скарг.

Значення ЗАК та мазка периферичної крові у скринінгу й ранньому виявленні захворювання

ЗАК з підрахунком лейкоцитарної формули (ЛФ) та мікроскопією мазка периферичної крові є ключовим первинним лабораторним тестом, що дозволяє запідозрити ХМЛ. Характерними змінами в ЗАК, які свідчать про можливу ХМЛ, є:

- *лейкоцитоз* – кількість лейкоцитів часто перевищує $25 \times 10^9/\text{л}$, а медіанне значення на момент діагностики може становити $100\text{--}150 \times 10^9/\text{л}$; водночас лейкоцитоз може бути й менш вираженим [30];
- *нейтрофіліоз зі зсувом ЛФ вліво* – у мазку крові спостерігається збільшення частки незрілих форм гранулоцитів, як-от мієлоцитів, промієлоцитів, метамієлоцитів; кількість бластних клітин у ХФ ХМЛ зазвичай не перевищує 5–10% [3];
- *базофілія* – абсолютне та/або відносне збільшення кількості базофілів є дуже характерною ознакою ХМЛ [1, 2];
- *еозинофілія* – також часто спостерігається збільшення кількості еозинофілів [1, 2];
- *кількість тромбоцитів* може бути різною – підвищеною (тромбоцитоз), нормальною або, рідше, зниженою (тромбоцитопенія) [1, 2];
- *анемія*, часто легкого або помірного ступеня, зазвичай нормохромна нормоцитарна [1, 2].

Фахівець, який аналізує мазок периферичної крові, у своєму висновку часто вказує на підозру щодо ХМЛ на підставі виявлених морфологічних змін [30]. Важливо пам'ятати, що іноді ХМЛ може мати атипові прояви, наприклад, дебютувати з ізольованого тромбоцитозу за нормального або лише мінімально підвищеного рівня лейкоцитів [30].

Сімейний лікар повинен уміти правильно інтерпретувати зазначені зміни в ЗАК. Поєднання лейкоцитозу зі зсувом ЛФ вліво та/або наявності базофілії чи еозинофілії є високопродиктивними ознаками, що потребують подальшого обстеження для виключення або підтвердження ХМЛ. Необхідно також враховувати ймовірність атипових дебютів захворювання, щоб не пропустити діагноз.

Повторне виявлення стійкого, навіть помірного, лейкоцитозу та/або тромбоцитозу незрозумілої етіології у дорослого пацієнта, особливо за наявності будь-яких неспецифічних симптомів або виявленої спленомегалії, слід розглядати як абсолютне показання для консультації гематолога. В ідеалі, або у разі затримки консультації гематолога, доцільно розглянути можливість проведення полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) для виявлення транскрипту *BCR-ABL1* [30]. Надмірна фіксація на лабораторних нормах без урахування динаміки показників і

загального клінічного контексту може призводити до діагностичної помилки та затримки у встановленні діагнозу ХМЛ. Хоча рекомендації часто вказують на доцільність проведення ПЛР за рівня лейкоцитів $> 25 \times 10^9/\text{л}$ [30], поріг для підозри може бути нижчим, особливо у пацієнтів із коморбідністю, що ускладнює клінічну картину, або при персистенції менш виражених, але стійких змін у ЗАК.

Діагностична цінність (чутливість, специфічність) ключових симптомів та лабораторних показників

Оцінка діагностичної цінності окремих симптомів і лабораторних показників є важливою для обґрунтованої підозри на ХМЛ на первинній ланці медичної допомоги. Хоча специфічні кількісні дані щодо чутливості та специфічності кожного окремого симптому (наприклад, втоми чи зменшення маси тіла) при ХМЛ є низькими через їхню загальну неспецифічність, комбінація певних клінічних ознак та характерних змін у ЗАК значно під-

вищує ймовірність встановлення правильного діагнозу. Наявність транскрипту *BCR-ABL1*, що виявляється молекулярно-генетичними методами, є патогномонічною, тобто діагностичною ознакою ХМЛ [1, 2].

Ключовими клініко-лабораторними ознаками, що мають найвищу діагностичну цінність, є поєднання стійкого лейкоцитозу (особливо $> 20\text{--}25 \times 10^9/\text{л}$) зі зсувом ЛФ вліво, абсолютної базофілії та/або еозинофілії, а також спленомегалії, виявленої під час фізикального обстеження [1, 2].

Для кращого розуміння сімейними лікарями значення кожного симптому чи лабораторного відхилення узагальнено орієнтовну діагностичну цінність ключових ранніх ознак і тестів ХМЛ (таблиця). Слід зазначити, що точні показники чутливості та специфічності можуть варіювати в різних дослідженнях і популяціях, а наведена таблиця має на меті надати узагальнене уявлення.

Орієнтовна діагностична цінність ранніх клінічних ознак та лабораторних досліджень ХМЛ для первинної ланки медичної допомоги

Ознака/тест	Орієнтовна чутливість	Орієнтовна специфічність	Прогностична цінність позитивного результату	Прогностична цінність негативного результату	Примітки та джерела
Симптоми					Неспецифічні, цінність зростає при поєднанні та персистенції
Втома/слабкість	Висока	Низька	Низька	Помірна	Дуже поширений симптом при багатьох станах [30]
Зменшення маси тіла (немотивоване)	Помірна	Помірна	Помірна	Помірна	Більш специфічний, якщо значне та швидке [30]
Нічна пітливість	Помірна	Помірна	Помірна	Помірна	Неспецифічний симптом; діагностична цінність зростає при персистенції та поєднанні з втомою і немотивованим зменшенням маси тіла [30]
Абдомінальний дискомфорт/повнота (ліве під掖ер'я)	Помірна/висока	Помірна/висока	Помірна/висока	Помірна	Часто пов'язаний зі спленомегалією [30]
Фізикальні знахідки					
Спленомегалія (пальпаторна)	Висока (у симптомних пацієнтів)	Висока	Висока	Помірна/висока	Ключова фізикальна знахідка [1, 2]
ЗАК					
Лейкоцитоз $> 25 \times 10^9/\text{л}$	Висока	Помірна	Помірна/висока	Помірна	Потрібна диференційна діагностика [30]
Зсув ЛФ вліво (міелоцити+)	Висока	Висока	Висока	Помірна/висока	Характерно при ХМЛ, менш типово для реактивних станів [1, 2]
Абсолютна базофілія ($> 0,2 \times 10^9/\text{л}$ або $> 2\text{--}3\%$)	Висока	Дуже висока	Дуже висока	Помірна/висока	Дуже характерна ознака ХМЛ [1, 2]
Абсолютна еозинофілія	Помірна/висока	Помірна	Помірна	Помірна	Часто трапляється, але менш специфічна, ніж базофілія [1, 2]
Тромбоцитоз ($> 450 \times 10^9/\text{л}$)	Помірна	Низька/помірна	Низька/помірна	Помірна	Може бути при ХМЛ, але також при багатьох інших станах [1, 2]
Ізольований тромбоцитоз (як єдина аномалія)	Низька (при ХМЛ)	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Атипова презентація ХМЛ, потребує виключення інших МПН [18]
Молекулярна діагностика					
ПЛР на <i>BCR-ABL1</i>	Дуже висока ($\approx 100\%$)	Дуже висока ($\approx 100\%$)	Дуже висока ($\approx 100\%$)	Дуже висока ($\approx 100\%$)	Золотий стандарт для підтвердження діагнозу [1, 2] (виконується після підозри, а не як скринінг першої лінії)

Примітки: значення чутливості, специфічності та прогностичної цінності є орієнтовними й можуть змінюватися; Н/Д – немає даних у наданих джерелах або потребує специфічних досліджень на первинній ланці; ЗАК – загальний аналіз крові; ХМЛ – хронічна мієлоїдна лейкемія; ЛФ – лейкоцитарна формула; МПН – мієлопроліферативні новоутворення; ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція.

Таблиця створена для того, щоб допомогти сімейним лікарям структурувати процес ухвалення рішень під час роботи з пацієнтами, які мають неспецифічні скарги або відхилення в ЗАК. Розуміння відносної діагностичної цінності різних ознак може сприяти зменшенню як гіпердіагностики (необґрунтованих направлень), так і, що є більш критичним, гіподіагностики (пропуску випадків ХМЛ).

Диференційна діагностика лейкоцитозу та тромбоцитозу на первинній ланці медичної допомоги

Лейкоцитоз та тромбоцитоз є поширеними лабораторними знахідками в практиці сімейного лікаря, і лише невелика їх частка пов'язана з ХМЛ. Тому надзвичайно важливою є ретельна диференційна діагностика.

Лейкоцитоз може бути реактивним або пухлинним (клональним).

Реактивний лейкоцитоз є найчастішою причиною і може бути зумовлений:

- інфекціями (бактеріальними, вірусними, грибковими, паразитарними);
- запальними процесами (автоімунними захворюваннями, травмами, опіками, некрозами тканин);
- фізіологічним стресом (фізичним навантаженням, емоційним стресом, вагітністю);
- лікарськими засобами (кортикостероїдами, літіймісними препаратами, β-агоністами);
- тютюнопалінням;
- аспленією.

При реактивному лейкоцитозі зазвичай переважають зрілі нейтрофіли, можуть спостерігатися токсична зернистість нейтрофілів, тільця Дьолье, однак виражений зсув ЛФ вліво до промієлоцитів та мієлоцитів, а також абсолютна базофілія не є характерними [3]. Активність лейкоцитарної лужної фосфатази зазвичай підвищена при реактивних станах, на відміну від ХМЛ, для якої характерне її зниження або відсутність (хоча цей тест наразі використовується рідко).

Пухлинний (клональний) лейкоцитоз може бути ознакою:

- ХМЛ (характерні зсув ЛФ вліво, базофілія, еозинофілія, наявність Ph-хромосоми);
- інших мієлопроліферативних новоутворень (МПН), зокрема справжньої поліцитемії, есенціальної тромбоцитемії, первинного мієлофіброзу;
- гострих лейкоемій (наявність значної частки бластних клітин);
- хронічного мієломоніцитарного лейкозу;
- хронічного нейтрофільного лейкозу;
- лейкоеміодних реакцій, які можуть імітувати ХМЛ, але зазвичай мають ідентифіковану причину (наприклад, тяжка інфекція, деякі солідні пухлини) і не відзначаються наявністю Ph-хромосоми [3].

Тромбоцитоз (кількість тромбоцитів $> 450 \times 10^9/\text{л}$) також поділяється на первинний (клональний) та вторинний (реактивний).

Вторинний (реактивний) тромбоцитоз є більш поширеним і може бути зумовлений:

- залізодефіцитною анемією;
- гострими та хронічними запальними процесами (інфекціями, автоімунними захворюваннями, травмами, хірургічними втручаннями);

- крововтратою;
- станом після спленектомії;
- деякими злоякісними новоутвореннями (негематологічними).

Первинний (клональний) тромбоцитоз є ознакою МПН, а саме:

- есенціальної тромбоцитемії (найчастіша причина клонального тромбоцитозу);
- ХМЛ (тромбоцитоз може бути одним із проявів);
- справжньої поліцитемії;
- первинного мієлофіброзу.

Ключовим для сімейного лікаря є збір детального анамнезу, ретельне фізикальне обстеження, аналіз мазка периферичної крові (з особливою увагою до морфології клітин усіх ростків кровотворення, наявності зсуву ЛФ вліво та базофілії), а також виключення найпоширеніших реактивних причин. Персистуючий лейкоцитоз або тромбоцитоз незрозумілої етіології, особливо в поєднанні з іншими «червоними прапорцями», вимагає направлення пацієнта до гематолога.

У пацієнтів із вже відомою коморбідністю, яка сама по собі може зумовлювати реактивний лейкоцитоз або тромбоцитоз (наприклад, хронічні запальні захворювання, зокрема ревматоїдний артрит або псоріатичний артрит [26]), диференційна діагностика стає особливо складною. Лікар (як і сам пацієнт) може схилитися до пояснення змін у показниках крові загоршенням уже наявного захворювання. Однак, якщо ступінь лейкоцитозу (тромбоцитозу) є непропорційно високим для конкретної коморбідності або якщо в мазку крові з'являються ознаки, нетипові для простої реактивної зміни (наприклад, виражений зсув ЛФ вліво до незрілих форм, абсолютна базофілія, персистенція змін попри адекватне лікування основного захворювання), це повинно викликати серйозну підозру на супутній гематологічний процес, зокрема ХМЛ. Це підкреслює важливість не лише знання типових причин змін у крові, але й уміння розпізнавати «нетиповий» або «надмірний» для конкретної клінічної ситуації патерн, що може вказувати на розвиток ХМЛ.

Як було зазначено раніше, наявність множинних супутніх захворювань (мультиморбідність) створює значні виклики для ранньої діагностики ХМЛ на рівні первинної медичної допомоги. Неспецифічні симптоми ХМЛ, як-от втома, слабкість, зменшення маси тіла, можуть легко «маскуватися» проявами вже наявних хронічних хвороб. Аналогічно, інтерпретація змін у ЗАК (наприклад, лейкоцитозу або тромбоцитозу) може бути ускладнена за наявності хронічного запального процесу, який сам по собі може спричинити реактивні зміни гемограми.

Підхід, що враховує мультиморбідність, який є характерним для сімейної медицини й послідовно простежується в дослідженнях, є критично важливим для уникнення діагностичних помилок та оптимізації ведення таких пацієнтів. Перспектива, що наголошує на значущості мультиморбідності, вимагає від сімейного лікаря не просто механічного «додавання» діагнозу ХМЛ до вже наявного переліку проблем пацієнта. Натомість необхідний інтегративний підхід, який передбачає розуміння потенційних синергічних або антагоністичних взаємодій між ХМЛ, її лікуванням та іншими супутніми захворюваннями.

Мультиморбідність є радше нормою, ніж винятком, для багатьох пацієнтів, особливо осіб літнього віку, в яких часто діагностується ХМЛ. Простий «адитивний» підхід до ведення таких пацієнтів, коли кожне захворювання лікується окремо без урахування їхнього взаємовпливу, може бути не лише неефективним, але й потенційно шкідливим через ризик поліпрагмації, небажаних лікарських взаємодій та суперечливих терапевтичних цілей. Підхід, що фокусується на коморбідній ХМЛ, вимагає від лікаря інтегративного клінічного мислення. Для сімейного лікаря це означає необхідність постійного аналізу того, як ХМЛ та її лікування (зокрема ІТК) вплинуть на перебіг наявних коморбідностей (наприклад, контроль ЦД або артеріальної гіпертензії), і навпаки – як супутні захворювання та їх лікування впливають на вибір, ефективність і переносимість терапії ХМЛ. Це потребує не лише глибоких знань, але й тісної співпраці з гематологом та іншими вузькими спеціалістами, а також активного залучення пацієнта до процесу ухвалення рішень щодо його здоров'я. Такий комплексний підхід може передбачати частіший моніторинг стану пацієнта, своєчасні міждисциплінарні консультації та розроблення індивідуалізованих планів ведення, що враховують усі аспекти здоров'я конкретної людини.

Попри значний прогрес у розумінні патогенезу та лікуванні ХМЛ, аналіз літератури й наукових інтересів дозволяє виокремити низку прогалин у знаннях і суперечливих питань, які потребують подальших досліджень, особливо на перетині ХМЛ, коморбідностей та фундаментальних біологічних механізмів.

Зокрема, залишаються нез'ясованими такі питання:

- **точні механізми впливу специфічних коморбідностей на біологію ХМЛ.** Як саме такі стани, як псоріатичний артрит, НАЖХП або хронічна хвороба нирок (ХХН), впливають на мікрооточення кісткового мозку, поведінку ЛСК та їхню відповідь на терапію ІТК? Чи існують спільні молекулярні шляхи, які модулюються як коморбідністю, так і лейкоциним процесом?
- **Довгостроковий вплив різних ІТК на розвиток та прогресування коморбідностей.** Більшість даних щодо побічних ефектів ІТК походить із клінічних досліджень, які часто мають обмежену тривалість і суворі критерії включення та виключення. Необхідні довгострокові спостережні дослідження в реальній клінічній практиці для оцінки кумулятивного впливу ІТК на ризик розвитку нових коморбідностей або погіршення перебігу вже наявних.
- **Роль мітохондріального метаболізму та γ -Т-клітин у пацієнтів із ХМЛ та різними коморбідними профілями.** Як наявність, наприклад,

ЦД (що впливає на мітохондріальну функцію) або автоімунного захворювання (яке змінює імунний статус) модифікує залежність ЛСК від ОФ або активність γ -Т-клітин у пацієнтів із ХМЛ? Чи може це впливати на ефективність стандартних ІТК або нових таргетних препаратів?

Однією з ключових прогалин сучасних знань залишається відсутність стандартизованих, науково обґрунтованих підходів до оцінки та ведення мультиморбідності в контексті ХМЛ, які виходили б за межі простого вибору ІТК на основі однієї або двох домінуючих коморбідностей. У реальній клінічній практиці пацієнти часто мають декілька супутніх захворювань одночасно, через що постає питання: як оптимально вести пацієнта з ХМЛ, який одночасно має, наприклад, ішемічну хворобу серця, ЦД та ХХН? Який ІТК буде найбезпечнішим і найефективнішим у такій складній клінічній ситуації? Як правильно пріоритизувати лікування різних станів, щоб уникнути поліпрагмації та негативних взаємодій? Наразі недостатньо чітких інтегрованих клінічних настанов для таких комплексних сценаріїв. Це обґрунтовує необхідність проведення спеціалізованих досліджень і розроблення комплексних програм ведення пацієнтів, що інтегрують зусилля гематологів, сімейних лікарів, кардіологів, ендокринологів, нефрологів та інших спеціалістів. Дослідження можуть закласти важливу наукову основу для створення комплексних і персоналізованих підходів до ведення пацієнтів із ХМЛ та мультиморбідністю.

Цей огляд, попри прагнення до всебічності, має певні обмеження, зумовлені характером доступних наукових даних. По-перше, кількісні дані щодо чутливості та специфічності окремих неспецифічних симптомів ХМЛ (як-от втома або зменшення маси тіла) саме в умовах первинної медичної допомоги є обмеженими, оскільки більшість досліджень зосереджена на пацієнтах із вже встановленим діагнозом. По-друге, хоча вплив поширених коморбідностей (серцево-судинних захворювань, ЦД, ХХН) на перебіг ХМЛ та вибір ІТК активно вивчається, дані щодо впливу деяких менш поширених або специфічних коморбідностей можуть бути фрагментарними або базуватися на невеликих серіях випадків. По-третє, інтеграція фундаментальних дослідницьких перспектив (зокрема мітохондріального метаболізму, γ -Т-клітин) у практичні рекомендації для сімейних лікарів наразі залишається радше перспективою майбутнього, ніж усталеною практикою, оскільки багато з цих аспектів перебувають на етапі наукових досліджень. Зрештою, цей огляд базується на аналізі наданих джерел та загальнодоступної наукової літератури й не є результатом проведення власного систематичного огляду з метааналізом, що могло б надати більш точні кількісні оцінки.

Відомості про авторів

Хімійон Людмила Вікторівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (050) 469-33-96. E-mail: ludmilahimion@hotmail.com

ORCID: 0000-0001-7699-8725

Майкут-Забродська Іванна Михайлівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (096) 605-50-56. E-mail: ivanna_zabrodska@ukr.net

ORCID: 0000-0003-3945-3608

Information about the authors

Khimion Liudmyla V. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (050) 469-33-96. *E-mail:* ludmilahimion@hotmail.com

ORCID: 0000-0001-7699-8725

Maikut-Zabrodska Ivanna M. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (096) 605-50-56. *E-mail:* ivanna_zabrodska@ukr.net

ORCID: 0000-0003-3945-3608

ПОСИЛАННЯ

- Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2025 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *Am J Hematol.* 2024;99(11):2191-212. doi: 10.1002/ajh.27443.
- Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: A review. *JAMA.* 2025;333(18):1618-29. doi: 10.1001/jama.2025.0220.
- Eden RE, Coviello JM. Chronic Myelogenous Leukemia [Internet]. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531459/>.
- Lokesh KN, Pehalajani JK, Loknatha D, Jacob LA, Babu MCS, Rudresha AH, et al. CML in elderly: Does age matter? *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2020;36(1):47-50. doi: 10.1007/s12288-019-01143-4.
- National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and Results Program. Chronic Myeloid Leukemia – Cancer Stat Facts [Internet]. SEER; 2022. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cmly.html>.
- American Cancer Society. Key Statistics for Chronic Myeloid Leukemia (CML) [Internet]. American Cancer Society; 2025. 12 p. Available from: https://www.cancer.org/cancer/types/chronic-myeloid-leukemia/about/statistics.html?utm_source=chatgpt.com.
- Thomson RJ, Moshirfar M, Ronquillo Y. Tyrosine Kinase Inhibitors [Internet]. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563322/>.
- Combarel D, Dousset L, Bouchet S, Ferrer F, Tetu P, Lebbe C, et al. Tyrosine kinase inhibitors in cancers: Treatment optimization – Part I. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2024;199:104384. doi: 10.1016/j.critrevonc.2024.104384.
- Ferrer F, Tetu P, Dousset L, Lebbe C, Ciccolini J, Combarel D, et al. Tyrosine kinase inhibitors in cancers: Treatment optimization – Part II. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2024;200:104385. doi: 10.1016/j.critrevonc.2024.104385.
- Guilhot F, Hehlmann R. Long-term outcomes of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2025;145(9):910-20. doi: 10.1182/blood.2024026311.
- Saussele S, Haverkamp W, Lang F, Koschmieder S, Kiani A, Jentsch-Ullrich K, et al. Ponatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia and Philadelphia chromosome-positive acute leukemia: Recommendations of a German expert consensus panel with focus on cardiovascular management. *Acta Haematol.* 2020;143(3):217-31. doi: 10.1159/000501927.
- Stempel JM, Shallis RM, Wong R, Podtsev NA. Challenges in management of older patients with chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2024;65(9):1219-32. doi: 10.1080/10428194.2024.2342559.
- Vardell VA, Ose J, Rets AV, Tantravahi SK, Patel AB. Chronic myelomonocytic leukemia and atypical chronic myeloid leukemia: A National analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2024;24(12):843-51. doi: 10.1016/j.clml.2024.07.013.
- Yalçın C, Orhan B, Candar Ö, Çubukçu S, Güllü Koca T, Hunutlu FÇ, et al. A comparison of the effect of three different comorbidity indices on overall survival in patients with chronic myeloid leukemia. *Ther Adv Hematol.* 2025;16:20406207251323701. doi: 10.1177/20406207251323701.
- Nodzon L, Fadol A, Tinsley S. Cardiovascular Adverse events and mitigation strategies for chronic myeloid leukemia patients receiving tyrosine kinase inhibitor therapy. *J Adv Pract Oncol.* 2022;13(2):127-42. doi: 10.6004/jadpro.2022.13.2.4.
- De Beauchamp L, Himonas E, Helgason GV. Mitochondrial metabolism as a potential therapeutic target in myeloid leukaemia. *Leukemia.* 2022;36(1):1-12. doi: 10.1038/s41375-021-01416-w.
- Khalaf A, de Beauchamp L, Kalkman E, Rattigan K, Himonas E, Jones J, et al. Nutrient-sensitizing drug repurposing screen identifies lomerizine as a mitochondrial metabolism inhibitor of chronic myeloid leukemia. *Sci Transl Med.* 2024;16(751):eadi5336. doi: 10.1126/scitranslmed.ad5336.
- Zarou MM, Rattigan KM, Sarnello D, Shokry E, Dawson A, Iannicello A, et al. Inhibition of mitochondrial folate metabolism drives differentiation through mTORC1 mediated purine sensing. *Nat Commun.* 2024;15(1):1931. doi: 10.1038/s41467-024-46114-0.
- Molina-Aguilar R, Montiel-Cervantes LA, Anguiano-Peñaloza SV, Lezama R, Vela-Ojedra J, Reyes-Maldonado E. $\gamma\delta$ T cells number, CD200, and Flt3 expression is associated with higher progression free survival in patients with chronic myeloid leukemia. *Arch Med Res.* 2020;51(3):194-203. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.01.013.
- Chang YC, Chiang YH, Hsu K, Chuang CK, Kao CW, Chang YF, et al. Activated naive $\gamma\delta$ T cells accelerate deep molecular response to BCR-ABL inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia. *Blood Cancer J.* 2021;11(11):182. doi: 10.1038/s41408-021-00572-7.
- Sawaisorn P, Tangchaikereee T, Chan-On W, Leepiyasakulchai C, Udomsangpetch R, Hongeng S, et al. Antigen-Presenting cell characteristics of human $\gamma\delta$ T lymphocytes in chronic myeloid leukemia. *Immunol Invest.* 2019;48(1):11-26. doi: 10.1080/08820139.2018.1529039.
- Knight A, Piskacek M, Jurajda M, Prochazkova J, Racil Z, Zackova D, et al. Expansions of tumor-reactive Vdelta1 gamma-delta T cells in newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer Immunol Immunother.* 2023;72(5):1209-24. doi: 10.1007/s00262-022-03312-3.
- Batar P, Alizadeh H, Rokszin G, Abonyi-Toth Z, Demeter J. Comorbidities and outcomes of patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a real-world, nationwide, retrospective study from Hungary. *Pathol Oncol Res.* 2024;30:1611497. doi: 10.3389/pore.2024.1611497.
- Damon LE, Andreadis CB. Chronic Myeloid Leukemia. In: Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW, McQuaid KR, editors. *Current Medical Diagnosis & Treatment* [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2025. Available from: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3495§ionid=288481197>.
- Benkhadra M, Ghasoub R, Hajeomar R, Alshurafa A, Qasem NM, Saglio G, et al. Caught in the Crossfire: Unmasking the Silent Renal Threats of Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia. *Cancers (Basel).* 2024;17(1):92. doi: 10.3390/cancers17010092.
- Sebbag E, Lauper K, Molina-Collada J, Aletaha D, Asklung J, Gente K, et al. 2024 EULAR points to consider on the initiation of targeted therapies in patients with inflammatory arthritis and a history of cancer. *Ann Rheum Dis.* 2024;ard-2024-225982. doi: 10.1136/ard-2024-225982.
- Gartenberg A, Winkel M, Leonard N. Spontaneous tumor lysis syndrome in a patient with chronic myeloid leukemia treated successfully with allopurinol. *Am J Emerg Med.* 2024;78:242.e1-e3. doi: 10.1016/j.ajem.2023.11.010.
- Pérez-Lamas L, de Paz Arias R, Díaz RMA, Montero LFC, Payer ÁR, Sierra M, et al. Hepatotoxicity as dose-limiting toxicity of the combination of bosutinib and atezolizumab in patients with chronic myeloid leukemia. Results of the ZEROLMC study. *Ann Hematol.* 2024;103(10):4045-55. doi: 10.1007/s00277-024-05662-7.
- Locher BN, Löwe P, Christen F, Damm F. Detection and Characterization of Clonal Hematopoiesis. *Methods Mol Biol.* 2025;2865:449-74. doi: 10.1007/978-1-0716-4188-0_20.
- Optimal Care Pathways. Blood Cancer – Chronic myeloid leukaemia [Internet]. Available from: <https://optimalcarepathways.com.au/ocp-cml-pathways/>.

Стаття надійшла до редакції 21.07.2025. – Дата першого рішення 24.07.2025. – Стаття подана до друку 01.09.2025

Hemostasis system disorders on the background of external respiratory function in the comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease and chronic pancreatitis

I. V. Dudka

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

The comorbidity course of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and chronic pancreatitis (CP) can exacerbate the clinical manifestations of both diseases and increases the frequency of relapses of the pathological process due to disturbances of hemocoagulation.

The objective: to establish the features of the external respiratory function and the state of selected hemostasis factors and fibrinolytic activity in patients with COPD and concomitant CP.

Materials and methods. 144 patients with COPD and CP were examined. The external respiratory function, total coagulation potential of blood plasma, enzymatic and non-enzymatic fibrinolysis, total fibrinolytic activity were investigated.

Results. CP contributes to the progression of bronchial obstructive syndrome with a maximum reduction in forced expiratory volume in the first second compared to the normal values (1.4 times, $p < 0.05$) and vital capacity (1.2 times, $p < 0.05$) observed in patients with comorbid COPD and CP. The prothrombin time was significantly shortened in all patient groups compared with the practically healthy individuals (PHI): in patients of group 1 – by 20.1%, in group 2 – by 26.3%, in group 3 – by 38.8% ($p_{1-3} < 0.05$). Plasma concentration of fibrinogen was significantly reduced across all patient groups in group 1 – by 12.3%, in group 2 – by 18.6%, in group 3 – by 29.2% ($p_{1-3} < 0.05$). Thrombin time was also reduced in all groups of patients with the greatest decline in group 3 – by 36.3% ($p < 0.05$) compared with group of PHI. Activation of systemic proteolysis was confirmed by changes in the activity of antithrombin III (AT III), the activity of which in patients of group 3 was reduced compared to the normative values by 29% ($p < 0.05$). Plasma total fibrinolytic activity in patients of all groups was significantly lower than the control indicators: in group 1 – by 12.8%, in group 2 – by 14.3% and in group 3 – by 21.7% ($p_{1-3} < 0.05$). The activity of Hageman-factor-dependent fibrinolysis (HFDF) was decreased in all groups: in group 1 – by 1.6 times, in group 2 – by 1.7 times, in group 3 – by 1.8 times ($p_{1-3} < 0.05$) compared with PHI with no significant difference between patient groups ($p > 0.05$). The activity of blood coagulation factor XIII in patients of group 1 was decreased by 24.3%, in group 2 – by 20.1%, in group 3 – by 32.6% ($p_{1-3} < 0.05$). In COPD patients with comorbid CP exacerbation, a significant decrease in plasminogen activity was found: in patients of group 1 – by 21.9%, in group 2 – by 32.2%, and in group 3 – by 42.6%, respectively ($p_{1-3} < 0.05$).

Conclusions. The factors that worsen the course of CP with hypoxia caused by COPD include a decrease in AT III activity by 29%; a decrease in enzymatic fibrinolytic activity by 21.7% and a decrease in HFDF activity by 1.8 times compared to normal values. Suppression of the anticoagulant potential of blood (decrease in AT III activity and blood coagulation factor XIII), decreased overall fibrinolytic activity due to inhibition HFDF and enzymatic fibrinolysis, a compensatory increase in the activity of non-enzymatic fibrinolysis and an increase in the proteolytic activity of blood plasma indicate the formation of a hypercoagulable syndrome, which is aggravated by dysfunction of external respiration in patients with CP and comorbid COPD. This leads to disorders in microcirculation processes in the pancreas in patients with COPD, which is one of the risk factors for exacerbation of CP.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, chronic pancreatitis, hemocoagulation, fibrinolysis, fibrinogen, prothrombin time, antithrombin III.

Розлади системи гемостазу на тлі порушення функції зовнішнього дихання при коморбідному перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та хронічного панкреатиту

I. V. Dudka

Коморбідний перебіг хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) і хронічного панкреатиту (ХП) може посилювати клінічну симптоматику обох захворювань і призводити до частих рецидивів патологічного процесу внаслідок змін у системі гемокоагуляції.

Мета дослідження: визначення особливостей функції зовнішнього дихання та стану окремих факторів гемостазу й фібринолітичної активності у хворих на ХОЗЛ із супутнім ХП.

Матеріали та методи. Обстежено 144 хворих на ХОЗЛ та ХП. Досліджували функцію зовнішнього дихання, загальний коагуляційний потенціал плазми крові, стан ферментативного та неферментативного фібринолізу, загальну фібринолітичну активність.

Результати. ХП зумовлює розвиток бронхообструктивного синдрому, при цьому максимальні показники зниження об'єму форсованого видиху за першу секунду порівняно з належними значеннями (в 1,4 раза, $p < 0,05$) та життєвої

емності легень (в 1,2 раза, $p < 0,05$) спостерігаються у хворих із коморбідним перебігом ХОЗЛ і ХП. Протромбіновий час достовірно знижувався в усіх групах спостереження порівняно з показниками практично здорових осіб (ПЗО): у хворих 1-ї групи – на 20,1%, 2-ї групи – на 26,3%, 3-ї групи – на 38,8% ($p_{1-3} < 0,05$). Вміст фібриногену в крові був достовірно знижений у хворих усіх груп: у 1-ї групі – на 12,3%, у 2-ї групі – на 18,6%, у 3-ї групі – на 29,2% ($p_{1-3} < 0,05$). Встановлено зниження тромбінового часу в усіх групах хворих, при цьому найбільше зниження відмічалось у пацієнтів 3-ї групи – на 36,3% ($p < 0,05$) порівняно з групою ПЗО. Активацію системного протеолізу підтверджували зміни активності антитромбіну III (АТ III), активність якого у хворих 3-ї групи була знижена порівняно з нормативними значеннями на 29% ($p < 0,05$). Сумарна фібринолітична активність плазми крові пацієнтів усіх груп була достовірно нижчою за контрольні показники: у 1-ї групі – на 12,8%, у 2-ї групі – на 14,3%, у 3-ї групі – на 21,7% ($p_{1-3} < 0,05$). Активність Хагеман-залежного фібринолізу (ХЗФ) знижувалася в усіх групах: у 1-ї групі – в 1,6 раза, у 2-ї групі – в 1,7 раза, у 3-ї групі – в 1,8 раза ($p_{1-3} < 0,05$) порівняно з ПЗО, без вірогідної різниці між групами ($p > 0,05$). Активність фактора згортання крові XIII у хворих 1-ї групи знизилася на 24,3%, 2-ї групи – на 20,1%, 3-ї групи – на 32,6% ($p_{1-3} < 0,05$). У хворих на ХОЗЛ із супутнім ХП відзначалося достовірне зниження потенційної активності плазміногену: у 1-ї групі – на 21,9%, у 2-ї групі – на 32,2%, у 3-ї групі – на 42,6% відповідно ($p_{1-3} < 0,05$).

Висновки. До факторів, що погіршують перебіг ХП у пацієнтів із гіпоксією, спричиненою ХОЗЛ, належать зниження активності АТ III на 29%; зниження ферментативної фібринолітичної активності на 21,7% та зниження активності ХЗФ в 1,8 раза відносно норми. Пригнічення антикоагулянтного потенціалу крові (зниження активності АТ III та фактора згортання крові XIII), зниження загальної фібринолітичної активності плазми крові внаслідок пригнічення ХЗФ та ферментативного фібринолізу, компенсаторне підвищення активності неферментативного фібринолізу й зростання протеолітичної активності плазми крові свідчать про формування гіперкоагуляційного синдрому, який посилюється внаслідок дисфункції зовнішнього дихання у пацієнтів із ХП і коморбідним ХОЗЛ. Це призводить до порушень процесів мікроциркуляції в підшлунковій залозі у пацієнтів із ХОЗЛ, що є одним із факторів ризику загострення ХП.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, хронічний панкреатит, гемокоагуляція, фібриноліз, фібриноген, протромбіновий час, антитромбін III.

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a heterogeneous lung disorder characterized by chronic respiratory symptoms (dyspnea, cough, expectoration), due to airways inflammation (bronchitis and bronchiolitis) and/or alveoli pathology (emphysema) that cause persistent and frequent progressive airflow obstruction. COPD is one of the most important causes of global morbidity and mortality, which leads to significant economic, social, and healthcare burdens, resulted in 3.5 million deaths in 2021, approximately 5% of all global deaths, according to the World Health Organization data [1, 2]. This problem becomes especially important in case of presence of other comorbid chronic diseases in patients with COPD, which are also characterized by progressive course and systemic inflammatory reactions, as, for example, chronic pancreatitis (CP) [3–5].

CP is a progressive inflammatory disease characterized by irreversible damage to the pancreatic tissue, destroying exocrine and endocrine function. Over time pancreatic parenchyma is replaced by fibrotic tissue, leading to severe abdominal pain, malabsorption, and diabetes mellitus [6]. Inflammatory mediators play a leading role in the pathogenesis of exacerbation of chronic diseases. The system of immunoregulation in these patients is characterized by elevated levels of acute phase reactants – C-reactive protein, ceruloplasmin, ferritin, haptoglobin, fibrinogen and others [7, 8]. The increase in these proteins reflects the activation of pathological process inherent in both COPD exacerbation and CP, ultimately leading to tissues and organs damage [3, 9].

Furthermore, the literature data describe quite various disorders of blood coagulation on the background of systemic inflammation and endothelium dysfunction in pancreatic diseases (decrease of antithrombin III (AT III) activity, increase of D-dimer level [10, 11], tendency to vascular thrombosis [12, 13]) as well as in COPD (decrease in prothrombin and AT III activity, a fibrinogen's level increase, an increase in plasma tolerance to heparin, a de-

crease in blood fibrinolytic activity, an increase activated partial thromboplastin time [14–17]).

It can be expected that the comorbid course of COPD and CP can worsen clinical symptoms of both diseases [18] and lead to frequent exacerbations of the pathological process due to changes in hemocoagulation. In patients with COPD due to hypoxia, accumulation of free radicals, toxic substances that contribute to the release of biologically active substances in the systemic circulation, increase in the total coagulation potential of the blood is observed [19], which is compensated by an increase in the activity of non-enzymatic fibrinolysis. We hypothesized that these disorders will significantly affect the course of concomitant CP and, presumably, can contribute to some mechanisms of progression of comorbid diseases. That is why the aim of our study was to determine the interconnections between computer spirometry indicators with hemostasis and fibrinolytic activity parameters.

The objective: to establish the features of the external respiratory function and the state of selected hemostasis factors and fibrinolytic activity in patients with COPD and concomitant CP.

MATERIALS AND METHODS

144 patients were examined, including 50 patients with an isolated course of COPD, GOLD 2, group E in the exacerbation phase (group 1), 49 patients with an isolated course of CP of mixed etiology with moderate severity exacerbation (group 2), 45 patients with COPD, GOLD 2, group E with accompanying CP of mixed etiology in exacerbation phase of moderate severity (group 3). The mean age of the patients was 52.2 ± 4.3 years. The control group consisted of 30 practically healthy individuals (PHI) of the appropriate age and gender.

The diagnosis of CP was made according to the unified clinical protocol approved by the Order of the Ministry of Health (MoH) of Ukraine No. 638 of September 10, 2014 “On the approval and implementation of medical and tech-

nological documents on the standardization of medical treatment for chronic pancreatitis” on the basis of classic clinical, ultrasonographic, biochemical methods, taking into account the Order of the MoH of Ukraine No. 1204 dated July 4, 2023 “On approval of the Unified clinical protocol of primary and specialized medical care “Chronic pancreatitis”” [20, 21]. The degree of pancreatic exocrine insufficiency was studied according to the Pancreatic Exocrine Insufficiency Questionnaire (2018) [22].

Diagnosis and treatment of COPD was prescribed in accordance with the national clinical guidelines (Order of the MoH of Ukraine No. 555 dated 06.27.2013, taking into account the Evidence-Based Adapted Clinical Guidelines for Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2020). Belonging to groups A, B, E of patients with COPD was assessed according to the COPD severity assessment scale according to ABE (GOLD 2023) [23, 24].

The duration of the disease in patients with COPD without concomitant CP was 9.36 ± 0.32 years in average. In patients in the group with concomitant CP, the average duration of COPD was 10.22 ± 0.31 years, which was practically no different from the duration of the disease in the group of patients without concomitant CP ($p > 0.05$). The average duration of CP at the beginning of the study was 5.46 ± 0.28 years. The average smoking history of the examined patients was 12.4 ± 4.6 years.

In accordance with clinical recommendations, combined treatment with inhaled β -adrenomimetics, anticholinergics and glucocorticoids were used in an individually selected dose for COPD control achievement. Patients with CP received analgesics, spasmolytics and pancreatic enzyme replacement therapy in accordance with clinical recommendations.

Inclusion criteria for the study: adult female and male patients, diagnosed with COPD (GOLD 2, 3, group E) in the exacerbation (group 1), CP of mixed etiology in the exacerbation phase of moderate severity (group 2), comorbid COPD and CP with the same characteristics (group 3). All participants were informed about the study plan and signed an informed consent; the study protocol was approved by the Biomedical Ethics Commission of the Bukovinian State Medical University of the MoH of Ukraine (Protocol No. 8).

The exclusion criteria for patients from the study were: acute phase or exacerbation of other chronic diseases, sub- and decompensation of vital organs, including acute myocardial infarction and unstable ischemic heart disease, acute surgical conditions and surgical interventions less than a month ago, abdominal aortic aneurysm, viral hepatitis in the active phase and cirrhosis, renal failure, oncological and hematological diseases, pregnancy, mental disorders.

To study the external respiration function computer spirometry was performed on Microlab 3300 spirometer (Sensor-Medics, the Netherlands) and bronchodilator reversibility testing was performed by use of salbutamol and ipratropium bromide inhalations.

The total coagulation potential of blood (prothrombin time (PTT), thrombin time (TT)), plasma total fibrinolytic activity (TFA), enzymatic fibrinolytic activity (EFA) and non-enzymatic fibrinolytic activity (NFA) in blood plasma, the Hageman-factor-dependent fibrinolysis (HFDF), the potential activity of plasminogen (PAP), the level of

fibrinogen in blood plasma, the activity of AT III, and the activity of factor XIII (fibrin-stabilizing factor) were carried out using standard methods by sets of reagents from Danysh LTD (Lviv) [25].

Statistical analysis of the obtained results was performed according to the type of types of data that were obtained. The normality of the distribution was checked using the Liliefors, Shapiro–Wilk tests and the method of direct visual assessment of histograms of the distribution of eigenvalues. Quantitative measures that had a normal distribution are presented as mean (M) \pm standard deviation (SD). Discrete values are presented in the form of absolute and relative frequencies (percentage of observations to the total number of examinees). Parametric tests with Student’s t-test or Fisher’s F-test were used to compare data that had a normal distribution. A difference of $p < 0.05$ was considered statistically significant. To assess the degree of dependence between variables, Pearson’s correlation analysis was used in the case of a parametric distribution and Spearman’s rank correlation coefficient in the case of a distribution of indicators that probably differed from normal. Statistical and graphical analysis of the obtained results was carried out using software packages StatSoft STATISTICA 10.0.1011 Enterprise edition (StatSoft Inc., USA), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, USA).

RESULTS AND DISCUSSION

The analysis of our study findings shows that in patients with COPD in the exacerbation phase without comorbid pathology, as well as with comorbid CP, the significant disorders in spirometric indicators are presented (Fig. 1, 2). The obtained data on respiratory function correspond to the stage of COPD in group E: a reduction in forced expiratory volume in the first second (FEV_1) to 50–80% of the predicted value. At the same time, a certain pattern of decreasing FEV_1 was observed. In particular, in patients with COPD the mean post-bronchodilator FEV_1 was 74.2% of the predicted value which was 1.2 times lower than in PHI ($p < 0.05$), in patients with both COPD and CP FEV_1 was 1.4 times lower than in PHI ($p < 0.05$) corresponding to 67.2% of the predicted value. To the contrast in patients with isolated CP the FEV_1 differed from the PHI only by 1.1% ($p < 0.05$) (Fig. 1). The results of the vital capacity (VC) study in patients with a combined course of COPD and CP indicated a significant decrease in patients of group 3 – by 1.2 times ($p < 0.05$), while in patients of groups 1 and 2 the indicator has only a tendency to decrease (Fig. 2).

The analysis of the 2nd phase of coagulation hemostasis showed that PTT was significantly decreased in all patient groups. The maximum decline in the indices was observed in patients of group 3 – by 38.8% compared with PHI ($p < 0.05$); in patients of group 1 PTT decreased by 20.1% compared with PHI ($p < 0.05$); and in patients of group 2 there was a decrease of PTT by 26.3% ($p < 0.05$) (Fig. 3). Evaluation of the 3rd phase of coagulation hemostasis demonstrated a significant decrease of fibrinogen level in the blood of all study patients: in patients of group 1 – by 12.3%, in group 2 – by 18.6%, in group 3 – by 29.2% compared with PHI with significant intergroup differences ($p < 0.05$) (Fig. 4).

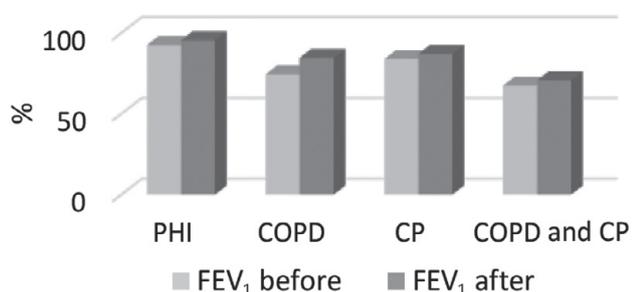


Fig. 1. FEV₁ before and after inhalation of salbutamol
Notes: PHI – practically healthy individuals; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; CP – chronic pancreatitis; FEV₁ – forced expiratory volume in the first second.

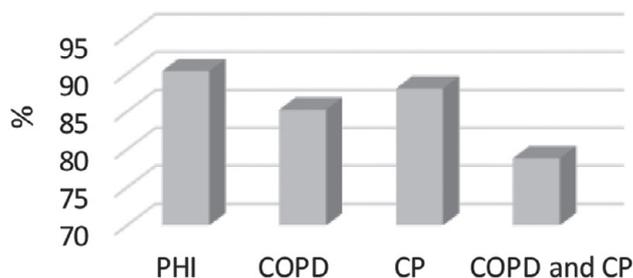


Fig. 2. Vital capacity
Notes: PHI – practically healthy individuals; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; CP – chronic pancreatitis.

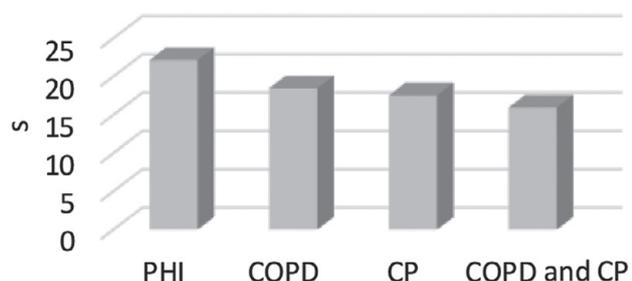


Fig. 3. Prothrombin time
Notes: PHI – practically healthy individuals; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; CP – chronic pancreatitis.

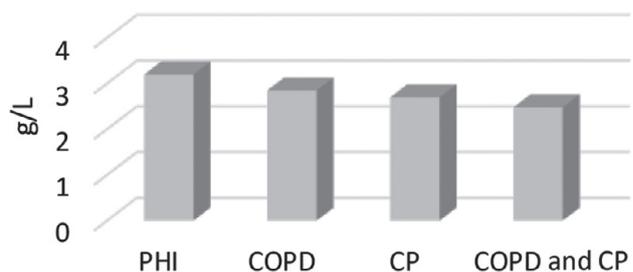


Fig. 4. Fibrinogen level
Notes: PHI – practically healthy individuals; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; CP – chronic pancreatitis.

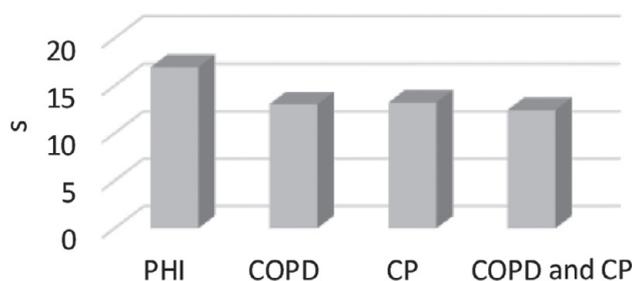


Fig. 5. Thrombin time
Notes: PHI – practically healthy individuals; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; CP – chronic pancreatitis.

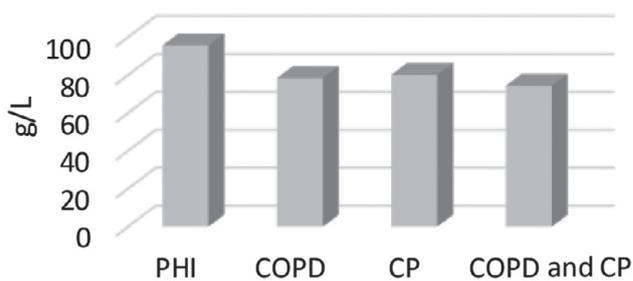


Fig. 6. Antithrombin III
Notes: PHI – practically healthy individuals; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; CP – chronic pancreatitis.

Analyzing the blood anticoagulant potential we found a reduction in TT in all groups of patients (Fig. 5) with the highest percentage of decline in the patients of group 3 – by 36.3% ($p < 0.05$) compared with PHI, but in the patients of group 1 TT decreased as well – by 30%, and in group 2 – by 28% with the reliable difference between groups 1, 2 and 3.

Activation of systemic proteolysis in general in patients with CP on the background of COPD was also confirmed by changes in the activity of one of the factors of the proteinase-inhibitory system – AT III (Fig. 6), which activity was reduced in group 3 patients – by 29% (compared to healthy people), which was a most low activity detected in our study, while in patients of group 2, there was a decrease in the activity of AT III by 19%, and in group 1 – by 22%.

The study of the fibrinolytic activity of blood showed that the plasma TFA in patients of all groups was signifi-

cantly lower than the control indicators: in group 1 – by 12.8%, in group 2 – by 14.3% and in group 3 – 21.7% ($p_{1-3} < 0.05$) (Fig. 7) with a significant intergroup difference ($p < 0.05$). TFA inhibition occurred due to a decrease in EFA: in patients of group 1 the indicator was significantly lower than in controls – by 31.9%, in group 2 – by 26.3%, while in group 3 the maximum suppression of EFA was registered – by 44.6% ($p_{1-3} < 0.05$). At the same time, NFA in patients of all groups was increased – compared to the PHI group by 17, 8 and 20%, respectively ($p_{1-3} < 0.05$), with a significant difference between groups 2 and 3 ($p < 0.05$). In patients of group 3, NFA acquired a compensatory maximum activity ($p < 0.05$).

In addition, there was a significant decrease in the activity of HFDF: in group 1 – by 1.6 times, in group 2 – by 1.7 times, in group 3 – by 1.8 times ($p_{1-3} < 0.05$) in comparison with PHI with no significant difference between

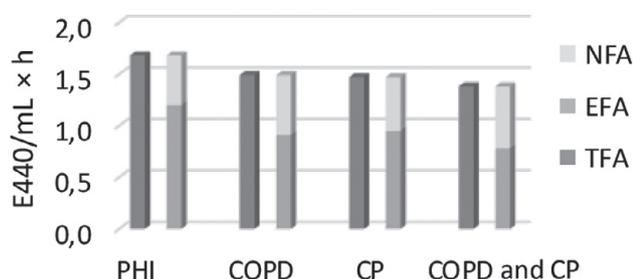


Fig. 7. Fibrinolytic activity

Notes: PHI – practically healthy individuals; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; CP – chronic pancreatitis; NFA – non-enzymatic fibrinolytic activity; EFA – enzymatic fibrinolytic activity; TFA – total fibrinolytic activity.

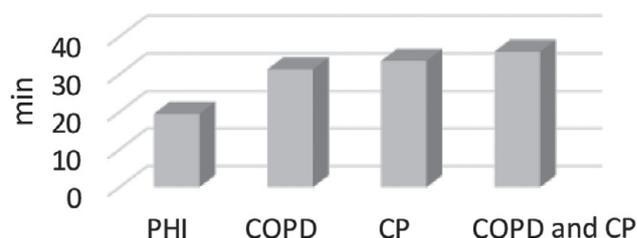


Fig. 8. Hageman-factor-dependent fibrinolysis

Notes: PHI – practically healthy individuals; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; CP – chronic pancreatitis.

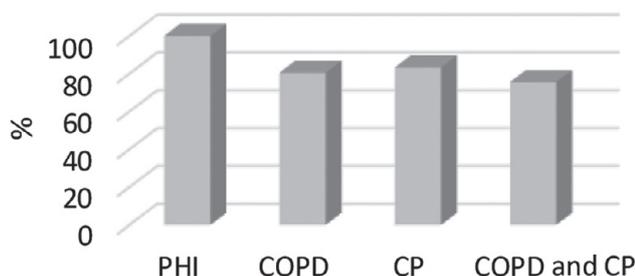


Fig. 9. Factor XIII activity

Notes: PHI – practically healthy individuals; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; CP – chronic pancreatitis.

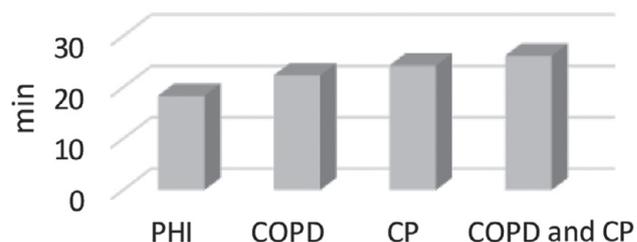


Fig. 10. Potential activity of plasminogen

Notes: PHI – practically healthy individuals; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; CP – chronic pancreatitis.

groups ($p > 0.05$) (Fig. 8). The activity of factor XIII in patients of group 1 was decreased by 24.3%, in group 2 – by 20.1%, in group 3 – by 32.6% ($p_{1-3} < 0.05$) (Fig. 9) that indicates disturbances in the post-coagulation phase of blood clotting. In COPD patients with accompanying CP, a significant decrease in PAP was found: in group 1 patients – by 21.9%, in group 2 patients – by 32.2%, and in group 3 – by 42.6%, respectively ($p_{1-3} < 0.05$) (Fig. 10).

Investigation of hemostasis and fibrinolysis in the 45 patients with comorbid COPD and CP (group 3), stratified by FEV_1 level into three subgroups – 70–79% ($n = 12$), 60–69% ($n = 17$), and 50–59% ($n = 16$) – showed that blood coagulation activity increases with worsening bronchial obstruction (Table). The analysis included 24 individuals from the PHI with complete data availability.

Indicators of the coagulation hemostasis and fibrinolysis system in patients with COPD with concomitant CP depending on FEV_1 , $M \pm SD$

Indexes	PHI (n = 24)	$FEV_1 = 70-79\%$ (n = 12)	$FEV_1 = 60-69\%$ (n = 17)	$FEV_1 = 50-59\%$ (n = 16)
PTT, s	22.10 ± 0.54	16.80 ± 0.26*	15.70 ± 0.15**/**	13.90 ± 0.33**/**/**
Fibrinogen level, g/L	3.190 ± 0.179	2.680 ± 0.019*	2.520 ± 0.031**/**	2.310 ± 0.018**/**/**
TT, s	16.90 ± 0.87	13.20 ± 0.24*	11.90 ± 0.14**/**	10.80 ± 0.20**/**/**
AT III, g/L	95.500 ± 2.014	76.100 ± 2.203*	71.260 ± 3.862*	68.230 ± 2.830*
TFA, E440/mL x h	1.680 ± 0.022	1.480 ± 0.016*	1.400 ± 0.004**/**	1.320 ± 0.002**/**/**
NFA, E440/mL x h	0.480 ± 0.018	0.650 ± 0.026*	0.720 ± 0.003**/**	0.720 ± 0.004**/**
EFA, E440/mL x h	1.200 ± 0.025	0.860 ± 0.004*	0.670 ± 0.005**/**	0.600 ± 0.003**/**/**
HFDF, min	19.40 ± 0.18	34.10 ± 2.13*	35.60 ± 2.03*	37.50 ± 2.39*
Factor XIII activity, %	99.900 ± 3.446	80.760 ± 3.531*	73.160 ± 2.249*	67.390 ± 2.086*
PAP, min	18.30 ± 0.26	23.40 ± 0.60*	25.80 ± 0.28**/**	28.00 ± 0.22**/**

Notes: COPD – chronic obstructive pulmonary disease; CP – chronic pancreatitis; FEV_1 – forced expiratory volume in the first second; PHI – practically healthy individuals; * – the difference is significant compared to the PHI ($p < 0.05$); ** – the difference is significant compared to the COPD patients with $FEV_1 = 70-79\%$ ($p < 0.05$); *** – the difference is significant compared to the COPD patients with $FEV_1 = 60-69\%$ ($p < 0.05$); PTT – prothrombin time; TT – thrombin time; AT III – antithrombin III; TFA – total fibrinolytic activity; NFA – non-enzymatic fibrinolytic activity; EFA – enzymatic fibrinolytic activity; HFDF – Hageman-factor-dependent fibrinolysis; PAP – potential activity of plasminogen.

Thus, we can make a preliminary conclusion that CP contributes to the progression of broncho-obstructive syndrome. The most pronounced reductions in FEV₁ relative to the predicted values were observed in patients with a comorbid course of COPD and CP.

As the VC indicator in the whole cohort ranged between 80–90%, patients with the restrictive type of pulmonary impairment were excluded, however a statistically significant reduction in VC observed in comorbid patients with COPD and CP comparing to mean VC in PHI, can be explained by the phenomenon of maldigestion due to CP with bloating, resulted in unilateral diaphragm elevation and further development of respiratory area restriction in the basal parts of the lungs [12].

Reduction of fibrinogen levels in the blood of patients with COPD indicates either an impaired synthesis of coagulation factor I in the liver (although the functional state of the liver in the examined patients was within normal limits), or activation of the hemostatic system in response to inflammation, which promotes development of the hypercoagulable state, formation of parietal microthrombi and involvement of a significant amount of fibrinogen in this process [16]. A more pronounced decrease in fibrinogen levels in patients suffering from COPD with concomitant CP is suggestive for consumption coagulopathy, that is, increased fibrinogen utilization in the process of intravascular coagulation with simultaneous depletion of the circulating pool of factor I [13].

The intensity of plasma proteolysis in inflammatory conditions generally increases in a variety of internal pathologies and is controlled by multiple tissue and plasma protease inhibitors (α_2 -macroglobulin, α_1 -proteinase inhibitor, AT III, etc.). An imbalance of these systems can lead to a predominance of protein catabolism processes that perform structural (components of cell membranes, coagulation hemostasis) and transport functions that is also a powerful destabilizing factor [15].

Analysis of hemostasis and fibrinolysis indicators in COPD patients with concomitant CP depending on FEV₁ reduction (%) showed that with increasing bronchial obstruction is associated with increased blood coagulation activity (Table), with the exception of fibrinogen content (most likely due to consumption coagulopathy). In these patients the activity of anticoagulation system factors decreased, the total and enzymatic activity of fibrinolysis declined, while the non-enzymatic activity was compensatorily increased. In COPD conditions hypoxia, activation of anaerobic glycolysis, as well as accumulation of under-oxidized products and systemic acidosis are powerful activators of the coagulation system, which contribute to the development of hypercoagulability syndrome in COPD

patients. Disturbances in microcirculation processes in the pancreas due to activation of blood coagulation processes with insufficiency in anticoagulant factors and fibrinolytic systems is one of the risk factors for CP exacerbation in patients with COPD and, probably, for pancreatic fibrosis [7].

Reducing the intensity of collagenolysis in patients from groups 1 and 2 contributed to the development of diffuse pulmonary fibrosis as a response to chronic inflammation. At the same time, an imbalanced increase in proteolytic activity due to reduced expression of its inhibitors in COPD patients with CP led to progressive destruction of cell membranes in alveolocytes, acinar epithelium of the pancreas and bronchial mucosa epithelium with further acceleration of their apoptosis and development of desquamation, atrophic changes and metaplasia. Collectively, these factors act as inducers of inflammation, and contribute to the formation of both pulmonary and pancreatic fibrosis [7].

The results of the study of anti-coagulation and fibrinolytic system factors indicate the formation of a hyper-coagulation syndrome in COPD patients with accompanying CP. The consequence of significant hemocoagulation activation on background of TFA suppression is local blood clotting in the small lungs vessels. The main purpose of HFDF is to “cleanse” the vascular bed from fibrin clots formed under these conditions [12, 17]. We found a decrease in the rate of HFDF that is a likely cause of compensatory activation of NFA. Slowing blood circulation in the lungs due to the blood clots formation in the microvessels promotes increased hypoxia and, probably, the formation of reactive oxygen species and free nitrogen radicals with subsequent damage to cell membranes and closure of the “vicious” circle of pathogenesis of COPD and CP progression.

CONCLUSIONS

Factors worsening the course of CP in patients with hypoxia due to COPD are a decrease in AT III activity by 29%; a decrease in enzymatic fibrinolytic activity by 21.7%; a decrease in HFDF activity by 1.8 times from the normal level. The inhibition of anticoagulant potential of the blood (AT III activity, factor XIII), suppression of total fibrinolytic activity of blood plasma due to inhibition of enzymatic, HFDF, compensatory increase in the activity of non-enzymatic fibrinolysis, increased proteolytic activity of blood plasma indicates the formation of hypercoagulable syndrome, which is intensified by respiratory function disorders, in patients with CP with comorbid COPD. As a result, in patients with COPD, microcirculation processes in the pancreas are damaged, which is one of the risk factors for exacerbation of CP.

Information about the author

Dudka Inna V. – Bukovinian State Medical University, Chernivtsi; tel.: (050) 920-07-19. *E-mail:* dudka.inna@bsmu.edu.ua
ORCID: 0000-0001-9941-1878

Відомості про автора

Дудка Інна Володимирівна – Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці; тел.: (050) 920-07-19.
E-mail: dudka.inna@bsmu.edu.ua
ORCID: 0000-0001-9941-1878

REFERENCES

- Zou W, Ou J, Wu F, Fan H, Hou Y, Li H, et al. Association of mild chronic obstructive pulmonary disease with all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis. *Pulmonology*. 2024;31(1):1-9. doi: 10.1016/j.pulmoe.2023.09.002.
- Kolsum U, Damera G, Pham T, Southworth T, Mason S, Karur P, et al. Pulmonary inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease with higher blood eosinophil counts. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):1181-4. doi: 10.1016/j.jaci.2017.04.027.
- Zhelezniakova NM, Babak OYA. Routes of implementation and factors of escalation of systemic inflammatory response in comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and chronic pancreatitis. *New Armenian Med J*. 2017;11(2):27-32.
- Khorunzhaya V, Dorofeyev A, Chorostowska-Wynimko J, Rozy A, Struniawski R. The prognostic importance of the protease-antiprotease imbalance in development of chronic obstructive pulmonary disease comorbid with chronic pancreatitis. *Eur Respirat J*. 2015;46(59):PA658. doi: 10.1183/13993003.congress-2015.PA658.
- Hristich T, Hontsariuk D. Pathogenetic aspects of chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease comorbidity. *Gastroenterology*. 2021;53(1):54-61. doi: 10.22141/2308-2097.53.1.2019.163459.
- Goosenberg E, Lappin SL. Chronic Pancreatitis [Internet]. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482325/>.
- Dudka I, Khukhlina O, Dudka T, Hryniuk O, Paviuk V. Features of pancreatic parenchyma fibrosis in the comorbid course of chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Med Perspekt*. 2024;29(4):101-8. doi: 10.26641/2307-0404.2024.4.319237.
- Robinson SM, Rasch S, Beer S, Valantiene I, Mickevicius A, Schlaipfer E, et al. Systemic inflammation contributes to impairment of quality of life in chronic pancreatitis. *Sci Rep*. 2019;9(1):7318. doi: 10.1038/s41598-019-43846-8.
- Siemiatkowski A, Wereszczynska-Siemiatkowska U, Mroczko B, Galar M, Maziewski T. Circulating endothelial mediators in human pancreatitis-associated lung injury. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(6):728-34. doi: 10.1097/MEG.0000000000000338.
- Yang N, Hao J, Zhang D. Antithrombin III and D-dimer levels as indicators of disease severity in patients with hyperlipidaemic or biliary acute pancreatitis. *J Int Med Res*. 2017;45(1):147-58. doi: 10.1177/0300060516677929.
- Gui M, Zhao B, Huang J, Chen E, Qu H, Mao E. Pathogenesis and Therapy of Coagulation Disorders in Severe Acute Pancreatitis. *J Inflamm Res*. 2023;16:57-67. doi: 10.2147/JIR.S388216.
- Walia D, Saraya A, Gunjan D. Vascular complications of chronic pancreatitis and its management. *World J Gastrointest Surg*. 2023;15(8):1574-90. doi: 10.4240/wjgs.v15.i8.1574.
- Chung WS, Lin CL. Comorbid risks of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism in patients with chronic pancreatitis: A nationwide cohort study. *J Thromb Haemost*. 2016;14(1):98-104. doi: 10.1111/jth.13195.
- Ibatova ShM, Mamatkulova FK. Study of the parameters of the blood hemostasis system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eura Med Res Per*. 2023;24:25-30.
- Zhang S, Li X, Ma H, Zhu M, Zhou Y, Zhang Q, et al. Relationship between antithrombin III activity and mortality in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *COPD*. 2022;19(1):353-64. doi: 10.1080/15412555.2022.2106200.
- Liu M, Hu R, Jiang X, Mei X. Coagulation dysfunction in patients with AECOPD and its relation to infection and hypercapnia. *J Clin Lab Anal*. 2021;35(4):e23733. doi: 10.1002/jcla.23733.
- Saienko V, Konopkina L. The systemic inflammation and factors of coagulation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respiratory J*. 2014;44(58):P4732. doi: 10.1183/13993003/erj.44.Suppl.58.P4732.
- Babinets LS, Protsyuk RG, Kvasnitska OS. Smoking as a factor of immune deficiency deepening in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic pancreatitis. *Likarska Sprava*. 2019;(1-2):17-22. doi: 10.31640/JVD.1-2.2019(3).
- Yakovlieva VH. Peculiarities of coagulation hemostasis disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Med perspekt*. 2015;20(3):56-60. doi: 10.26641/2307-0404.2015.3.53133.
- Ministry of Health of Ukraine. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) medical care and medical rehabilitation for chronic pancreatitis [Internet]. 2014. Order No. 638; 2014 Sep 10. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0638282-14#Text>.
- Ministry of Health of Ukraine. On the approval of the Unified Clinical Protocol of Primary and Specialized Medical Care "Chronic Pancreatitis" [Internet]. 2023. Order No. 1204; 2023 July 04. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1204282-23#Text>.
- Johnson CD, Williamson N, Janssen-van Solingen G, Arbuckle R, Johnson C, Simpson S, et al. Psychometric evaluation of a patient-reported outcome measure in pancreatic exocrine insufficiency. *Pancreatol*. 2019;(1):182-90. doi: 10.1016/j.pan.2018.11.013.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2022 GOLD Reports. 2022 Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD [Internet]. 2022. Available from: <https://goldcopd.org/2022-gold-reports/>.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. GOLD 2022 report. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2023 Report [Internet]. 2023. Available from: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>.
- Mahalias VM, Mikheiev AO, Rohovyi Yule, Shcherbinina AV, Turchynets TH, Chipko TM. Modern methods of experimental and clinical research of the central research laboratory of the Bukovinian State Medical Academy. *Chernivtsi: BDMA*; 2001. 42 p.

Стаття надійшла до редакції 24.04.2025. – Дата першого рішення 29.04.2025. – Стаття подана до друку 06.06.2025

Лікування синдрому надмірного бактеріального росту у пацієнтів із синдромом подразненого кишечника. Доцільність використання синбіотика

Р. Н. Хайрнасов^{1, 2}, А. В. Хайрнасова^{1, 2}, Л. В. Хіміон¹

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

²Українсько-німецький противиразковий гастроентерологічний центр «ВУК-Київ», м. Київ

Мета дослідження: оцінка доцільності включення синбіотика Актив Флора Дуо Плюс у схему лікування пацієнтів із синдромом подразненого кишечника з діареєю (СПК-Д) та синдромом надмірного бактеріального росту (СНБР). **Матеріали та методи.** У дослідження залучено 69 пацієнтів із СНБР на тлі СПК-Д: чоловіків – 43,5%, жінок – 56,5%, усі віком від 23 до 72 років (середній вік – $43,6 \pm 12,1$ року). Після виключення запальних захворювань кишечника та інфекцій як причин діарейного синдрому діагноз СПК-Д встановлювали відповідно до Римських критеріїв IV, а СНБР – за результатами водневого дихального тесту з навантаженням лактулозою. На I етапі дослідження всім пацієнтам проводили лікування СНБР (рифаксимін у дозі 550 мг 3 рази на добу протягом 14 днів). На II етапі пацієнти, рандомізовані в основну групу (ОГ, n = 32), додатково вживали синбіотик Актив Флора Дуо Плюс по 1 капсулі 2 рази на добу (рекомендована порція) протягом 20 днів. Результати впливу лікування на кишкові симптоми в досліджуваній групі пацієнтів порівнювали через 20 днів із контрольною групою (КГ, n = 37), яка продовжувала стандартне лікування та спостереження без вживання синбіотика. У процесі дослідження всім пацієнтам проводили оцінювання якості життя, пов'язаної із СПК-Д, вираженості здуття живота, болю в животі, самопочуття після акту дефекації за 10-бальними шкалами опитувальників. Аналіз даних та рандомізацію (за допомогою вбудованого генератора випадкових чисел) здійснювали в електронних таблицях Microsoft Excel, додатково застосовуючи пакет прикладних програм IBM SPSS Statistics 23.0 для статистичної обробки.

Результати. На I етапі лікування СНБР спостерігалася тенденція до покращення стану пацієнтів в обох групах за всіма параметрами, що аналізувалися (здуття живота, біль у животі, задоволеність дефекацією, якість життя, пов'язана із СПК-Д). За результатами II етапу виявлено подальше статистично значуще покращення стану пацієнтів в ОГ, які додатково вживали Актив Флора Дуо Плюс, порівняно з КГ за всіма шкалами, що аналізувалися ($p < 0,001$; односторонній критерій).

Висновки. Включення синбіотика Актив Флора Дуо Плюс у схему лікування пацієнтів із СНБР на тлі СПК-Д є доцільним для покращення основних кишкових симптомів і загального показника якості життя.

Ключові слова: функціональні гастроінтестинальні розлади, синдром подразненого кишечника, синдром надмірного бактеріального росту, діарея, синбіотик.

Treatment of excessive bacterial growth in patients with irritable bowel syndrome. The advisability of using synbiotics

R. N. Khairnasov, A. V. Khairnasova, L. V. Khimion

The objective: to evaluate the feasibility of using the synbiotic Active Flora Duo Plus in the treatment of patients with irritable bowel syndrome with diarrhea (IBS-D) and small intestinal bacterial overgrowth (SIBO).

Materials and methods. The study involved 69 patients with SIBO against the background of IBS-D: men – 43.5%, women – 56.5% aged 23 to 72 years (mean age 43.6 ± 12.1 years). After excluding inflammatory bowel diseases and infections as causes of diarrhea syndrome, the diagnosis of IBS-D was established according to the Rome IV criteria, and SIBO – according to the results of a hydrogen breath test with lactulose loading. In the I stage of the study all patients were treated with SIBO (14 days of rifaximin at a dose of 550 mg 3 times a day). In the II stage the patients were randomized to the main group (MG, n = 32) and additionally were prescribed a 20-day course of treatment with the synbiotic Active Flora Duo Plus at a dose of 1 capsule twice daily (recommendation dose). The results of the treatment's effect on intestinal symptoms in the study group of patients were compared after 20 days with the control group (CG, n = 37), who continued standard treatment and observation without the use of synbiotics. During the study, all patients were assessed for quality of life related to IBS-D, bloating, abdominal pain, and well-being after defecation using 10-point questionnaire scales.

Data analysis and randomization (using the built-in random number generator) were performed in Microsoft Excel spreadsheets, with the IBM SPSS Statistics 23.0 statistical software package additionally used for statistical analysis.

Results. At the I stage of treatment with SIBO, there was a tendency toward improvement in the condition of patients in both groups for all analyzed parameters (bloating, abdominal pain, satisfaction with defecation, quality of life associated with IBS-D). The results of the II stage of treatment showed a further statistically significant improvement in the condition of patients in the MG who took Active Flora Duo Plus compared to the CG on all scales analyzed ($p < 0.001$; one-sided).

Conclusions. The inclusion of the synbiotic Active Flora Duo Plus in the complex treatment of patients with IBS-D is advisable for improving all major intestinal symptoms and overall quality of life.

Keywords: functional gastrointestinal disorders, irritable bowel syndrome, intestinal bacterial overgrowth syndrome, diarrhea, synbiotic.

Функціональні гастроінтестинальні розлади (ФГР), або розлади взаємодії кишечника та мозку, – це шлунково-кишкові розлади, пов'язані з будь-якою комбінацією порушення моторики, вісцеральної гіперчутливості, зміненої функції слизової оболонки та імунної системи, зміненої кишкової мікробіоти й роботи центральної нервової системи. Вони призводять до значних глобальних витрат на охорону здоров'я та погіршення якості життя, пов'язаної зі здоров'ям [27]. Найпоширенішим ФГР є синдром подразненого кишечника (СПК) [6].

СПК – це поширене хронічне функціональне захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що характеризується болем у животі, пов'язаним із дефекацією або зміною режиму випорожнення та значно впливає на якість життя пацієнтів, створюючи суттєвий соціально-економічний тягар [2, 11]. Поширеність СПК значно варіює між країнами через відмінності в харчуванні, культурі та можливостях діагностики. СПК відповідно до Римських критеріїв IV (2023) поширений в Єгипті (7,6%), а також країнах Азії (1,3–4,7%), Європи (3,5–5,9%), Америки (3,5–5,3%), Австралії (3,5%) та Південної Африки (5,9%) [11]. Захворювання уражує 5–10% здорового населення одночасно та у більшості пацієнтів має рецидивно-ремітуючий перебіг [25]. СПК характеризується кількома симптомами з боку ШКТ, як-от болем у животі, здуттям живота, позивами до дефекації, відчуттям неповного випорожнення кишечника й зміною режиму випорожнення без будь-яких органічних та біохімічних відхилень. СПК також чинить значний негативний вплив на якість життя і позначається на працездатності, повсякденній діяльності пацієнтів [3, 13]. На основі Римських критеріїв IV, СПК класифікується за переважаючим типом калу, який визначають за допомогою Брістольської шкали калу [13]. Існує чотири підтипи СПК [2, 15]:

- СПК з переважанням закрепи: понад 25% твердого стільця та менше ніж 25% рідкого;
- СПК з переважанням діареї (СПК-Д): понад 25% рідкого стільця та менш як 25% твердого. Це найпоширеніший підтип, який уражує близько 40% пацієнтів [18];
- СПК змішаного типу: понад 25% рідкого стільця та більше ніж 25% твердого;
- некласифікований СПК: менше ніж 25% рідкого стільця та менш як 25% твердого.

СПК-Д – поширене хронічне захворювання ШКТ, яке характеризується дискомфортом у животі та епізодичною діареєю [29].

Вважається, що патофізіологія СПК досі до кінця не вивчена, однак враховується кілька факторів, зокрема психологічний стрес, зміни моторики ШКТ, вісцеральна гіперчутливість, надмірний бактеріальний ріст, вплив факторів навколишнього середовища, насамперед харчова поведінка та зміни кишкової мікробіоти [1, 13]. Патогенез СПК, який раніше вважався переважно психогенним за походженням, нині розглядається як багатофакторний. Однією з причин такої зміни парадигми є усвідомлення того, що зміна мікрофлори кишечника, зокрема синдром надмірного бактеріального росту (СНБР) тонкої кишки, спричиняє

симптоми СПК [8]. Існує кілька факторів, пов'язаних із СНБР у пацієнтів із СПК. До них належать жіноча стать, старший вік, переважно симптоми здуття живота та метеоризму, а також СПК-Д [22].

СНБР ускладнює перебіг низки захворювань і може відігравати патогенетичну роль у розвитку їхніх симптомів. СНБР значно асоційований із функціональною диспепсією, СПК, функціональним здуттям живота, функціональним закрепом, функціональною діареєю та іншими ФГР. До клінічних проявів СПК належать діарея, здуття живота і біль, порушення моторики кишечника й зміна звичок дефекації, тому СПК подібний до симптомів СНБР. У результаті СНБР часто діагностують як СПК. Наразі питання, чи є СНБР причиною СПК або його супутнім захворюванням, залишається дискусійним, оскільки клінічні критерії діагностики СПК є ширшими, ніж критерії діагностики СНБР [5]. Для діагностики СНБР рекомендовано проводити дихальні тести з лактулозою [20]. На сьогодні дихальний тест із лактулозою є неінвазивним, зручним для виконання та прийнятним для пацієнтів, тому широко застосовується в діагностиці СНБР [5].

Лікування СНБР є особливо складним через його етіологію, багатофакторну природу та тенденцію до рецидивів після лікування. Підходи до лікування СНБР є різноманітними й часто залежать від основного захворювання та супутніх розладів травної системи. Цілі лікування СНБР включають: корекцію основної причини виникнення, формування належної харчової поведінки та зменшення кількості патогенних бактерій за допомогою антибіотиків [26]. Наразі рифаксимін широко застосовується для лікування СНБР, враховуючи його широкий спектр дії та низьку абсорбцію у ШКТ, зберігаючи при цьому хорошу антибактеріальну активність, що робить його ефективним і безпечним [7]. Дослідження продемонстрували значну ремісію симптомів після терапії рифаксиміном у пацієнтів із СПК та СНБР [9, 17, 21, 23]. Клінічні дослідження показали, що ефективність терапії можна підвищити, поєднуючи антибіотики з пробіотиками або синбіотиками. Прикладом є використання штаму *Saccharomyces (S.) boulardii*, який характеризується стійкістю до антибіотиків і кращим проникненням у ШКТ [12, 19]. Відомо, що пробіотики виявляють низку корисних ефектів, як-от зміну імунної відповіді хазяїна в ШКТ та зниження росту патогенних організмів шляхом покращення мікробного балансу. Встановлено, що кілька штамів використовуються як пробіотики, зокрема *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* і навіть *Saccharomyces* [28].

Модифікація дієти для пацієнтів із СПК включає елімінаційні дієти (шляхом виключення продуктів, що посилюють симптоми), збільшення споживання харчових волокон, безглютенову дієту та фізичну активність. Також рекомендовано дієту з низьким вмістом ферментованих оліго-, ди-, моносахаридів і поліолів (FODMAP). Дієта з низьким вмістом FODMAP також була рекомендована пацієнтам із СПК як лікування першої лінії на первинному рівні медичної допомоги [4]. Ефективність пробіотиків при СПК також була вивчена, при цьому симптоми здуття живота, болю в животі демонстрували значне покращення [24].

Пробіотики безпечні та ефективні для пацієнтів із СПК, особливо ті, що застосовуються протягом короткого періоду. Було показано, що пробіотики покращують загальну частоту випорожнень, час транзиту кишкового вмісту й консистенцію калу [10].

Таким чином, пробіотики відіграють корисну роль при хронічних захворюваннях, зокрема СПК. Однак їх вплив на відновлення мікрофлори кишечника після лікування СНБР у пацієнтів із СПК ще до кінця не вивчений.

Мета дослідження: оцінка доцільності включення синбіотика Актив Флора Дуо Плюс у схему лікування пацієнтів із СПК-Д та СНБР.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження залучено 69 пацієнтів із СНБР на тлі СПК-Д. Діагноз СПК верифікували відповідно до Римських критеріїв IV [14]. Чоловіки становили 43,5%, жінки – 56,5%. Вік обстежуваних коливався від 23 до 72 років. Середній вік пацієнтів – $43,6 \pm 12,1$ року. Пацієнти обстежувалися та лікувалися в Українсько-німецькому противиразковому гастроентерологічному центрі «ВУК-Київ». Клінічне дослідження відповідає міжнародним нормативним актам та законам України: «Основи законодавства України про охорону здоров'я» (1993 р.), «Про лікарські засоби» (1996 р.), «Про захист персональних даних» (2010 р.).

Усім пацієнтам було роз'яснено суть та етапи дослідження, після чого вони підписали інформовану згоду на участь у клінічному дослідженні, дизайн і протокол якого були затверджені етичною комісією лікувального закладу. Дослідження проведено з дотриманням принципів біоетики та законодавчих норм та вимог, зокрема Гельсінської декларації (2000 р.) та законодавства України.

Статистичний аналіз

Аналіз даних та рандомізацію (за допомогою вбудованого генератора випадкових чисел) здійснювали в електронних таблицях Microsoft Excel, додатково застосовуючи пакет прикладних програм IBM SPSS Statistics 23.0 для статистичної обробки.

Для узагальнення результатів застосовували описову статистику. Кількісні змінні подавали у вигляді чисельності вибірки (n), середнього значення (M), медіани (ME), стандартного відхилення (SD), мінімуму (Min) та максимуму (Max). Категоріальні змінні подавали як абсолютні значення та відсоткові частки. Для представлення результатів використовували графічні методи та інтервальне оцінювання з побудовою довірчих інтервалів для середніх значень або медіан залежно від характеру розподілу даних [35].

Перевірку нормальності розподілу здійснювали за допомогою критерію Шапіро – Уїлка ($\alpha = 0,01$). Виконання передумов параметричних методів оцінювали шляхом аналізу залишків. Порівнюючи дві незалежні групи, застосовували критерій Стюдента або критерій Манна – Уїтні залежно від відповідності розподілу нормальному закону. Для аналізу змін показників у динаміці (до та після лікування) використовували парний критерій Стюдента або критерій знакових рангів Вілкоксона.

Вплив факторів оцінювали за допомогою двофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) з подальшим аналізом контрастів. У разі порушення припущення про нормальність застосовували ранговий дисперсійний аналіз [36].

Рівень статистичної значущості встановлювали при рівні $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

СНБР діагностували за результатами водневого дихального тесту з навантаженням лактулозою. У дослідженні оцінювали інтенсивність і локалізацію абдоминального болю, частоту й характер стільця, наявність домішок у калі, здуття живота. Критерії виключення: запальні захворювання кишечника, шлунково-кишкові інфекції, хірургічні втручання на ШКТ (окрім апендектомії) в анамнезі. Перед початком лікування та під час динамічного спостереження стан усіх пацієнтів оцінювали за результатами фізикального огляду та за стандартними 10-бальними шкалами (де 0 – найкраща оцінка, а 10 – найгірша): оцінювали якість життя, пов'язану із СПК-Д, відчуття здуття живота, біль у животі та задоволеність актом дефекації.

Дослідження складалося з двох етапів. На I етапі 69 пацієнтів отримували курс лікування СНБР рифаксиміном у дозі 550 мг 3 рази на добу протягом 14 днів.

Після завершення I етапу дослідження (перед початком II етапу) методом простої рандомізації пацієнтів було розподілено на дві групи – основну групу (ОГ) і контрольну групу (КГ). На II етапі, який тривав 20 днів:

- пацієнти ОГ отримували Актив Флора Дуо Плюс у дозі 1 капсула 2 рази на добу;
- учасники КГ продовжували спостереження (рис. 1).

Актив Флора Дуо Плюс – це синбіотик, що поєднує у складі 2 пробіотики та інулін. Його складові виявляють протидіарейні, антимікробні та імунomodulatory властивості. *S. boulardii* та *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), що входять до складу, сприяють запобіганню та усуненню симптомів гострої діареї, а також нормалізації консистенції калових мас, створюють сприятливі умови для відновлення корисної мікрофлори травного тракту. Пробіотичні властивості *S. boulardii* та LGG ATCC 53103 добре досліджено [30–32], та вони рекомендовані Всесвітньою організацією гастроентерологів для лікування гострої діареї, а також антибіотик-асоційованої діареї [33]. Слід зазначити, що штам *S. boulardii* DBVPG 6763, що входить до складу Актив Флора Дуо Плюс, є на 99% генетично спорідненим до штамів *S. boulardii* CNCM I-745 та ATCC MYA-796 (відрізняються довжиною мікросателітів та хромосомними інверсіями, що урізноманітнює їхні пробіотичні властивості) [34].

Через 20 днів повторно оцінювали стан пацієнтів за допомогою опитувальників.

Клініко-демографічна характеристика включених у дослідження пацієнтів наведена в табл. 1.

Результати порівняльного аналізу досліджуваних параметрів у пацієнтів, включених у дослідження та надалі рандомізованих в ОГ та КГ, наведено в табл. 2.

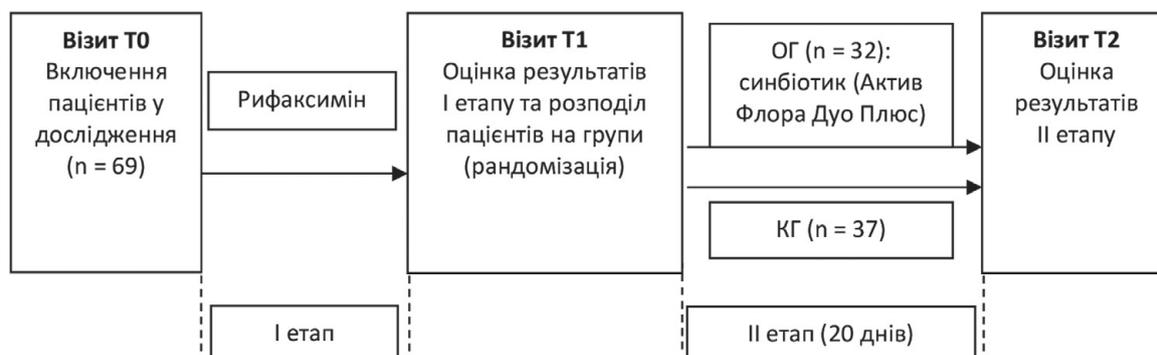


Рис. 1. Загальна схема дослідження

Таблиця 1

Клініко-демографічна характеристика пацієнтів

Показники	Статистичні показники					
	n	M	Me	SD	Min	Max
Вік, роки	69	43,62	40	12,13	23	72
Здуття живота, бали	69	9,23	9	0,75	7	10
Біль у животі, бали	69	8,03	8	0,80	7	10
Задоволеність дефекацією, бали	69	7,06	7	1,29	5	9
Якість життя із СПК-Д, бали	69	8,80	9	0,81	6	10

Примітки: СПК-Д – синдром подразненого кишечника з діареєю; n – чисельність вибірки; M – середнє значення; ME – медіана; SD – стандартне відхилення; Min – мінімум; Max – максимум.

Таблиця 2

Оцінка досліджуваних параметрів у включених у дослідження пацієнтів (Т0)

Показники, бали	Група	Статистичні показники					
		n	M	Me	SD	Min	Max
Здуття живота	ОГ	32	9,06	9	0,80	7	10
	КГ	37	9,38	9	0,68	8	10
Біль у животі	ОГ	32	8,03	8	0,86	7	10
	КГ	37	8,03	8	0,76	7	10
Задоволеність дефекацією	ОГ	32	6,50	7	1,32	5	9
	КГ	37	7,54	8	1,07	5	9
Якість життя, пов'язана із СПК-Д	ОГ	32	8,69	9	0,59	8	10
	КГ	37	8,89	9	0,97	6	10

Примітки: візит Т0 – включення пацієнтів у дослідження; СПК-Д – синдром подразненого кишечника з діареєю; n – чисельність вибірки; M – середнє значення; ME – медіана; SD – стандартне відхилення; Min – мінімум; Max – максимум.

Оскільки дані були розподілені в групах не нормально, було виконано порівняння груп за допомогою критерію Манна – Уїтні. У вихідному стані групи були однорідними за оцінками здуття живота, болями в животі та якістю життя, пов'язаною із СПК-Д на тлі СНБР.

Групи статистично значуще відрізнялися за оцінками задоволеності дефекацією. Так, медіана оцінки задоволеності дефекацією становила 7 балів в ОГ і 8 балів у КГ. Цей факт було враховано при подальшому порівнянні груп.

Пацієнти отримували рифаксимін у дозі 550 мг 3 рази на добу протягом 14 днів. Біодоступність рифаксиміну низька, оскільки він погано всмоктується в ШКТ, що знижує ризик серйозних побічних ефек-

тів, зокрема системної імунної гіперчутливості. Погане всмоктування рифаксиміну також сприяє підтримці ефективної концентрації препарату в просвіті кишечника [16].

Результати оцінки кишкових симптомів після лікування СНБР рифаксиміном у включених у дослідження пацієнтів наведено в табл. 3.

Надалі був проведений аналіз однорідності груп після I етапу лікування рифаксиміном. Перед проведенням II етапу дослідження було оцінено стан пацієнтів за 10-бальними шкалами. Результати порівняльного аналізу даних пацієнтів методами описової статистики наведено в табл. 4.

Оскільки розподіл даних був не нормальним, було виконано порівняння груп за допомогою критерію

Оцінка досліджуваних показників після лікування рифаксиміном (T1)

Показники, бали	Статистичні показники					
	n	M	Me	SD	Min	Max
Здуття живота	69	3,07	3	1,44	0	8
Біль у животі	69	2,57	3	1,14	0	5
Задоволеність дефекацією	69	3,99	4	1,02	1	6
Якість життя із СПК-Д	69	6,03	6	1,06	3	8

Примітки: візит T1 – оцінка результатів I етапу та розподіл пацієнтів на групи (рандомізація); СПК-Д – синдром подразненого кишечника з діареєю; n – чисельність вибірки; M – середнє значення; ME – медіана; SD – стандартне відхилення; Min – мінімум; Max – максимум.

Таблиця 4

Порівняльна оцінка вираженості симптомів СПК-Д після лікування СНР рифаксиміном у досліджуваних групах (T1)

Показники, бали	Група	Статистичні показники					
		n	M	Me	SD	Min	Max
Здуття живота	ОГ	32	3,13	3	1,24	1	6
	КГ	37	3,03	3	1,61	0	8
Біль у животі	ОГ	32	2,94	3	1,24	1	5
	КГ	37	2,24	2	0,95	0	4
Задоволеність дефекацією	ОГ	32	4,28	4	0,77	3	6
	КГ	37	3,73	4	1,15	1	6
Якість життя, пов'язана із СПК-Д	ОГ	32	6,06	6	0,88	4	7
	КГ	37	6,00	6	1,20	3	8

Примітки: візит T1 – оцінка результатів I етапу та розподіл пацієнтів на групи (рандомізація); СПК-Д – синдром подразненого кишечника з діареєю; n – чисельність вибірки; M – середнє значення; ME – медіана; SD – стандартне відхилення; Min – мінімум; Max – максимум.

Манна – Уїтні з отриманням результатів після I етапу лікування рифаксиміном. Групи були:

- однорідними за оцінками здуття живота і якістю життя, пов'язаною із СПК-Д;
- неоднорідними за оцінками болю в животі та задоволеністю дефекацією. Це було враховано при порівнянні динаміки симптомів і показника якості життя в ОГ та КГ.

Графічно динаміка оцінюваних показників під час лікування та спостереження подана на рис. 2.1–2.4.

На I етапі лікування рифаксиміном спостерігалася тенденція покращення стану пацієнтів в обох групах за усіма параметрами, що аналізуються (здуття живота, біль у животі, задоволеність дефекацією, якість життя, пов'язана із СПК-Д). На II етапі лікування у пацієнтів ОГ, які вживали синбіотик, відбувалося

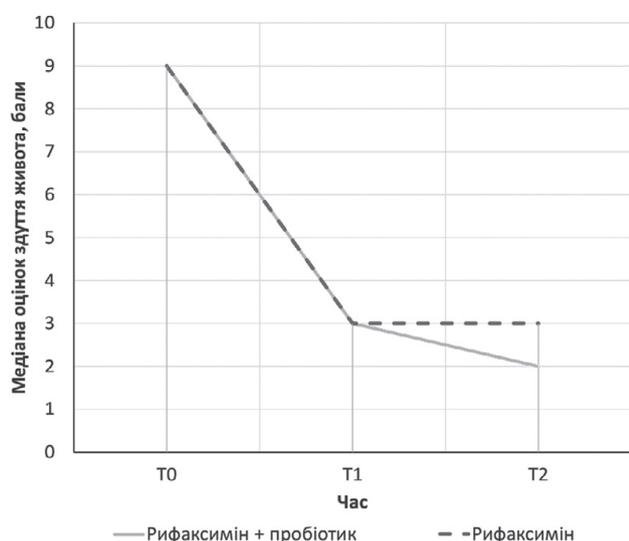


Рис. 2.1. Оцінка симптому здуття живота в ОГ та КГ у динаміці

Примітки: візит T0 – включення пацієнтів у дослідження; візит T1 – оцінка результатів I етапу та розподіл пацієнтів на групи (рандомізація); візит T2 – оцінка результатів II етапу.

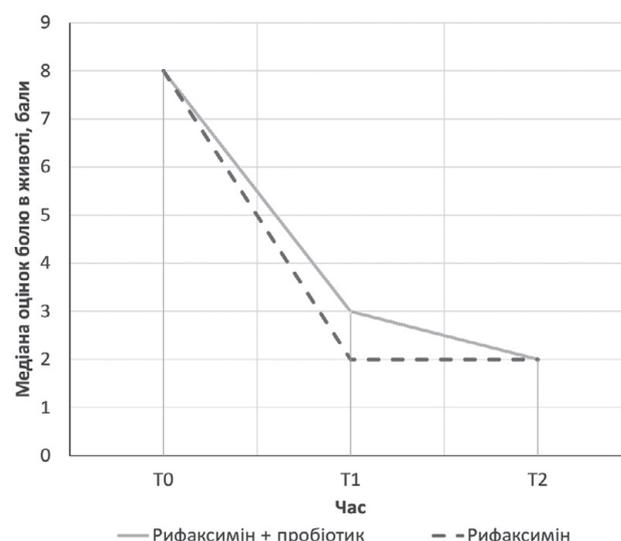


Рис. 2.2. Оцінка симптому біль у животі в ОГ та КГ у динаміці

Примітки: візит T0 – включення пацієнтів у дослідження; візит T1 – оцінка результатів I етапу та розподіл пацієнтів на групи (рандомізація); візит T2 – оцінка результатів II етапу.

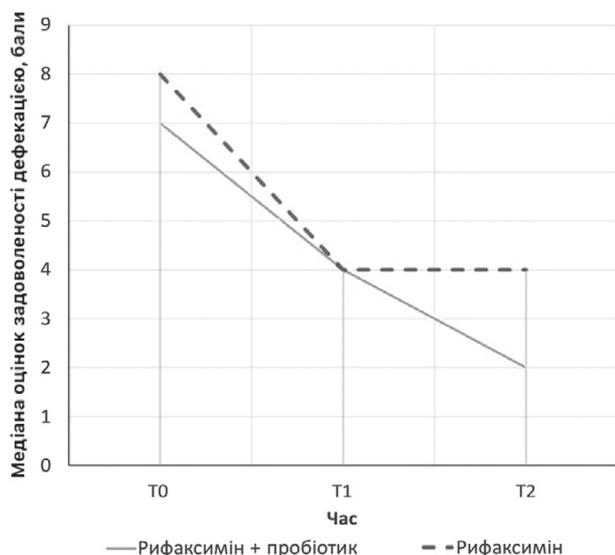


Рис. 2.3. Оцінка симптому задоволеність дефекацією у ОГ та КГ у динаміці

Примітки: візит T0 – включення пацієнтів у дослідження; візит T1 – оцінка результатів I етапу та розподіл пацієнтів на групи (рандомізація); візит T2 – оцінка результатів II етапу.

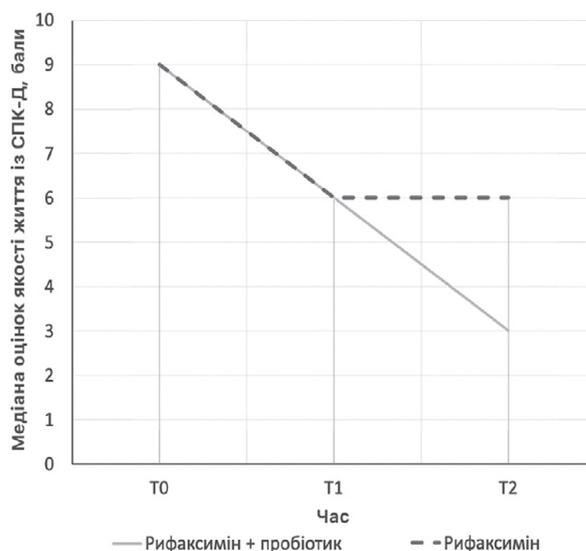


Рис. 2.4. Оцінка загального показника якості життя із СПК-Д у ОГ та КГ у динаміці

Примітки: візит T0 – включення пацієнтів у дослідження; візит T1 – оцінка результатів I етапу та розподіл пацієнтів на групи (рандомізація); візит T2 – оцінка результатів II етапу.

подальше значуще покращення кишкових симптомів (за всіма досліджуваними шкалами) та загального показника якості життя, чого не спостерігалось в КГ.

Так, ґрунтуючись на середніх арифметичних, можна констатувати, що під час візиту T2 порівняно з візитом T1, здуття живота зменшилося на 42% в ОГ і на 6,25% у КГ, вираженість болю в животі зменшилася на 34,04% в ОГ і збільшилася на 6,02% у КГ, задоволеність дефекацією збільшилася на 51,82% в ОГ і на 6,52% у КГ, якість життя підвищилася на 45,88% в ОГ і на 0,45% у КГ.

Оцінку значущості відмінностей значень параметрів під час візиту T2 порівняно з T1 у кожній групі виконували із застосуванням критерію Стюдента для парних даних (табл. 6 для ОГ) або критерію Вілкоксона для парних даних (ОГ – табл. 7, КГ – табл. 8).

На початку II етапу лікування групи статистично значуще відрізнялися за оцінками болю в животі та оцінками задоволеності дефекацією. Тому було проведено коваріаційний аналіз (ANCOVA) цих змінних за моделлю:

- залежна змінна – динаміка відповідної змінної на II етапі лікування (T2 – T1);

Таблиця 5

Результати аналізу відносної зміни параметрів, що аналізуються, у динаміці лікування та спостереження

Показники, %	Візити	ОГ	КГ
Здуття живота	T1 порівняно з T0	-65,52	-67,72
	T2 порівняно з T0	-80,00	-69,74
	T2 порівняно з T1	-42,00	-6,25
Біль у животі	T1 порівняно з T0	-63,42	-72,05
	T2 порівняно з T0	-75,88	-70,37
	T2 порівняно з T1	-34,04	6,02
Задоволеність дефекацією	T1 порівняно з T0	-34,13	-50,54
	T2 порівняно з T0	-68,27	-53,76
	T2 порівняно з T1	-51,82	-6,52
Якість життя, пов'язана із СПК-Д	T1 порівняно з T0	-30,22	-32,52
	T2 порівняно з T0	-62,23	-32,83
	T2 порівняно з T1	-45,88	-0,45

Примітки: візит T0 – включення пацієнтів у дослідження; візит T1 – оцінка результатів I етапу та розподіл пацієнтів на групи (рандомізація); візит T2 – оцінка результатів II етапу; СПК-Д – синдром подразненого кишечника з діареєю.

Таблиця 6

Результати аналізу динаміки деяких досліджуваних параметрів за результатами II етапу дослідження з використанням критерію Стюдента для парних даних в ОГ

Пари змінних, що порівнюються	Середнє різниця	t	Число ступенів свободи	p-значення
Задоволеність дефекацією (T1) & задоволеність дефекацією (T2)	2,22	11,73	31	< 0,001
Якість життя (T1) & якість життя (T2)	2,78	10,22	31	< 0,001

Примітки: зміна даних параметрів є статистично значущою при рівні значущості 0,05; візит T1 – оцінка результатів I етапу та розподіл пацієнтів на групи (рандомізація); візит T2 – оцінка результатів II етапу.

Таблиця 7

Результати аналізу динаміки деяких досліджуваних параметрів за результатами II етапу дослідження з використанням критерію Вілкоксона для парних даних в ОГ

Пари змінних, що порівнюються	Z-статистика	p-значення
Здуття живота (T1) & здуття живота (T2)	-4,589 ^a	< 0,001
Біль у животі (T1) & біль у животі (T2)	-3,777 ^a	< 0,001

Примітки: ^a – ґрунтуючись на додатних рангах; візит T1 – оцінка результатів I етапу та розподіл пацієнтів на групи (рандомізація); візит T2 – оцінка результатів II етапу.

- фактор «група» – фіксований (рівні: «ОГ» та «КГ»);
- коваріата – значення відповідного параметра на момент часу T1;
- з подальшим застосуванням контрастного аналізу (прості контрасти фактора «група», рівень «КГ» = референтний).

Для перевірки нормальності розподілу залишків ANCOVA було застосовано критерій Шапіро – Уїлка. Оскільки залишки ANCOVA були розподілені не нормально для динаміки оцінок болю в животі, то аналіз для цього параметру було виконано на рангах. Результати контрастного аналізу наведено в табл. 9.

Отже, за результатами II етапу дослідження виявлено статистично значуще покращення стану пацієнтів в ОГ (рифаксимін із подальшим призначенням синбіотика Актив Флора Дуо Плюс) порівняно з КГ (рифаксимін із подальшим спостереженням) за усіма параметрами, що аналізуються:

- здуття живота (p < 0,001; одностороннє);
- біль у животі (p < 0,001; одностороннє);
- задоволеність дефекацією (p = 0,001; одностороннє);
- якість життя, пов'язана із СПК-Д (p < 0,001; одностороннє).

ВИСНОВКИ

Реалії сьогодення свідчать про зростання кількості пацієнтів із СПК. Злагоджена командна робота лікарів сімейної медицини, терапевтів, гастроентерологів допомагає у своєчасній постановці діагнозу. Дедалі частіше до СПК приєднується СНБР, що зумовлено впливом стресу, зміною моторики ШКТ та кишкової мікробіоти, дією факторів зовнішнього середови-

Таблиця 8

Результати аналізу динаміки деяких досліджуваних параметрів за результатами II етапу дослідження з використанням критерію Вілкоксона для парних даних у КГ

Пари змінних, що порівнюються	Z-статистика	p-значення
Здуття живота (T1) & здуття живота (T2)	-2,333 ^a	0,020
Біль у животі (T1) & біль у животі (T2)	-0,449 ^b	0,653
Задоволеність дефекацією (T1) & задоволеність дефекацією (T2)	-1,466 ^a	0,143
Якість життя (T1) & якість життя (T2)	-1,000 ^a	0,317

Примітки: ^a – ґрунтуючись на додатних рангах; ^b – ґрунтуючись на від'ємних рангах; візит T1 – оцінка результатів I етапу та розподіл пацієнтів на групи (рандомізація); візит T2 – оцінка результатів II етапу.

ща. Тому своєчасне виявлення СНБР у пацієнтів із СПК-Д допомагає оптимізувати діагностику та підібрати ефективне лікування. Останнім часом важливе місце в медицині посідає вивчення кишкової мікрофлори й використання пробіотиків і синбіотиків. Під час дослідження було доведено доцільність вживання синбіотика після лікування СНБР. У роботі застосовували синбіотик Актив Флора Дуо Плюс, що є дієтичною добавкою до раціону, додатковим джерелом біологічно активних речовин. Результати дослідження показали, що використання синбіотика після курсу рифаксиміну супроводжується статистично значущим (p < 0,001) покращенням стану пацієнтів із СПК-Д за усіма параметрами, що аналізувалися, а саме здуття живота, біль у животі, задоволеність дефекацією і якість життя, пов'язана із СПК-Д порівняно з КГ.

Дані літератури та власний досвід підтверджують, що нормалізація балансу кишкової мікрофлори після вживання Актив Флора Дуо Плюс, що містить *S. boulardii* DBVPG 6763 – 5 × 10⁹ КУО (колонієутворювальні одиниці, Colony Forming Units – CFU), IGG ATCC 53103 (мікрокапсульований) – 2 × 10⁹ КУО (CFU), інулін – 68,36 мг (mg), сприяє підтримці процесів травлення, імунітету організму, загального самопочуття, що позитивно відображається на працездатності, якості життя та настрої пацієнтів.

Конфлікт інтересів. Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

Таблиця 9

Результати контрастного аналізу

Залежні змінні	Контрасти фактора «група»	Оцінене значення контрасту	Значення за гіпотезою	Різниця [оцінене – гіпотеза]	Станд. похибка	p-значення (двостороннє)	p-значення (одностороннє)
Ранги для «Біль у животі (T2 – T1)»	ОГ порівняно з КГ	-12,669	0	-12,669	3,872	0,002	0,001*
Задоволеність дефекацією (T2 – T1)	ОГ порівняно з КГ	-1,653	0	-1,653	0,204	< 0,001	< 0,001

Примітки: * – відповідний контраст є значущим при односторонньому рівні значущості 0,025; візит T1 – оцінка результатів I етапу та розподіл пацієнтів на групи (рандомізація); візит T2 – оцінка результатів II етапу.

Відомості про авторів

Хайрнасів Руслан Наїльович – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ
ORCID: 0000-0002-7092-6752

Хайрнасова Аліна Володимирівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 133-29-40. *E-mail: dockhairnasova@gmail.com*
ORCID: 0009-0005-9472-5567

Хіміон Людмила Вікторівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (050) 469-33-96. *E-mail: ludmilahimion@hotmail.com*
ORCID: 0000-0001-7699-8725

Information about the authors

Khairnasov Ruslan N. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv
ORCID: 0000-0002-7092-6752

Khairnasova Alina V. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 133-29-40. *E-mail: dockhairnasova@gmail.com*
ORCID: 0009-0005-9472-5567

Khimion Liudmyla V. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (050) 469-33-96. *E-mail: ludmilahimion@hotmail.com*
ORCID: 0000-0001-7699-8725

ПОСИЛАННЯ

- Alammar N, Stein E. Irritable bowel syndrome: What treatments really work. *Med Clin North Am.* 2019;103(1):137-52. doi: 10.1016/j.mcna.2018.08.006.
- Altomare A, Di Rosa C, Imperia E, Emerenziani S, Cicala M, Guarino MPL. Diarrhea predominant-irritable bowel syndrome (IBS-D): Effects of different nutritional patterns on intestinal dysbiosis and symptoms. *Nutrients.* 2021;13(5):1506. doi: 10.3390/nu13051506.
- Cangemi DJ, Lacy BE. Management of irritable bowel syndrome with diarrhea: a review of nonpharmacological and pharmacological interventions. *Therap Adv Gastroenterol.* 2019;12:1756284819878950. doi: 10.1177/1756284819878950.
- Dalrymple J, Bullock I. Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in adults in primary care: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2008;336(7643):556-8. doi: 10.1136/bmj.39484.712616.AD.
- Ding XW, Liu YX, Fang XC, Liu K, Wei YY, Shan MH. The relationship between small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(22):5191-96. doi: 10.26355/eurrev_201711_13839.
- Duffy M, Boggiano VL, Ganesh R, Mueller M. Functional Gastrointestinal Disorders. *Prim Care.* 2023;50(3):429-46. doi: 10.1016/j.pop.2023.03.006.
- Gatta L, Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: Rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(5):604-16. doi: 10.1111/apt.13928.
- Ghoshal UC, Shukla R, Ghoshal U. Small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome: A bridge between functional organic dichotomy. *Gut Liver.* 2017;11(2):196-208. doi: 10.5009/gnl16126.
- Guo H, Lu S, Zhang J, Chen C, Du Y, Wang K, et al. Berberine and rifaximin effects on small intestinal bacterial overgrowth: Study protocol for an investigator-initiated, double-arm, open-label, randomized clinical trial (BRIEF-SIBO study). *Front Pharmacol.* 2023;14:1121435. doi: 10.3389/fphar.2023.1121435.
- Gupta AK, Maity C. Efficacy and safety of *Bacillus coagulans* LBSC in irritable bowel syndrome: A prospective, interventional, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study [CONSORT Compliant]. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(3):e23641. doi: 10.1097/MD.00000000000023641.
- Huang KY, Wang FY, Lv M, Ma XX, Tang XD, Lv L. Irritable bowel syndrome: Epidemiology, overlap disorders, pathophysiology and treatment. *World J Gastroenterol.* 2023;29(26):4120-35. doi: 10.3748/wjg.v29.i26.4120.
- Kazmierczak-Siedlecka K, Ruszkowski J, Fic M, Folwarski M, Makarewicz W. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745: A non-bacterial microorganism used as probiotic agent in supporting treatment of selected diseases. *Curr Microbiol.* 2020;77(9):1987-96. doi: 10.1007/s00284-020-02053-9.
- Lacy BE, Moreau JC. Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: Diagnosis, etiology, and new treatment considerations. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2016;28(7):393-404. doi: 10.1002/2327-6924.12387.
- Lacy BE, Patel NK. Rome criteria and a diagnostic approach to irritable bowel syndrome. *J Clin Med.* 2017;6(11):99. doi: 10.3390/jcm6110099.
- Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM, Chey WD, Keefer LA, Long MD, et al. ACG clinical guideline: Management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(1):17-44. doi: 10.14309/ajg.000000000001036.
- Li J, Zhu W, Liu W, Wu Y, Wu B. Rifaximin for irritable bowel syndrome: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(4):e2534. doi: 10.1097/MD.0000000000002534.
- Liu ZJ, Wei H, Duan LP, Zhu SW, Zhang L, Wang K. Clinical features of irritable bowel syndrome with small intestinal bacterial overgrowth and a preliminary study of effectiveness of Rifaximin. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2016;96(24):1896-902. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.24.005.
- Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: A meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(7):712-21.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2012.02.029.
- Martyniak A, Wójcicka M, Rogatko I, Piskorz T, Tomasiak PJ. A comprehensive review of the usefulness of prebiotics, probiotics, and postbiotics in the diagnosis and treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Microorganisms.* 2025;13(1):57. doi: 10.3390/microorganisms13010057.
- Mion F, Subtil F, Machon C, Roman S, Milalon A. The prevalence of small intestine bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome is much higher with lactulose than glucose breath test: Results of a retrospective monocentric study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2024;48(9):102482. doi: 10.1016/j.clinre.2024.102482.
- Ghoshal UC, Nehra A, Mathur A, Rai S. A meta-analysis on small intestinal bacterial overgrowth in patients with different subtypes of irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35(6):922-31. doi: 10.1111/jgh.14938.
- Chen B, Kim JJ, Zhang Y, Du L, Dai N. Prevalence and predictors of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol.* 2018;53(7):807-18. doi: 10.1007/s00535-018-1476-9.
- Rezaie A, Heimanson Z, McCallum R, Pimentel M. Lactulose breath testing as a predictor of response to rifaximin in patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(12):1886-93. doi: 10.14309/ajg.0000000000000444.
- Satish Kumar L, Pugalanthi LS, Ahmad M, Reddy S, Barkhane X, Elmadi J. Probiotics in irritable bowel syndrome: A review of their therapeutic role. *Cureus.* 2022;14(4):e24240. doi: 10.7759/cureus.24240.
- Sebastián Domingo JJ. Irritable bowel syndrome. *Med Clin (Barc).* 2022;158(2):76-81. doi: 10.1016/j.medcli.2021.04.029.
- Wang J, Zhang L, Hou X. Efficacy of rifaximin in treating with small intestine bacterial overgrowth: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;15(12):1385-99. doi: 10.1080/17474124.2021.2005579.
- Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simren M, Tack J, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome foundation global study. *Gastroenterology.* 2021;160(1):99-114.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.014.
- Wilkins T, Sequoia J. Probiotics for Gastrointestinal Conditions: A Summary of the Evidence. *Am Fam Physician.* 2017;96(3):170-8.
- Zhang L, Wang HL, Zhang YF, Mao XT, Wu TT, Huang ZH, et al. Stress triggers irritable bowel syndrome with diarrhea through a spermidine-mediated decline in type I interferon. *Cell Metab.* 2025;37(1):87-103.e10. doi: 10.1016/j.cmet.2024.09.002.
- Capurso L. Thirty years of *Lactobacillus rhamnosus* GG: A review. *J Clin Gastroenterol.* 2019;53(1):1-41. doi: 10.1097/MCG.0000000000001170.
- Pace F, Pace M, Quartarone G. Probiotics in digestive diseases: Focus on *Lactobacillus* GG. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2015;61(4):273-92.
- Pais P, Almeida V, Yilmaz M, Teixeira MC. *Saccharomyces boulardii*: What Makes It Tick as Successful Probiotic? *J Fungi (Basel).* 2020;6(2):78. doi: 10.3390/jof6020078.
- Guarner F, Sanders ME, Szajewska H, Cohen H, Eliakim R, Herrera-deGuise C, et al. World gastroenterology organisation global guidelines: Probiotics and prebiotics. *J Clin Gastroenterol.* 2024;58(6):533-53. doi: 10.1097/MCG.0000000000002002.
- Duffey HE, Hedin KA, Gelli HP, Vaaben TH, Sommer MOA. Genomic and phenotypic comparison of *Saccharomyces cerevisiae* and *Saccharomyces boulardii*. *bioRxiv.* 2025:2025.09.08.674931. doi: 10.1101/2025.09.08.674931.
- Fleiss JL, Levin B, Paik MC. Statistical methods for rates and proportions. 3rd ed. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons; 2003. 760 p.
- Conover WJ, Ronald LI. Rank Transformations as a Bridge Between Parametric and Nonparametric Statistics. *Am Stat.* 1981;35(3):124-9. doi: 10.2307/2683975.

Стаття надійшла до редакції 07.01.2026. – Дата першого рішення 12.01.2026. – Стаття подана до друку 18.02.2026

РЕКОМЕНДАЦІЙ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯ ШІ

Видавництво «Професіонал-Івент», видавець журналу «Сімейна медицина. Європейські практики» прагне відповідати сучасним підходам та враховувати у своїй діяльності новітні тренди та інноваційні технології. Зростання популярності інструментів генеративного штучного інтелекту та технологій на основі штучного інтелекту (ШІ), які, як очікується, дедалі частіше використовуватимуть творці контенту (автори, науковці), потребує чіткої політики та правил їхнього використання. З цією метою видавництво впроваджує політику ШІ для своїх журналів.

Ця політика базується на засадах загальної політики Elsevier та пропонує дотримання наступних правил, спрямованих на забезпечення більшої прозорості та надання відповідних рекомендацій авторам, рецензентам, редакторам та читачам.

Видавництво «Професіонал-Івент» підтримує принципи відповідального використання штучного інтелекту RELX. Зверніть увагу, що ця політика стосується лише процесу написання, а не використання інструментів ШІ для аналізу та отримання висновків з даних як частини дослідницького процесу.

ДЛЯ АВТОРІВ

1. Автори можуть використовувати ШІ в процесі написання статей, що подаються до журналів Видавництва, з метою покращення читабельності та якості мови.

2. Автори повинні ретельно переглядати та остаточно редагувати результат, отриманий після використання ШІ, оскільки він може містити помилки, включно з упередженістю. Автори несуть остаточною відповідальність за зміст роботи.

3. Автори повинні розкрити у своїх рукописах факт використання технологій ШІ, і відповідна заява має бути розміщена в опублікованій роботі. Заява про використання цих технологій сприяє прозорості та довірі між авторами, читачами, рецензентами та редакторами, а також забезпечує дотримання умов використання відповідних інструментів чи технологій.

4. Автори не повинні вказувати технології ШІ в якості авторів чи співавторів, а також посилатися на ШІ, як на автора. Кожен (спів) автор несе відповідальність за належне інформування редакції журналів Видавництва.

5. Автори також несуть відповідальність за те, що робота є оригінальною та не порушує прав третіх осіб. Вони повинні ознайомитися політикою щодо етики публікацій перед поданням.

6. Автори не повинні використовувати ШІ для створення або зміни зображень у поданих рукописах. Єдиним винятком є випадок, коли використання ШІ є частиною дизайну дослідження або методів дослідження (наприклад, у підходах до візуалізації за допомогою ШІ для створення або інтерпретації основних дослідницьких даних, наприклад, у галузі біомедичної візуалізації). Таке використання має бути описано відповідним чином у розділі методів. Це повинно включати пояснення того, як інструменти ШІ використовувалися в процесі створення або зміни зображення, а також назву моделі або інструменту, номер версії та розширення, а також виробника.

7. Автори повинні дотримуватися конкретних правил використання програмного забезпечення ШІ та забезпечувати правильну атрибуцію контенту. Де це можливо, редакція може запросити у автора/авторів надати попередньо скориговані за допомогою ШІ версії зображень та/або необроблені зображення, використані для створення остаточних поданих версій, для редакційної оцінки.

ДЛЯ РЕЦЕНЗЕНТІВ

Видавництво «Професіонал-Івент» рекомендує редколегіям своїх журналів дотримуватися наступних правил щодо використання ШІ, у процесі рецензування.

1. Рецензенти мають дотримуватися конфіденційності. Рецензенти не повинні завантажувати поданий рукопис або будь-яку його частину в інструменти ШІ, оскільки це може порушити конфіденційність авторів та авторське право, а якщо стаття містить особисту інформацію, може порушити

права на конфіденційність даних. Ця вимога конфіденційності поширюється і на звіт рецензента, оскільки він може містити конфіденційну інформацію про рукопис та/або авторів. З цієї причини рецензенти не повинні завантажувати свій звіт рецензента в інструмент ШІ, навіть якщо це зроблено лише з метою покращення мови та читабельності.

2. Рецензування наукового рукопису передбачає відповідальність, яку можна покласти лише на людей. Інструменти ШІ не повинні використовуватися для наукового рецензування статті, оскільки критичне мислення та оригінальна оцінка, необхідні для рецензування, виходять за рамки цієї технології, і існує ризик того, що ця технологія призведе до неправильних, неповних або упереджених висновків щодо рукопису.

3. Автори повинні розкрити у своїх рукописах використання технологій ШІ, і відповідна заява має бути розміщена в опублікованій роботі.

4. Рецензент несе повну відповідальність за зміст звіту про рецензування.

ДЛЯ РЕДАКТОРІВ

Видавництво «Професіонал-Івент» рекомендує редколегіям своїх журналів дотримуватися наступних правил щодо використання ШІ у редакційному процесі.

1. Поданий рукопис має розглядатися як конфіденційний документ. Редактори не повинні завантажувати поданий рукопис або будь-яку його частину в інструменти ШІ, оскільки це може порушити конфіденційність авторів та авторське право, а також, якщо стаття містить особисту інформацію, може порушити права на конфіденційність даних.

2. Ця вимога конфіденційності поширюється на всі повідомлення щодо рукопису, включаючи будь-які листи з повідомленнями або рішеннями, оскільки вони можуть містити конфіденційну інформацію про рукопис та/або авторів. З цієї причини редактори не повинні завантажувати свої листи в інструмент ШІ, навіть якщо це зроблено лише з метою покращення мови та читабельності.

3. Управління редакційною оцінкою наукового рукопису передбачає відповідальність, яку можна покласти лише на людей. Інструменти ШІ не повинні використовуватися редакторами для допомоги в процесі оцінювання або ухвалення рішень щодо рукопису, оскільки критичне мислення та оригінальна оцінка, необхідні для цієї роботи, виходять за рамки цієї технології, і існує ризик того, що ця технологія призведе до неправильних, неповних або упереджених висновків щодо рукопису. Редактор несе відповідальність за редакційний процес, остаточне рішення та його повідомлення авторам.

4. Автори повинні розкрити у своїх рукописах використання технологій, що підтримуються ШІ, і відповідна заява має бути розміщена в опублікованій роботі. Якщо редактор підозрює, що автор або рецензент порушив наші політики щодо ШІ, він повинен повідомити про це видавця.

Оцінювання ефективності комплексної терапії хронічного панкреатиту з гастродуоденальними змінами за динамікою клінічних параметрів

Л. С. Бабінець, І. В. Махніцька

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

Хронічний панкреатит (ХП) є поширеним захворюванням, яке значно погіршує якість життя пацієнтів і потребує комплексного підходу до діагностики й лікування. Часто ХП супроводжується хронічним гастритом та/або дуоденітом (ХГ / ХД), що ускладнює перебіг обох патологій. Одним з основних факторів розвитку цих захворювань є інфекція *Helicobacter pylori*, що вимагає удосконалення методів діагностики та лікування.

Мета дослідження: оцінити ефективність включення до комплексної терапії пацієнтів із ХП у поєднанні з ХГ / ХД синергічної комбінації метилметіоніну та декспантенолу за динамікою клінічних параметрів (лабораторних показників і шкал опитувальника GSRС (Gastrointestinal Symptom Rating Scale, I. Wiklund, 1998)).

Матеріали та методи. Обстежено 79 хворих із ХП у поєднанні з ХГ / ХД віком від 20 до 75 років, з яких 47 чоловіків (60%) і 32 жінки (40%). Пацієнти були рандомізовані на дві групи: I отримувала стандартне лікування, а II – комбінований засіб метилметіоніну і декспантенолу, окрім стандартної терапії. Лабораторні дослідження та опитування за шкалою GSRС проводили на початковому етапі та через 2 тиж. після лікування.

Результати. Після лікування в обох групах відзначено зниження рівня екзокринної недостатності підшлункової залози (ПЗ) від середньої тяжкості до лікування до легкого ступеня, що вказує на покращення функціонального стану ПЗ. Дельта (Δ) у II групі становила 55,44% порівняно з 13,14% у I групі ($p < 0,05$), що свідчить про більш виражене відновлення секреторної активності ПЗ під впливом комплексного лікування з додатковим включенням комбінованого вітамінного засобу. У II групі спостерігалось більш виражене зниження клінічних симптомів за показниками шкал GSRС; за шкалою AP (больовий абдомінальний синдром) – на 69,39%, RS (рефлюксий синдром) – на 66,92%, DS (діарейний синдром) – на 72,12% тощо, $p < 0,05$), що дало змогу довести дієвість обох програм лікування з достовірно вищою ефективністю комплексу терапії із застосуванням комбінації вітамінів.

Висновки. У дослідженні доведено, що додаткове включення комбінованого засобу метилметіоніну та декспантенолу в терапію пацієнтів із ХП у поєднанні з ХГ / ХД є ефективним терапевтичним підходом для покращення клінічного перебігу і зменшення симптомів зовнішньосекреторної недостатності ПЗ.

Ключові слова: хронічний панкреатит, хронічний гастрит, дуоденіт, метилметіонін, декспантенол, шкала GSRС.

Effectiveness of complex therapy of chronic pancreatitis with gastroduodenal changes according to the dynamics of clinical parameters

L. S. Babinets, I. V. Makhnitska

Chronic pancreatitis (CP) is a common disease that significantly worsens the patients' quality of life and requires a comprehensive approach to diagnosis and treatment. Often, CP is accompanied by chronic gastritis and/or duodenitis (CG / CD), which complicates the course of both pathologies. One of the main factors in the development of these diseases is *Helicobacter pylori* infection, which requires improvement of diagnostic and treatment methods.

The objective: to assess the effectiveness of including a synergistic combination of methylmethionine and dexpanthenol in the complex therapy of patients with CP in combination with CG / CD in based on the dynamics of clinical parameters (laboratory parameters and GSRС (Gastrointestinal Symptom Rating Scale, I. Wiklund, 1998) questionnaire scales).

Materials and methods. 79 patients with CP in combination with CG / CD aged 20 to 75 years were examined. Of them 47 persons were men (60%) and 32 were women (40%). Patients were randomized into two groups: group I received standard treatment, and group II, in addition to standard therapy, received a combination of methylmethionine and dexpanthenol. Laboratory studies and GSRС questionnaires were performed at the initial stage and two weeks after treatment.

Results. After treatment, in both groups a decreased level of exocrine pancreatic (Pan) insufficiency from moderate severity before treatment to mild one was found. It indicates an improvement in the functional state of the Pan. Delta (Δ) in group II was 55.44% compared to 13.14% in group I ($p < 0.05$), which indicates a more pronounced restoration of Pan secretory activity under the influence of complex treatment with the additional use of a combined vitamin preparation. In group II, a more pronounced decrease in clinical symptoms was observed according to the GSRС scales; according to the AP (abdominal pain) scale – by 69.39%, RS (reflux syndrome) – by 66.92%, DS (diarrhea syndrome) – 72.12%, etc., $p < 0.05$). This allowed to prove the effectiveness of both treatment programs with a significantly higher efficiency of the complex therapy with the use of a combination of vitamins.

Conclusions. The study proved that the additional inclusion of a combined agent of methylmethionine and dexpanthenol in the therapy of patients with CP in combination with CG / CD is an effective therapeutic approach to improve the clinical course and reduce the symptoms of exocrine Pan insufficiency.

Keywords: chronic pancreatitis, chronic gastritis, duodenitis, methylmethionine, dexpanthenol, GSRС scale.

Хронічний панкреатит (ХП) залишається актуальною проблемою сучасної медицини, оскільки значно знижує якість життя пацієнтів і потребує комплексного підходу до діагностики та лікування. Це захворювання викликає занепокоєння серед лікарів різних спеціальностей через його прогресивний характер і можливі ускладнення [1–3]. За даними епідеміологічних досліджень, поширеність ХП у світі коливається в межах 26,5–50,0 випадків на 100 тис. населення, що визначає необхідність подальших наукових досліджень і вдосконалення терапевтичних стратегій [3–5]. Гастроудоденний сценарій розвитку ХП, за даними дослідників, становить 20–40%, зокрема наявність у таких пацієнтів хронічного гастриту та/або дуоденіту (ХГ / ХД), які належать до найпоширеніших захворювань травної системи, уражуючи значну частину населення як у світі, так і в Україні [5–9]. За даними епідеміологічних досліджень, у розвинених країнах ця патологія діагностується в 70–90% дорослого населення. В Україні офіційні показники захворюваності також залишаються високими, однак реальна поширеність може бути значно більшою через недооцінку та недостатню діагностику. Одним з основних етіологічних факторів розвитку гастриту є інфекція *Helicobacter pylori*, яка уражує понад половину світового населення та спричиняє хронічне запалення слизової оболонки шлунка (СОШ). Запальні процеси у дванадцятипалій кишці (ДПК) виявляються в 10–15% дорослих, хоча через поліморфізм клінічних проявів діагностуються не завжди [10–13]. Висока поширеність ХП та його поєднання з ХГ / ХД зумовлює необхідність удосконалення діагностичних підходів, заходів профілактики та терапевтичних стратегій для ефективного ведення пацієнтів із такою коморбідністю, яка ускладнює перебіг обох патологій та асоціюється з менш сприятливим прогнозом для пацієнтів. В умовах такого поєднання особливої актуальності набуває застосування фармакологічних засобів, які не лише впливають на стан СОШ та ДПК, а й здатні опосередковано модулювати перебіг ХП, сприяючи покращенню загального стану пацієнтів [13–17]. Нашу увагу привернула комбінація метилметіоніну (вітаміну U) та декспантенолу (провітаміну B₃). Метилметіонін відіграє ключову роль у збереженні цілісності СОШ та ДПК, активуючи регенераційні процеси та сприяючи репарації ушкоджених тканин у зоні ерозивно-виразкових уражень. Окрім цього, метилметіонін допомагає секретії травних ферментів, покращуючи процеси травлення та засвоєння нутрієнтів, а також має протизапальні властивості, що сприяють зменшенню подразнення СОШ й запобіганню загостренню ХГ / ХД.

Декспантенол (провітаміну B₃) чинить виражену цитопротекторну, регенераторну та протизапальну дію. Він бере участь у синтезі коферменту А, що є ключовим компонентом метаболічних процесів, зокрема у вуглеводному й жировому обміні. Його застосування зумовлює покращення мікроциркуляції в СОШ та ДПК, стимулює проліферацію клітин і прискорює репаративні процеси. Крім того, декспантенол нормалізує моторику шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що є важливим фактором у профілактиці диспепсичних розладів у пацієнтів із ХП [18–20].

Теоретичною основою впливу метилметіоніну на показники крові є його гепатопротекторна та гастропротекторна дія внаслідок стабілізації мембран гепатоцитів і епітеліоцитів СОШ, покращення процесів трансметилування та нейтралізації вільних радикалів. Декспантенол, як активна форма пантотенової кислоти, сприяє активації процесів регенерації тканин, стимулює продукцію коензиму А, що позитивно впливає на енергетичний обмін у клітинах, знижуючи рівень продуктів перекисного окиснення ліпідів і стабілізуючи клітинні мембрани.

Синергічна дія метилметіоніну та декспантенолу може мати важливе значення у веденні пацієнтів із коморбідною патологією ШКТ та підшлункової залози (ПЗ), що потребує подальших досліджень для уточнення оптимальних схем їх застосування та оцінювання клінічної ефективності у таких коморбідних пацієнтів.

Мета дослідження: оцінити ефективність включення до комплексної терапії пацієнтів із ХП у поєднанні з ХГ / ХД синергічної комбінації метилметіоніну та декспантенолу за динамікою клінічних параметрів (лабораторних показників і шкал опитувальника GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale, I. Wiklund, 1998)).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 79 пацієнтів віком від 20 до 75 років: 47 (60%) чоловіків та 32 (40%) жінок. Середній вік обстежених становив $46,00 \pm 1,91$ року. Досліджувані групи були зіставні між собою за статтю, віковими показниками та соціальним статусом. Контрольну групу становили 15 практично здорових осіб, які репрезентували основні групи за вказаними параметрами. Діагностику та призначення лікування проводили відповідно до положень Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Хронічний панкреатит», затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України № 1204 від 4 липня 2023 р., а також на основі «Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації пацієнтів із хронічним гастритом» (додаток до наказу МОЗ України № 271 від 13 червня 2005 р.). Усі пацієнти були попередньо ознайомлені з умовами проведення дослідження та надали письмову інформовану згоду на участь у ньому. Клінічне дослідження було погоджено Комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 73 від 03.04.2023 р.), яка підтвердила відповідність методології, процедур інформування та залучення учасників, а також проведення лікування й обстежень чинному законодавству України, принципам біоетики та міжнародним стандартам для медичних досліджень [21].

Критерії включення: особи обох статей із встановленими діагнозами ХП та ХГ / ХД.

До критеріїв виключення пацієнтів із дослідження належали: суб- або декомпенсовані стани життєво важливих органів, гострі хірургічні та серцево-судинні стани, будь-які оперативні втручання (перенесені протягом останніх 30 днів), активні форми вірусних гепатитів, цироз печінки, пептичні виразки шлунка або ДПК у фазі загострення, захворювання щитоподібної

залози, онкологічні та гематологічні патології, психічні розлади, вагітність, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія III ступеня, а також відмова пацієнта від участі в клінічному дослідженні.

Усі пацієнти з ХП та ХГ / ХД, асоційованим із *Helicobacter pylori*, які проходили амбулаторне лікування в КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги», були рандомізовані на дві групи для оцінювання ефективності запропонованих корекційних заходів. До I групи увійшов 31 пацієнт із ХП у поєднанні з ХГ / ХД, асоційованим із *Helicobacter pylori*. Хворі цієї групи протягом 10 днів отримували стандартну терапію, що включала: ліпазу в дозі 25–40 ОД під час споживання їжі, пантопрозол по 40 мг двічі на добу, спазмолітик та/або прокінетик із подальшим переходом на приймання «за потребою», а також антибактеріальну схему – амоксицилін по 1000 мг (або метронідазол 500 мг) двічі на добу і кларитроміцин по 500 мг двічі на добу. II група, до якої увійшли 33 пацієнти, отримувала стандартне лікування разом із додатковим застосуванням комбінованого засобу, що містить декспантенол і метилметіонін. Призначення препарату здійснювалося в дозі по 2 таблетки на добу після їди протягом 14 днів. Пацієнти обох груп дотримувалися рекомендацій щодо корекції способу життя та дієти.

Для діагностики ураження гастродуоденальної зони всім пацієнтам було проведено езофагогастродуоденоскопію з прицільною біопсією СОШ та ДПК відповідно до рекомендацій Маастрихтського консенсусу V (Maas-tricht V / Florence Consensus Report, 2015) та наказу МОЗ України № 1514 від 25.08.2023 р. «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки у дорослих і дітей». Збір біопсійного матеріалу здійснювали з п'яти стандартних ділянок відповідно до системи OLG-OLGIM (Operative Link on Gastritis Assessment / Operative Link on Intestinal Metaplasia Assessment), що дає змогу об'єктивізувати ступінь морфологічних змін слизової оболонки гастродуоденальної зони.

Верифікацію *Helicobacter pylori*-інфекції проводили за допомогою гістологічного дослідження біоптатів СОШ із забарвленням препаратів за методиками Гімзи та гематоксилін-еозином. Діагностичний підхід здійснювали згідно з рекомендаціями Всесвітньої гастроентерологічної організації (WGO Global Guidelines, 2017) та відповідно до наказу МОЗ України № 805 від 03.11.2008 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному гастриті». Діагностичне обстеження проводили до початку терапії та через 14 днів після завершення курсу лікування для оцінювання динаміки морфологічних змін та ерадикації *Helicobacter pylori*. За результатами контрольного гістологічного дослідження через 14 днів після завершення терапії, ерадикація *Helicobacter pylori* була досягнута у всіх пацієнтів I і II груп.

Лабораторні дослідження та проведення опитування за шкалою GRSR здійснювали як на початковому етапі дослідження, так і через 2 тиж. після початку лікування.

Для оцінювання вираженості клінічних симптомів у пацієнтів із патологією ШКТ використовували опитувальник GRSR. Інструмент містить 15 питань, які об'єднані у шість шкал: абдомінально-больовий синдром (пункти 1, 4), рефлюкс-гастрит-синдром (пункти 2, 3, 5), диспепсичний синдром (пункти 6–9), діарейний синдром (пункти 11, 12, 14), синдром закрепи (пункти 10, 13, 15), а також загальний бал. Кожен пункт оцінюється за 7-бальною шкалою: від 1 – відсутність симптомів до 7 – максимальна вираженість. Для кожної групи симптомів обчислювали загальний бал.

Біохімічні параметри крові та сечі досліджували із застосуванням автоматичного аналізатора Vitalab Flexor 2000 (Vitalab, Нідерланди), дотримуючись загальноприйнятих методик. Загальноклінічний аналіз крові виконували за допомогою гематологічного аналізатора. Визначення концентрації гемоглобіну здійснювали за гемоглобінціанідним методом із фіксацією оптичної густини на спектрофотометрі СФ-44 при довжині хвилі 560 нм у кюветах із товщиною шару 1 см. Для оцінювання екзокринної функції ПЗ визначали рівень фекальної альфа-еластази методом імуоферментного аналізу, при цьому показник понад 200 мкг/г розцінювали як нормальний.

Статистичні розрахунки проводили за критеріями Манна – Уїтні для незалежних вибірок і критерієм Вілкоксона для пов'язаних вибірок із корекцією на множинність.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Порівняння змін основних показників загального аналізу крові між досліджуваними групами продемонструвало певні закономірності, що свідчать про ефективність терапії та її вплив на системне запалення й метаболічні процеси в організмі. В обох групах дослідження до і після лікування параметри червоної крові перебували в межах норми, однак після лікування рівень зростання гемоглобіну в II групі був вищим за такий в I групі (7,00 проти 3,28%), що засвідчує зниження рівня гіпоксії та покращення стану вісцерального пулу білка. Це підтверджує аналогічна динаміка вмісту еритроцитів у крові (15,48 проти 7,33%). Вищий рівень динаміки зниження вмісту лейкоцитів у крові в II групі щодо I групи (15,21 проти 5,01%), паличкоядерних нейтрофілів (48,35 проти 35,16%), сегментоядерних нейтрофілів (10,85 проти 5,73%), показника швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) (66,09 проти 44,22%) та підвищення вмісту лімфоцитів (9,19 проти 5,45%) засвідчили вищу дієвість комплексного лікування з додаванням комбінованого засобу щодо пригнічення хронічного запалення і нормалізації гранулоцитарного складу крові, яке характерне для коморбідності ХП із ХГ / ХД, асоційованим із *Helicobacter pylori* (табл. 1).

У результаті лікування спостерігалось дещо більше зниження рівня глюкози в II групі проти такого в I (11,95 проти 6,01%), що свідчить про стабілізацію метаболічних процесів. Відзначали також більше зростання загального білка в II групі проти I (14,66 проти 7,62%). Вищий рівень зниження вмісту загального білірубину визначається в II групі порівняно з I (30,36 проти 23,31%),

Показники загального аналізу крові обох груп до та після лікування

Показники загального аналізу крові	I група – 31 пацієнт		II група – 33 пацієнти		Контроль – 15 пацієнтів
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
Гемоглобін, г/л	139,48 ± 18,08	144,05 ± 15,52* Δ(%) = 3,28	138,27 ± 15,81*	147,95 ± 12,25 Δ(%) = 7,00	141,02 ± 9,35
Еритроцити, × 10 ¹² /л	4,09 ± 0,52*, ***	4,39 ± 0,52* Δ(%) = 7,33	3,94 ± 0,19*, ***	4,55 ± 0,51** Δ(%) = 15,48	4,53 ± 0,48
Лейкоцити, × 10 ⁹ /л	5,99 ± 1,96*	5,69 ± 1,67 Δ(%) = -5,01	6,77 ± 2,16*	5,74 ± 1,73** Δ(%) = -15,21	5,14 ± 1,43
Паличкоядерні нейтрофіли, × 10 ⁹ /л	8,39 ± 0,77*, ***	5,44 ± 0,79*, **** Δ(%) = -35,16	8,48 ± 1,01*, ***	4,38 ± 0,74**, **** Δ(%) = -48,35	3,08 ± 0,61
Сегментоядерні нейтрофіли, × 10 ⁹ /л	58,84 ± 2,68*	62,21 ± 2,39*, **** Δ(%) = 5,73	59,69 ± 2,99*	66,17 ± 2,84**, **** Δ(%) = 10,85	56,17 ± 3,13
Лімфоцити, × 10 ⁹ /л	23,85 ± 2,43*	25,15 ± 2,81* Δ(%) = 5,45	23,83 ± 3,04*	26,02 ± 2,94**** Δ(%) = 9,19	24,27 ± 1,37
ШОЕ, мм/год	13,16 ± 6,92*, ***	7,34 ± 1,47*, **** Δ(%) = -44,22	16,10 ± 5,59*, ***	5,46 ± 1,62** Δ(%) = -66,09	5,39 ± 0,86

Примітки: * – достовірність різниці показників в одній досліджуваній групі до/після лікування (p < 0,05); ** – достовірність різниці показників після лікування між I і II групами (p < 0,05); *** – статистична різниця показника у досліджуваних групах до лікування стосовно контролю (p < 0,05); **** – статистична різниця показника у досліджуваних групах після лікування стосовно контролю (p < 0,05).

Таблиця 2

Динаміка біохімічних показників пацієнтів із ХП і ХГ / ХД обох груп за програмами лікування

Біохімічні показники	I група – 31 пацієнт		II група – 33 пацієнти		Контроль – 15 пацієнтів
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
Глюкоза, ммоль/л	5,32 ± 0,99*, ***	5,00 ± 0,95**** Δ(%) = -6,01	5,69 ± 2,13*, ***	5,01 ± 1,34**, **** Δ(%) = -11,95	4,40 ± 0,51
Загальний білірубін, мкмоль/л	13,64 ± 2,61*, ***	10,46 ± 2,95 Δ(%) = -23,31	14,690 ± 10,134*, ***	10,23 ± 4,91** Δ(%) = -30,36	9,36 ± 2,87
Загальний білок, г/л	67,17 ± 5,46*, ***	72,29 ± 4,32 Δ(%) = 7,62	66,01 ± 4,32*, ***	75,69 ± 4,20**, **** Δ(%) = 14,66	71,23 ± 3,68
Аланінаміно-трансфераза, ОД/л	25,02 ± 8,18*, ***	21,90 ± 8,25**** Δ(%) = -12,47	23,47 ± 9,91*, ***	19,06 ± 9,43** Δ(%) = -18,79	17,14 ± 7,25
Аспартатаміно-трансфераза, ОД/л	22,30 ± 8,48*, ***	18,42 ± 8,24 Δ(%) = -17,40	21,63 ± 7,30*	16,44 ± 7,19**, **** Δ(%) = -24,00	19,87 ± 6,31
Альфа-амілаза, ОД/л	63,55 ± 20,76*, ***	56,46 ± 20,82 Δ(%) = -11,16	73,07 ± 27,42*, ***	65,43 ± 25,69**** Δ(%) = -10,46	52,18 ± 12,98
Лужна фосфатаза, ОД/л	186,39 ± 53,95*, ***	176,12 ± 54,57**** Δ(%) = -5,51	180,09 ± 49,53*, ***	166,60 ± 47,07**** Δ(%) = -7,50	75,98 ± 21,09
Гамма-глутаміл-трансфераза, ОД/л	25,47 ± 10,47*, ***	23,03 ± 10,21**** Δ(%) = -9,58	25,46 ± 10,31*, ***	20,95 ± 9,56** Δ(%) = -17,71	18,21 ± 5,93
Діастаза сечі, ОД/л	217,94 ± 55,32*, ***	214,05 ± 45,29**** Δ(%) = -1,78	264,02 ± 54,22*, ***	238,76 ± 42,41**, **** Δ(%) = -9,57	180,58 ± 38,74

Примітки: * – достовірність різниці показників в одній досліджуваній групі до/після лікування (p < 0,05); ** – достовірність різниці показників після лікування між I і II групами (p < 0,05); *** – статистична різниця показника у досліджуваних групах до лікування стосовно контролю (p < 0,05); **** – статистична різниця показника у досліджуваних групах після лікування стосовно контролю (p < 0,05).

аланінамінотрансферази (18,79 проти 12,47%), аспартатамінотрансферази (24,00 проти 17,40%), гамма-глутамілтрансферази (17,71 проти 9,58%), діастази сечі (9,57 проти 1,78%). Різниця між групами після лікування щодо динаміки показників лужної фосфатази (7,50 проти 5,51%) та альфа-амілази (10,46 проти 11,16%) є менш вираженою, але також достовірною. Загалом зміни всіх показників свідчать про оптимізацію стану пацієнтів та вказують на покращення клінічного перебігу досліджуваної коморбідності, яка була більш значущою в II групі, де додатково застосовували комбінацію метилметіоніну та декспантенолу (табл. 2).

До лікування в обох групах спостерігалася помірна зовнішньосекреторна недостатність ПЗ, що було підтверджено вмістом фекальної альфа-елазази в межах від 100 до 150 мкг/г (рис. 1). Після лікування в обох групах відзначено зниження рівня недостатності ПЗ від середньої тяжкості до лікування до легкого ступеня зовнішньосекреторної недостатності, що вказує на покращення функціонального стану ПЗ. Дельта (Δ) в II групі становила 55,44% порівняно з 13,14% у I групі, що свідчить про більш виражене відновлення секреторної активності ПЗ під впливом комплексного лікування з додатковим включенням комбінованого вітамінного засобу.



Рис. 1. Динаміка показників фекальної альфа-еластази обох досліджуваних груп пацієнтів із ХП і ХГ / ХД ($p < 0,05$), мкг/г

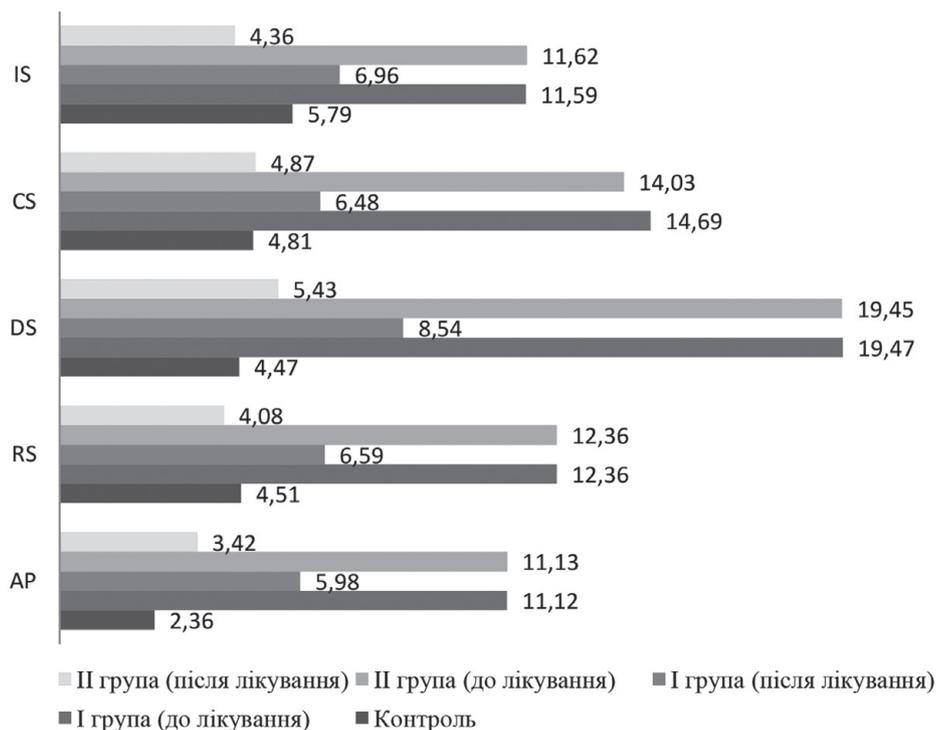


Рис. 2. Динаміка показників шкал опитувальника GRSR пацієнтів із ХП і ХГ / ХД обох досліджуваних груп ($p < 0,05$)

Примітки: IS (indigestion syndrome) – диспепсичний синдром; CS (constipation syndrome) – синдром закрепи; DS (diarrhea syndrome) – діарейний синдром; RS (reflux syndrome) – рефлюксний синдром; AP (abdominal pain syndrome) – больовий абдомінальний синдром.

Оцінили також динаміку корекції клінічних синдромів за шкалою GRSR (рис. 2). У II групі спостерігалось більш виражене зниження клінічних симптомів за показниками шкали GRSR, зокрема за шкалою AP (больовий абдомінальний синдром; зниження на 69,39%), що довело більш дієву корекцію абдомінального болю, пов'язаного із запальним процесом у ПЗ. RS (рефлюксний синдром; зниження на 66,92%) відображає зменшення проявів рефлюксного дискомфорту в органах травлення, як-от печії та нудоти. Також за DS (діарейний синдром; зниження на 72,12%) судили про ефективність щодо елімінації діареї та пов'язаних із нею симптомів, що є характерними для хронічних захворювань ШКТ. Отримані дані дозволили довести дієвість обох програм лікування з достовірно вищою ефективністю комплексу терапії з включенням комбінації вітамінів.

Значущість ад'ювантної терапії в комплексному лікуванні пацієнтів із ХП підтверджується низкою

сучасних досліджень. Так, згідно з даними Н. Б. Губергріц та співавт., застосування комбінованої терапії з використанням домперидону та *Bacillus clausii* дало змогу суттєво зменшити прояви диспепсичного синдрому та покращити якість життя пацієнтів із ХП [22]. В іншому дослідженні тих самих авторів увагу акцентовано на значенні корекції мікробіоти кишківника при лікуванні ХП, зокрема через її вплив на перебіг запального процесу та функцію ПЗ [23]. Також роботи цих авторів показали, що застосування метилметіоніну та декспантенолу сприяло нормалізації ряду біохімічних показників і покращенню клінічного стану пацієнтів з ерозивними ураженнями шлунка і ДПК. Однак досліджень щодо дієвості цього засобу при ХП на тлі ХГ / ХД у літературі знайдено не було, що й мотивувало до проведення цього дослідження. Інші роботи Н. Б. Губергріц та Н. В. Беляєвої надають чіткі орієнтири для

диференціальної діагностики форм ХП і мотивують до персоналізованого та диференційованого підходу до терапії ХП [24].

Результати досліджень, зокрема роботи О. Ю. Філіпової та співавт., підтверджують важливість розгляду коморбідних захворювань, як-от ХП і артеріальної гіпертензії, у контексті їхнього взаємного впливу на розвиток і перебіг захворювань. Зокрема, у статті “Futures of the Comorbid Course of Chronic Pancreatitis and Arterial Hypertension” (2022) наголошується на значенні комплексного підходу в лікуванні таких хворих, що може сприяти покращенню не лише клінічних показників, а і якості життя пацієнтів. Підтверджено, що інтеграція додаткових терапевтичних стратегій, як-от використання антиоксидантних та інших засобів, може справляти значний вплив на відновлення функцій органів, зокрема ПЗ, у пацієнтів із ХП та коморбідними станами [25].

Актуальність запальних і метаболічних факторів у розвитку екзокринної недостатності ПЗ при коморбідному перебігу ХП підтверджується дослідженням Л. В. Журавльової та М. А. Маркевич, де встановлено роль аспросину, інтерлейкіну-6 та адипонектину у пацієнтів із ХП та цукровим діабетом 2-го типу [26]. Автори також пропонують використання додаткових лікувальних засобів при коморбідних із ХП станах. Це мотивувало до проведення дослідження з наукового обґрунтування додаткового включення комбінації метилметіоніну і декспантенолу до протокольного комплексу терапії ХП у коморбідності з ХГ / ХД. Отримані дані демонструють покращення функціонального стану ПЗ, клінічного перебігу ХП і супутньої патології шлунка та ДПК. Наші результати можуть стати основою для подальших досліджень у цьому напрямку та допомогти вдосконалити підходи до лікування цих патологій.

ВИСНОВКИ

1. Було доведено вищу ефективність комплексної терапії ХП у коморбідності з ХГ / ХД із додатковим включенням до неї синергічної комбінації метилметіо-

ніну та декспантенолу за кращою динамікою параметрів червоної крові (зростання гемоглобіну в II групі щодо такого I групи на 7,00 проти 3,28%, вмісту еритроцитів у крові – на 15,48 проти 7,33%, $p < 0,05$), що засвідчило зниження рівня гіпоксії і покращення стану вісцерального пулу білка.

2. Вищий рівень динаміки зниження вмісту лейкоцитів у крові в II групі щодо I групи (15,21 проти 5,01%), ШОЕ (66,09 проти 44,22%) і підвищення вмісту лімфоцитів (9,19 проти 5,45%) засвідчили вищу дієвість комплексного лікування з додаванням комбінованого засобу щодо пригнічення хронічного запалення і нормалізації гранулоцитарного складу крові, що характерне для коморбідності ХП із ХГ / ХД, асоційованим із *Helicobacter pylori* ($p < 0,05$).

3. Було констатовано позитивні зміни всіх біохімічних показників крові, що свідчить про покращення клінічного перебігу досліджуваної коморбідності й оптимізацію стану пацієнтів, яка була більш значущою в II групі (зниження рівня загального білірубину – на 30,36 проти 23,31% у I групі, гамма-глутамілтрансферази – на 17,71 проти 9,58%, діастази сечі – на 9,57 проти 1,78% тощо ($p < 0,05$)), де додатково застосовували комбінацію метилметіоніну та декспантенолу.

4. Після лікування в обох групах відзначено зниження рівня екзокринної недостатності ПЗ від середньої тяжкості до лікування до легкого ступеня, що вказує на покращення функціонального стану ПЗ. Дельта в II групі становила 55,44% порівняно з 13,14% у I групі ($p < 0,05$), що свідчить про більш виражене відновлення секреторної активності ПЗ під впливом комплексного лікування з додатковим включенням комбінованого вітамінного засобу.

5. У II групі спостерігалось більш виражене зниження клінічних симптомів за показниками шкал GSRS (за шкалою AP – на 69,39%, RS – на 66,92%, DS – 72,12% та ін., $p < 0,05$), що дозволило довести дієвість обох програм лікування з достовірно вищою ефективністю комплексу терапії із включенням комбінації вітамінів.

Відомості про авторів

Бабінець Лілія Степанівна – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; тел.: (067) 352-07-43. E-mail: lilyababinets@gmail.com

ORCID: 0000-0002-0560-1943

Махніцька Ірина Володимирівна – 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

Information about the authors

Babinets Liliia S. – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of MoH of Ukraine; tel.: (067) 352-07-43. E-mail: lilyababinets@gmail.com

ORCID: 0000-0002-0560-1943

Makhnitska Iryna V. – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of MoH of Ukraine; tel.: (098) 451-51-30. E-mail: iragoriana@gmail.com

ORCID: 0000-0003-3847-3586

ПОСИЛАННЯ

1. Strum WB, Boland CR. Advances in acute and chronic pancreatitis. World J Gastroenterol. 2023;29(7):1194-201. doi:10.3748/wjg.v29.i7.1194.
2. Beyer G, Habtezion A, Werner J, Lerch MM, Mayerle J. Chronic pancreati-
3. Beyer G, Hoffmeister A, Lorenz P, Lynen P, Lerch MM, Mayerle J. Clinical Practice Guideline – Acute and Chronic Pancreatitis. Dtsch Arztebl Int. 2022;396(10249):499-512. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31318-0.
4. Shimizu K, Ito T, Irisawa A, Ohtsuka T, Ohara H, Kanno A, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2021. J Gastroenterol. 2022;57(10):709-24. doi: 10.1007/s00535-022-01911-6.
5. Arvanitakis M, Ockenga J, Bezmarevic M, Gianotti L, Krznarić Ž, Lobo DN, et al. ESPEN practical guideline on clinical nutrition in acute and chronic

- pancreatitis. *Clin Nutr.* 2024;43(2):395-412. doi: 10.1016/j.clnu.2023.12.019.
6. Halabitska I, Babinets L, Kotsaba Y. Pathogenetic features of comorbidity of primary osteoarthritis and diseases with exocrine pancreatic insufficiency. *Georgian Med News.* 2021;(321):57-62.
7. 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.
8. Ali A, AlHussaini K.I. Helicobacter pylori: A Contemporary Perspective on Pathogenesis, Diagnosis and Treatment Strategies. *Microorganisms.* 2024;12(1):222. doi: 10.3390/microorganisms12010222.
9. Babinets L, Makhnitska I. Assessment of the stomach and duodenal acidity dynamics in patients with gastroduodenogenic chronic recurrent pancreatitis under the influence of complex treatment programs. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy J.* 2024;(2):21-8. doi: 10.32782/2522-9680-2024-2-21.
10. Zemlyak OS, Babinets LS, Halabitska IM. The role of endotoxemia and inflammation in deepening the pancreatic functional insufficiency in chronic pancreatitis in combination with type 2 diabetes. *Pol Merkur Lekarski.* 2023;51(3):207-15. doi: 10.36740/Merkur202303104.
11. Babinets LS, Makhnitska IV. Role of basal-topographic pH-metry of stomach in management of patients with chronic recurrent pancreatitis in case of comorbidity. *Modern Gastroenterol.* 2025;(1):22-7. doi: 10.30978/MG-2025-1-22.
12. Makhnitska IV, Babinets LS. Possibilities of complex correction of morphological gastroduodenal changes with comorbidity of chronic pancreatitis and chronic H. Pylori gastritis. *Wiad Lek.* 2021;74(10):2541-45.
13. Halabitska I, Babinets L, Oksenysh V, Kamyshnyi O. Diabetes and osteoarthritis: exploring the interactions and therapeutic implications of insulin, metformin, and GLP-1-based interventions. *Biomedicines.* 2024;12(8):1630. doi: 10.3390/biomedicines12081630.
14. Zhang PP, Li L, Qu HY, Chen GY, Xie MZ, Chen YK. Traditional Chinese medicine in the treatment of Helicobacter pylori-related gastritis: The mechanisms of signalling pathway regulations. *World J Gastroenterol.* 2025;31(3):96582. doi: 10.3748/wjg.v31.i3.96582.
15. Li H, Li J, Lai M. Efficacy analysis of folic acid in chronic atrophic gastritis with Helicobacter pylori infection: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2025;25(1):69. doi: 10.1186/s12876-025-03644-1.
16. Zheng J, Jiao Z, Yang X, Ruan Q, Huang Y, Jin C, et al. Network pharmacology-based exploration of the mechanism of Wenweishu granule in treating chronic atrophic gastritis with spleen-stomach cold deficiency syndrome. *J Ethnopharmacol.* 2025;345:119591. doi: 10.1016/j.jep.2025.119591.
17. Wang L, Lian YJ, Dong JS, Liu MK, Liu HL, Cao ZM, et al. Traditional Chinese medicine for chronic atrophic gastritis: Efficacy, mechanisms and targets. *World J Gastroenterol.* 2025;31(9):102053. doi: 10.3748/wjg.v31.i9.102053.
18. Ma X, Wang Y, Kong L, Zhu W, Zhou X, Li J, et al. FZHWT alleviates chronic atrophic gastritis by inhibiting inflammatory pathways and promoting mucosal repair. *Int Immunopharmacol.* 2025;153:114473. doi: 10.1016/j.intimp.2025.114473.
19. Zhang Q, Zhang J. Study on the clinical efficacy and TCM syndrome element changes of modified Longgu Muli Decoction in the treatment of chronic atrophic gastritis. *Medicine (Baltimore).* 2025;104(14):e41828. doi: 10.1097/MD.00000000000041828.
20. Liang H, Yan H. Atropine plus omeprazole for acute gastritis: Efficacy and safety analysis. *Pak J Pharm Sci.* 2024;37(6):1207-12.
21. Wen B, Zhang G, Zhan C, Chen C, Yi H. The 2024 revision of the Declaration of Helsinki: a modern ethical framework for medical research. *Postgrad Med J.* 2025;101(1194):371-82. doi: 10.1093/postmj/qgae181.
22. Gubergrits NB, Byelyayeva NV, Suprun OO. Relief of symptoms of gastric and intestinal dyspepsia in chronic pancreatitis. *Herald Pancreatic Club.* 2023;60(3):45-50. doi: 10.33149/vkp.2023.03.06.
23. Gubergrits NB, Mozhyta TL, Byelyayeva NV. Gut microbiota and pancreatic diseases: a microbiome-associated approach in the treatment of chronic pancreatitis. *Herald Pancreatic Club.* 2023;60(3):17-30. doi: 10.33149/vkp.2023.03.03.
24. Huberhryts NB, Bieliaeva NV. Chronic pancreatitis images – tips for the doctor. *Pharmacol Drug Toxicol.* 2021;23(4):72-6.
25. Filippova OYu, Kryvoshey W. Features of the comorbid course of chronic pancreatitis and arterial hypertension. *Wiad Lek.* 2022;75(9):2127-31. doi: 10.36740/WLek202209217.
26. Zhuravlyova LV, Markevych MA. Impact of asprosin, interleukin-6, and adiponectin on exocrine pancreatic insufficiency in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic pancreatitis. *Ukr Ther J.* 2024;(3):20-4. doi: 10.30978/UTJ2024-3-20.

Стаття надійшла до редакції 16.04.2025. – Дата першого рішення 21.04.2025. – Стаття подана до друку 30.05.2025

БІОЕТИЧНІ НОРМИ

Редакція журналу «Сімейна медицина. Європейські практики» керується правилами рекомендованими міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (ICMJE). (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals)

Роботи з використанням матеріалу людини мають відповідати Гельсінської декларації в редакції 2013 року. Протокол експерименту має бути затверджений локальним комітетом з біоетики і відповідати міжнародним стандартам. При неможливості повного дотримання зазначених норм автор повинен обґрунтувати зміну протоколу, затвердити його локальним комітетом з біоетики і вказати відповідні зміни в розділі Матеріали і методи.

Про досліди з лабораторними тваринами необхідно також повідомити про дотримання норм, стандартів та рекомендацій по роботі з тваринами, яких дотримувався автор:

Керівництво ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments -Дослідження на тваринах: звітування про експерименти in vivo);

Консенсусні рекомендації щодо авторської етики та добробуту для редакторів Міжнародної асоціації ветеринарних редакторів

Директиви ЄС 2010/63 / EU про захист використовуваних тварин для наукових цілей.

При проведенні експериментів із залученням будь-яких матеріалів людського походження або участю донорів та/або пацієнтів, автори повинні зазначити, що дослідження проводились відповідно до стандартів біоетики, були ухвалені етичним комітетом установи або Національною комісією з біоетики. Те саме стосується і досліджень із участю лабораторних тварин. При проведенні експериментів із лабораторними тваринами необхідно зазначити, чи всі рекомендації комітету з біоетики були дотримані відповідно до національних і міжнародних стандартів з утримання та використання тварин.

Якщо наданий рукопис не включає ухвалення комітету з етики, він буде розглядатись відповідно до рекомендацій, розроблених Комітетом з етики наукових публікацій (COPE) – «Керівництво для редакторів: визначення якості досліджень, аудиту та оцінки послуг». Якщо наукове дослідження повинно мати ухвалення етичного комітету, автори повинні надати цю інформацію для продовження процесу обробки рукопису. Якщо

необхідні документи не надаються, рукопис не буде опублікований.

Якщо дослідження не потребує ухвалення комітету з етики, авторів просять надати висновок комітету з етики або документ, який зазначає, що дослідження не потребує ухвалення комітету з етики відповідно до законодавства країни, де проводяться дослідження. Якщо автори надають або ухвалення, або документ, що підтверджує, що ухвалення комітету з етики не потрібне, процес обробки статті продовжується. Якщо автори не можуть надати такі документи, рукопис може бути відхиленним.

Висновок локального етичного комітету установи або Національної комісії з біоетики не виключає того, що редактори можуть мати власну думку про відповідність проведених досліджень стандартам біоетики.

У статтях, що стосуються досліджень на людях, потрібно включати інформацію про згоду пацієнтів і добровольців брати участь у дослідженнях, а також про отримання ними докладних роз'яснень про те, які процедури вони будуть проходити. Поінформована згода також повинна бути отримана при описі клінічних випадків.

Пацієнти мають право на недоторканність приватного життя. Будь-які медичні втручання, різновиди обстеження та лікування можуть проводитися тільки за умови отримання дозволу (поінформована добровільна згода) від пацієнта або його законного представника. У процесі підготовки статті до публікації у тексті, фотографіях або рисунках не повинні згадуватись персональні дані пацієнтів, якщо тільки вони не являють важливе наукове значення або пацієнт (батьки, опікун) не надає письмову згоду для публікації.

Підписана поінформована добровільна згода зберігається авторами в установі, де проводилось дослідження. Автори повинні сповістити редакцію журналу у письмовому виді про те, що вони отримали на зберігання письмову поінформовану згоду пацієнтів.

Вся інформація щодо питань проведення клінічних досліджень, експериментів на людях або тваринах, детальний опис відповідних процедур при проведенні досліджень, письмове ухвалення локального етичного комітету, отримання поінформованої згоди повинна бути описана у розділі «Матеріали і методи» статті.

Профілактика остеопорозу: актуальні патогенетичні аспекти. Можливості застосування комбінованих кальцієвмісних засобів

Л. С. Бабінець

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

Остеопороз (ОП) є глобальною проблемою системи охорони здоров'я, що характеризується зниженням міцності кісток і підвищеним ризиком переломів.

У статті здійснено огляд сучасних доказових даних щодо розвитку остеопенії та ОП, раннього виявлення та діагностики кісткових порушень, а також щодо можливостей і доцільності нутритивної підтримки кісткової тканини.

Систематичні огляди засвідчують, що близько 20% дорослого населення світу відповідають критеріям ОП, а до 40% – мають остеопенію, що є попереднім етапом розвитку захворювання. Прийом кальцію та вітаміну D може сприяти зниженню ризику переломів і падінь. Кальцію гідроксипатит (ГАП) може бути раціональним вибором для підтримки кісток завдяки фізіологічному нутрієнтному профілю, що сприяє збереженню їхньої мінеральної щільності. Дослідження щодо застосування ГАП свідчать про його значний потенціал.

Висновки. Рання діагностика, оцінка факторів ризику та комплексний підхід до ведення пацієнтів є ключовими чинниками зниження впливу ОП на здоров'я населення. Адекватне надходження кальцію, вітамінів D і K, а також білка є важливою складовою підтримки нормального метаболізму кісткової тканини.

Ключові слова: остеопороз, остеопенія, гідроксипатит кальцію, вітамін D, вітамін K.

Prevention of osteoporosis: current pathogenetic aspects. Possibilities of combined calcium-containing products use

L. S. Babinets

Osteoporosis (OP) is a global public health problem which is characterized by reduced bone strength and an increased risk of fractures.

This article reviews the current evidence about the development of osteopenia and OP, early detection and diagnosis of bone disorders, as well as the possibilities and appropriateness of nutritional support for bone tissue.

Systematic reviews show that approximately 20% of the adult population meet the criteria for OP, and up to 40% – have osteopenia, which is a preliminary stage of the disease. Calcium and vitamin D supplementation may be associated with a reduced risk of fractures and falls. Calcium hydroxyapatite (HA) may represent a rational option for bone support due to its physiological nutrient profile supporting the maintenance of bone mineral density. Studies on the use of HA indicate great promise.

Conclusions. Early diagnosis, assessment of risk factors, and a comprehensive approach to patient management are key factors in reducing the impact of OP on population health. Adequate intake of calcium, vitamins D and K, and protein is an essential component of maintaining normal bone metabolism.

Keywords: osteoporosis, osteopenia, calcium hydroxyapatite, vitamin D, vitamin K.

Остеопороз (ОП) є глобальною проблемою системи охорони здоров'я, що характеризується зниженням міцності кісток і підвищеним ризиком переломів. Систематичні огляди засвідчують, що близько 20% дорослого населення відповідають критеріям ОП, а до 40% мають остеопенію, що є попереднім етапом розвитку захворювання [1]. Це вказує не лише на поширеність, а й на значний контингент осіб із ризиком прогресування до тяжких форм за відсутності своєчасної діагностики та втручання.

Важливим є той факт, що, за даними багатьох дослідників, ОП та інші нозології порушення кісткової тканини (КТ) є чутливими індикаторами патології інших органів, насамперед обмінних і ендокринних. До таких станів належать цукровий діабет, хронічний панкреатит, ревматоїдний артрит, гіпотиреоз та інші

захворювання [2–6]. Згідно з уявленнями багатьох дослідників, скелет людини є не лише опорним органом, а й найбільшим резервом мінеральних речовин і найважливішим регулятором мінерального обміну. КТ є високочутливою до ендогенних та екзогенних впливів. Кісткові клітини характеризуються високою метаболічною активністю та забезпечують складні біохімічні процеси синтезу й розпаду за участю біологічних каталізаторів і ферментів [5]. У нормі КТ постійно перебуває в стані оновлення та ремоделювання під контролем гормональної системи; при цьому вчені-ендокринологи виокремлюють дві форми ОП – з високим і низьким рівнем кісткового обміну [6].

Таким чином, ОП – це системне захворювання скелета, яке характеризується низькою масою кістки й мікроструктурною перебудовою КТ, що призводить до

підвищеної крихкості кісток і, як наслідок, до зростання ризику переломів. З віком відбувається суттєве зниження зв'язувальної здатності організму до утримання кальцію (Ca) [1, 7].

За даними проєкту Global Burden of Disease, низька мінеральна щільність кісток (Low Bone Mineral Density – LBMD) асоціюється з мільйонами років життя, втрачених через інвалідність (Disability-Adjusted Life Years – DALY), і сотнями тисяч смертей щороку [7]. При цьому переломи, спричинені ОП, не лише ускладнюють життя пацієнтів, але й вимагають значних ресурсів для лікування, реабілітації та догляду, що створює суттєвий економічний і соціальний тягар для систем охорони здоров'я [1, 7]. З огляду на глобальну тенденцію до старіння населення та збільшення тривалості життя прогнозується подальше зростання кількості пацієнтів з ОП, що зумовлює необхідність впровадження ефективних стратегій ранньої діагностики й управління [8, 9].

Підступність ОП полягає в його безсимптомному перебігу, унаслідок чого перший перелом може бути єдиним раннім проявом хвороби. Це суттєво підвищує ризик повторних переломів, особливо зважаючи на те, що протягом 12–24 міс. після первинного перелому ймовірність повторного значно зростає [9, 10].

Ключовими ознаками «підступності» ОП є його латентний перебіг (більшість пацієнтів не відчувають симптомів до першого перелому), мікроархітектурний характер ураження КТ (кісткова структура слабшає поступово, що робить КТ крихкою навіть при нормальних рентгенологічних показниках), прогресування ОП після перелому (недостатнє обстеження та терапія після первинного перелому значно підвищують ризик повторного перелому). Отже, ОП є захворюванням із високим потенціалом прихованої шкоди, що потребує активного скринінгу навіть у безсимптомних пацієнтів. Життя з ОП пов'язане з постійним ризиком переломів, у тому числі атравматичних. У світі остеопоротичний перелом трапляється кожні 3 с. Кожна третя жінка і кожен п'ятий чоловік віком понад 50 років протягом життя зазнають остеопоротичного перелому. Після перелому шийки стегнової кістки до 20% пацієнтів помирають протягом наступних 6 міс., близько половини не можуть пересуватися без сторонньої допомоги, а третина втрачає здатність до самообслуговування. У жінок ризик перелому шийки стегна перевищує сумарний ризик раку молочної залози, яєчників і матки, а у чоловіків – ризик раку передміхурової залози [1, 7–10]. У процесі старіння кісткова маса зменшується, а кістка стає більш пористою. Надмірна втрата кісткової маси призводить до розвитку ОП, що підвищує ризик падінь і переломів, спричиняє зростання захворюваності та смертності, втрату незалежності й зниження якості життя. Встановлено, що споживання достатньої кількості кальцію та вітаміну D є необхідною умовою підтримання здоров'я кісток.

З огляду на зазначені особливості, забезпечення ранньої діагностики ОП має принципове значення. Сучасна діагностика об'єднує кількісну оцінку щільності кісток і клінічні фактори ризику, що дозволяє максимально точно ідентифікувати пацієнтів із високим ризиком переломів.

Клінічними критеріями ОП визнано такі:

- 1) показник T-score (відносний показник мінеральної щільності КТ за даними двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії) $\leq -2,5$ SD – ОП; від $-1,0$ до $-2,5$ SD – остеопенія;
- 2) наявність низькоенергетичного перелому – достатня підстава для встановлення діагнозу навіть при T-score $> -2,5$;
- 3) 10-річний ризик переломів за моделлю FRAX® (Fracture Risk Assessment Tool) $\geq 20\%$ (залежно від країни) [9];
- 4) додаткові фактори ризику: вік, стать, спадковість переломів, прийом глюкокортикоїдів, ендокринні порушення, хронічні запальні хвороби, низька фізична активність, тютюнопаління, зловживання алкоголем [9, 10].

Для специфічних груп пацієнтів (наприклад, із хронічною хворобою нирок чи ревматологічними захворюваннями) до діагностики слід залучати мультидисциплінарну команду (нефролог, ревматолог, ендокринолог, ортопед), щоб врахувати особливості обміну мінералів і ремоделювання КТ [7–10].

Для ухвалення рішень щодо стану КТ пацієнтів проводять її оцінку за допомогою методів точної візуалізації щільності кісток. До них належать такі діагностичні методи:

- двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія (ДРА) (Dual-energy X-ray Absorptiometry – DXA) – золотий стандарт оцінки щільності кістки хребта, шийки стегна та передпліччя. Відображає мінімальний рівень кісткової маси й дозволяє відстежувати ефективність лікування;
- кількісна комп'ютерна томографія (Quantitative Computed Tomography – QCT) – вимірює об'ємну щільність кістки (volumetric Bone Mineral Density – vBMD), особливо важливо для прогнозу компресійних переломів хребта. Тривимірне моделювання дає змогу точніше оцінювати структурну міцність;
- ультразвукова денситометрія (Quantitative Ultrasound) – швидкий скринінг щільності п'яткової кістки, менш точний ніж ДРА, але дозволяє ідентифікувати групу ризику для подальшого обстеження;
- опортуністична КТ зі штучним інтелектом (opportunistic QCT, використання наявних КТ-знімків для оцінки кісткової щільності) – аналіз уже виконаних КТ-знімків для оцінки ризику переломів. Штучний інтелект аналізує щільність КТ і структурні порушення. Дослідження показують, що цей метод ефективний для раннього виявлення пацієнтів із високим ризиком [11];
- біохімічні маркери кісткового ремоделювання – остеокальцин, С-телепептид (C-terminal telopeptide of type I collagen – CTX) та інші – використовуються для оцінки динаміки кісткового обміну, прогнозування швидкості прогресування ОП та ефективності лікування [1].

Урахування результатів повного обстеження пацієнта з ураженням КТ у бік ОП дає змогу визначити правильну тактику ведення з огляду на можливі наслідки й

ускладнення, у тому числі клінічні та функціональні. Слід пам'ятати про такі довгострокові ризики:

- підвищення смертності після переломів: повторний перелом асоціюється зі зростанням ризику смерті як у чоловіків, так і жінок (коефіцієнт ризику – Hazard Ratio (HR) 1,53–1,80) [12];
- вертебральні компресійні переломи: часто мають безсимптомний перебіг, однак призводять до зниження фізичної активності та здатності до самообслуговування (HR ~ 1,23) [13];
- пацієнти з ОП і хронічним обструктивним захворюванням легень: вертебральні переломи можуть знижувати показники FEV₁ (Forced Expiratory Volume in 1 second – об'єм форсованого видиху за 1 с) та FVC (Forced Vital Capacity – форсована життєва ємність легень), що підвищує ризик смертності (ймовірність – Odds Ratio (OR) ≈ 2,4) [14].

Клінічними проявами морбідності при ОП є такі стани:

- хронічний біль, обмеження рухливості, втрата автономності [15];
- повторні переломи, що збільшують ризик інвалідизації й суттєво погіршують якість життя;
- деформації хребта (кіфоз), які можуть призводити до порушень функції дихальної та серцево-судинної систем.

До соціальних і психоемоційних наслідків належать втрата самостійності, ізоляція, депресивні прояви, зниження здатності до професійної та побутової діяльності.

ОП має суттєву економічну значущість, оскільки лікування переломів, реабілітація та догляд за пацієнтами потребують значних фінансових витрат. Крім того, недостатня профілактика після первинного перелому значно збільшує економічний тягар для систем охорони здоров'я [15, 16].

Відновне лікування та профілактику ОП доцільно здійснювати відповідно до Європейських рекомендацій із профілактики ОП [17].

Жінкам у постменопаузі та чоловікам віком ≥ 50 років із встановленим ОП або підвищеним ризиком переломів і крихкості кісток рекомендується дотримання таких положень:

1. Рациональне, збалансоване харчування з достатнім вмістом поживних речовин.
2. Достатнє споживання кальцію (мінімум 700 мг на добу, оптимально – 800–1000 мг), переважно з їжею або за потреби у формі добавок.
3. Надходження вітаміну D з їжею або вживання добавок вітаміну D щонайменше 800 міжнародних одиниць (МО)/день за наявності недостатності вітаміну D або факторів ризику її розвитку. Особи, які перебувають вдома або в стаціонарних чи медичних закладах, частіше потребують додаткового прийому добавок кальцію та вітаміну D для досягнення рекомендованого рівня споживання.
4. Поєднання регулярних фізичних вправ із навантаженням та вправ для зміцнення м'язів, адаптованих відповідно до потреб і можливостей кожного пацієнта.
5. Поради щодо відмови від тютюнопаління, якщо людина є курцем.

6. Поради щодо обмеження споживання алкоголю до ≤ 2 одиниць/день.

7. Оцінку ймовірності ризику падінь слід проводити всім пацієнтам з ОП та переломами, спричиненими крихкістю кісток; тим, хто перебуває в групі ризику, слід пропонувати програми вправ для покращення рівноваги та/або комбіновані протоколи тренувань [17, 18].

На кожному етапі життя достатнє споживання з їжею ключових поживних речовин для кісток – кальцію, вітаміну D і білка – сприяє підтримці здоров'я кісток і зниженню ризику ОП та переломів у майбутньому [18]. Харчові джерела кальцію є пріоритетними; добавки кальцію доцільно вживати лише особам із недостатнім надходженням кальцію з раціону та високим ризиком ОП.

Пацієнтам, які отримують терапію з метою захисту КТ, зазвичай рекомендують комбіновані добавки кальцію (0,5–1,2 г/добу) та вітаміну D (400–800 МО/добу), оскільки більшість рандомізованих контрольованих досліджень щодо ефективності втручань базуються на одночасному прийомі добавок кальцію та вітаміну D [19]. Комбінація кальцію та вітаміну D може зменшувати вторинний гіперпаратиреоз і знижувати ризик перелому проксимального відділу стегнової кістки, особливо в осіб літнього віку, які проживають у закладах для людей похилого віку [20, 21]. У 6 дослідженнях, включених до метааналізу [21], ризик перелому стегна становив 0,61 (95% довірчий інтервал [0,46–0,62]) при прийомі добавок кальцію та вітаміну D. Натомість нещодавній метааналіз не виявив зниження ризику переломів у літніх людей, які проживають у громаді та отримують кальцій, вітамін D або їхню комбінацію [22]. Останній метааналіз включав 7 досліджень, з яких лише 3 перетиналися з аналізом [21]. Дискусії щодо кальцію посилюються результатами метааналізу, який показав, що вживання добавок кальцію без одночасного прийому вітаміну D пов'язано зі збільшенням ризику інфаркту міокарда приблизно на 30% [23]. Добавки вітаміну D самі по собі можуть знижувати ризик переломів і падінь за умови вживання в дозі понад 700 МО [24, 25].

Молочні продукти є джерелом як білка, так і кальцію: 1 л молока містить приблизно 32 г білка та 1200 мг кальцію. Частина молочних продуктів збагачується кальцієм та/або вітаміном D. Їх споживання знижує рівень паратгормону, підвищує концентрацію інсуліноподібного фактора росту-1 (Insulin-like Growth Factor-1) та знижує маркери резорбції кісток [26]. Споживання молочних продуктів асоціюється з вищою міцністю кісток як у чоловіків, так і у жінок [27]. У чоловіків і жінок старшого віку у США більше споживання молока пов'язане з нижчим ризиком перелому стегна. Таким чином, збагачені кальцієм і вітаміном D молочні продукти (йогурт, молоко), що забезпечують щонайменше 40% від рекомендованої добової норми кальцію (400 мг) та 200 МО вітаміну D на порцію, є цінним варіантом для задоволення потреб осіб похилого віку.

З огляду на зазначене вище слід зазначити:

- 1) прийом добавок кальцію та вітаміну D може сприяти незначному зниженню ризику переломів, хоча втручання на рівні населення не було доведено як ефективна стратегія охорони здоров'я;

- 2) добавки лише кальцію не знижують ризик переломів;
- 3) побічними ефектами прийому добавок кальцію є утворення ниркових каменів і поява шлунково-кишкових симптомів;
- 4) добавки вітаміну D, а не кальцію можуть знизити ризик падінь;
- 5) підвищений серцево-судинний ризик внаслідок прийому добавок кальцію не цілком переконливо, але підтверджується сучасними дослідженнями.

Важливо визначитися, які солі кальцію є найбільш доцільними для прийому. Відомо, що **кальцію карбонат (CaCO₃)** є однією з найпоширеніших форм добавок кальцію, що містить близько 40% елементного кальцію. Для адекватної абсорбції потребує достатньої кислотності шлунка, тому його рекомендовано приймати з їжею. Карбонат є дешевим і у великих дозах забезпечує значну кількість елементного кальцію [28]. Однак він має низку недоліків: може викликати шлунково-кишкові побічні ефекти (закрепи, метеоризм) [29]. Великі дози можуть асоціюватися з підвищеним ризиком серцево-судинних подій (атеросклерозу та кальцифікації судин), що часто пов'язано з різким і значним підвищенням рівня кальцію в сироватці крові (гіперкальціємією) [30]. Також у пацієнтів зі зниженою кислотністю шлунка (наприклад, після гастректомії або при прийомі інгібіторів протонної помпи) ефективність всмоктування може бути знижена [31]. Тому рекомендовано не перевищувати 500–600 мг елементного кальцію за 1 прийом для оптимальної абсорбції [28].

Кальцію цитрат (Ca citrate) рекомендується міжнародними гайдлайнами (NOF, Endocrine Society) при ОП. Містить лише 21% елементного кальцію, проте має кращу розчинність при меншій кислотності шлунка. Абсорбція кальцію з цитрату приблизно на 22–27% вища, ніж із карбонату. Він забезпечує стабільне підвищення мінеральної щільності КТ, особливо в комбінації з вітаміном D. Цитрат менш залежний від кислотності шлунка, тому є кращим варіантом для осіб із гіпоацидністю або тих, хто приймає антациди або інгібітори шлункової кислоти [29]. Однак на 1 таблетку цитрату припадає менша кількість елементного кальцію, що потребує більших таблеток або більшої їх кількості. Вартість зазвичай вища, ніж у карбонату [29–31].

Серед менш поширених, але перспективних форм солей кальцію дослідниками й клініцистами застосовуються також такі препарати кальцію. **Цитрат малат (Ca Citrate Malate – ССМ)** – комплексна сіль кальцію, що забезпечує високу водорозчинність та хорошу біодоступність [32]. Абсорбція кальцію з ССМ значно вища, ніж із трикальційфосфату або лактату [33]. ССМ підтримує кісткову масу у дітей та дорослих, зокрема у жінок у постменопаузальний період [34]. Добре всмоктується незалежно від прийому їжі [35]. Водночас характеризується надзвичайно високою вартістю, складністю виробництва та потребує додаткових досліджень нових варіантів [35]. **Кальцію лізинат** має дуже високу біодоступність і сприяє покращенню мінеральної щільності кістки, що є клінічно доведеним. Менш поширений на ринку, потребує більше досліджень безпеки й ефективності в різних групах [36]. **Кальцію глюкогеп-**

тонат відзначається високою розчинністю та доброю переносимістю. Менш популярний, проте може бути ефективним для осіб із порушенням когвання. Містить низький відсоток елементного кальцію (~ 8,2%), тому потребує застосування великих доз або об'єму [37]. Розглядаються також **постбіотичні/мікробіологічні інноваційні форми кальцію (LAB/SC)**, інтегровані в *Lactobacillus* або *Saccharomyces cerevisiae*. Вони характеризуються високою біодоступністю, потенційно вищою порівняно з цитратом, доброю переносимістю та відсутністю серйозних побічних ефектів. Додатково відзначається позитивний вплив на мікробіом. Однак це нові форми, які потребують подальших довгострокових досліджень і стандартизації виробництва [38].

Гідроксиапатит кальцію (ГАП) за хімічною структурою Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂ – мінеральна форма, близька до природного складу кістки. ГАП забезпечує менш виражене підвищення кальцію в сироватці крові, що потенційно знижує ризик судинних і ниркових ускладнень. На відміну від карбонату кальцію, ГАП містить кальцій та фосфор у природному співвідношенні (2:1), що забезпечує його вищу засвоюваність і ефективність для підтримки структури скелета. ГАП вважається однією з найефективніших форм для профілактики та лікування ОП завдяки своїй структурі, яка максимально наближена до складу людської кістки. Основними перевагами порівняно з традиційними солями (карбонатом або цитратом) є вища ефективність у збереженні щільності КТ. Метааналізи та клінічні дослідження останніх років підтверджують, що ГАП значно ефективніше запобігає зменшенню мінеральної щільності КТ. В одному з досліджень група, що приймала ГАП, показала зменшення щільності лише на 0,8%, тоді як група карбонату кальцію – на 1,8% за той самий період [39]. На відміну від цитрату і карбонату, ГАП часто демонструє кращі результати завдяки вмісту колагену I типу та неколагенових білків (зокрема остеокальцину, факторів росту), що сприяють анаболічному ефекту на КТ. У дослідженні за участю жінок похилого віку прийом 1 г/добу кальцію у формі ГАП меншою мірою підвищував рівень іонізованого кальцію, ніж традиційні форми (цитрат/карбонат), проте значно знижував маркери руйнування кістки (зокрема С-телопептид), що свідчить про високу метаболічну активність [40]. На відміну від чистих солей кальцію, ГАП містить не лише мінерали, а й органічні компоненти – колаген та протеїни, що стимулюють ріст кісткових клітин (остеобластів), а також фосфор, наявний у природному співвідношенні 2:1 до кальцію, що є критично важливим для правильної ремінералізації. ГАП характеризується високим профілем безпеки для серцево-судинної системи: традиційні добавки кальцію (особливо карбонат) можуть спричинити різкі «стрибки» рівня кальцію в крові, що пов'язують із ризиком кальцифікації судин, а ГАП засвоюється поступово, не спричиняючи різкої гіперкальціємії, що робить його безпечнішим для серця та нирок. ГАП має здатність не лише слугувати «будівельним матеріалом» (остеоіндукція), а й стимулювати формування власних нових клітин КТ (остеоіндукція). Препарати на основі ГАП зазвичай краще переносяться пацієнтами та рідше спричиняють побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) порівняно

з карбонатом кальцію. Саме тому для тривалої профілактики ОП ГАП є кращим вибором завдяки кращому біологічному профілю, вищій ефективності в підтримці мінеральної щільності КТ та нижчому ризику серцево-судинних ускладнень. Дослідження щодо застосування ГАП свідчать про його значний потенціал [39, 40].

Клінічна практика і наукові дослідження підтверджують доцільність прийому вітамінів D і K, а також мінералів, інших макро- та мікронутрієнтів для посилення ефективності засвоєння солей кальцію з метою профілактики ОП. Вітаміни D і K є жиророзчинними й відіграють ключову роль у метаболізмі кальцію. Вітамін D сприяє синтезу вітаміну K-залежних білків, які потребують вітаміну K для карбоксилювання та належного функціонування.

Метою цього огляду є узагальнення наявних доказів синергетичної взаємодії між вітамінами D і K для здоров'я кісток і серцево-судинної системи. Дослідження на тваринах та людях демонструють, що оптимальні концентрації обох вітамінів корисні для здоров'я кісток і серцево-судинної системи, що підтверджується генетичними, молекулярними, клітинними й клінічними дослідженнями на пацієнтах. Більшість клінічних випробувань вивчали взаємодію добавок вітамінів D і K зі станом КТ у жінок у постменопаузі. Невелика кількість інтервенційних випробувань вивчали взаємодію добавок вітамінів D і K із серцево-судинними наслідками [41]. Ці обмежені дослідження вказують на те, що комбіноване застосування може бути корисним для серцево-судинного здоров'я. Поточні дані підтверджують припущення, що поєднане вживання вітамінів D і K може бути ефективнішим, ніж їхнє ізольоване споживання, для підтримки здоров'я кісток на тлі серцево-судинних змін. Оскільки накопичується дедалі більше фактів щодо ефективності комбінації вітамінів D і K, це дає підставу для урахування необхідності цього поєднання нутрієнтів при формуванні здорового харчування, включно з різноманітними продуктами, як-от овочами та ферментованими молочними продуктами, що необхідно для здоров'я кісток і серцево-судинної системи.

У світі значній частині населення призначають додатковий прийом вітаміну D та кальцію. В Європі, залежно від країни та статі, від 1 до 66% дорослого населення вживають добавки вітаміну D [41, 42]. Протягом останнього десятиліття пропагується значне збільшення кількості добавок вітаміну D для відновлення концентрації 25-гідроксिवітаміну D (25(OH)D) і вважається безпечним у кількості до 4000 МО на добу [43, 44]. Водночас дані щодо довготривалого прийому високих доз вітаміну D залишаються обмеженими [43–45].

Вітамін D – це вітамін, який може надходити з їжею (жирна риба, молочні продукти, яйця), однак основна його кількість синтезується шкірою людини під впливом сонячного світла. У печінці вітамін D гідроксильється до 25(OH)D – основного циркулюючого метаболіту вітаміну D, який вимірюється для оцінки та класифікації статусу вітаміну D. Циркулюючий 25(OH)D далі метаболізується нирками для повної біологічної активності до його найактивнішої форми – 1,25-дигідроксивітаміну D (1,25(OH)D), відомого як кальцитріол. Кальцитріол також може утворюватися ендогенно шляхом поза-

ниркової продукції через периферичну 1 α -гідроксилазу та позитивно впливати на імунну функцію та протираксову активність [46–48]. Вітамін D відіграє провідну роль у регуляції метаболізму кальцію, підвищуючи його абсорбцію в кишечнику [49]. Численні дані свідчать про доцільність прийому добавок вітаміну D для профілактики падінь і переломів [50, 51]; водночас існують повідомлення про можливе відкладення солей кальцію в судинах та інші потенційні побічні ефекти [45, 52–55].

Вітамін K – ще один жиророзчинний вітамін, представлений двома формами: вітамін K₁ (філохінон), який міститься переважно в зелених листових овочах, та K₂ (менахінон), який міститься переважно у ферментованих молочних продуктах і синтезується молочнокислими бактеріями в кишечнику [56]. Запаси вітаміну K в організмі обмежені, проте вони можуть бути частково перероблені [57]. Вітамін K₁ транспортується переважно до печінки, регулюючи вироблення факторів згортання крові, тоді як вітамін K₂ транспортується до позапечінкових тканин (кістки та судинна стінка), регулюючи активність матриксного Gla (Gamma-carboxyglutamic acid)-білка (Matrix Gla Protein – MGP) та остеокальцину (кісткового Gla-білка) – основних вітамінів K-залежних білків. Для належного функціонування цих білків необхідне карбоксилювання за участю вітаміну K. Якщо концентрація вітаміну K у крові недостатня, більша частина MGP та остеокальцину залишається некарбоксильованою, що пов'язано з несприятливими наслідками, як-от серцево-судинними захворюваннями й ОП [58]. Поточна рекомендація щодо споживання вітаміну K₁ становить 70 мкг /добу для дорослих, що визначається як адекватне споживання [62]. Ця кількість базується виключно на підтримці функції згортання крові та може бути недостатньою для оптимального карбоксилювання інших вітамінів K-залежних білків, які потребують більшої кількості вітаміну K [59].

Роль вітаміну K у підтриманні здоров'я серцево-судинної системи вивчалася переважно ізольовано [60], проте дедалі більше доказів свідчать про його синергетичний ефект у поєднанні з вітаміном D [61–66]. Вітамін D стимулює синтез вітамінів K-залежних білків, що було продемонстровано в експериментальних дослідженнях на щурах P. Karl et al. ще в 1985 р. [67]. Ці висновки неможливо пояснити сучасним розумінням біохімічної ролі вітаміну K, але вони свідчать про те, що вітамін D може чинити вплив на вітамін K-залежні білки [68]. Основна увага дослідників щодо синергетичної дії цих вітамінів приділяється загальній популяції та включає обсерваційні дослідження, в яких вивчали статус як вітаміну D, так і вітаміну K, з вимірюваннями результатів, а також дослідження добавок, в яких призначалися вітаміни D і K.

У 2005 р. J. Iwamoto et al. визнали, що вітамін K₂ має властивості, які запобігають розвитку ОП, що спонукало їх до подальших досліджень цього процесу. Це дослідження на тваринах вивчало механізм, який дає змогу менахінону діяти як антиоксидант, споріднений за дією естрогену, шляхом порівняння старших самок щурів із молодшими. На відміну від більшості попередніх досліджень не виявило впливу на рівень остеокальцину в сироватці крові, що свідчить про те, що мінералізація

кісток не збільшилася. Це поставило під сумнів, чи є вітамін К₂ корисним у лікуванні ОП і чи здатний він запобігти виникненню переломів на ранніх стадіях ОП, як повідомляли інші дослідники [69, 70]. Однак значення цього дослідження є невизначеним, оскільки воно проводилося на тваринах, а не на людях.

Взаємодія між вітамінами D і K розглядається в курсі здоров'я серцево-судинної системи, окрім здоров'я кісток. MGP – судинний маркер статусу вітаміну K – потребує карбоксилювання γ -глутамату для пригнічення судинної кальцифікації [71, 72]. В експериментальній моделі на щурах варфарин вводили для індукції дефіциту вітаміну K, що спричинило артеріальну кальцифікацію, яка прискорювалася при введенні токсичних доз вітаміну D та призвело до передчасної смерті [73]. У чеському перехресному дослідженні MONICA було встановлено, що суб'єкти в найвищому квартилі дефосфорильованого-некарбоксилюваного (dephosphorylated-uncarboxylated) MGP (dp-ucMGP) та найнижчому квартилі концентрацій 25(OH)D мали найвищу швидкість пульсової хвилі у здорових дорослих осіб середнього віку [74]. Крім того, досліджувалася потенційна взаємодія між статусом вітаміну K і поліморфізмами рецепторів вітаміну D. Швидкість пульсової хвилі була вищою зі збільшенням кількості поліморфізмів алеля G, а найвищою у верхньому квартилі dp-ucMGP – для генотипу рецептора вітаміну D GG. Результати нідерландського проспективного когортного дослідження свідчать про те, що поєднання низького рівня вітаміну D < 50 ммоль/л та низького рівня K \geq 323 ммоль/л dp-ucMGP було пов'язане з підвищенням систолічного та діастолічного артеріального тиску та виникненням гіпертензії після 6 років спостереження [75]. Дотепер жодне дослідження не вивчало поєднання оптимального статусу вітамінів D і K у зв'язку з кальцифікацією коронарних артерій і серцево-судинними подіями після тривалого спостереження. Це надало б цінну інформацію про те, чи беруть участь вітаміни D і K у розвитку серцево-судинних захворювань. Дотепер було проведено 2 дослідження за участю здорових людей, які вивчали комбінований вплив вітамінів D і K на функцію судин та кальцифікацію [75, 76]. У жінок у постменопаузальний період після 3 років прийому добавок (1000 мкг/добу вітаміну K₁ + 320 МО вітаміну D) у групі комбінованого прийому вітамінів D + K зберігалися характеристики стінки судин сонної артерії, тоді як у контрольній групі та групі, що отримувала лише вітамін D, їх стан значно погіршився протягом 3 років спостереження [75]. Водночас статус вітаміну K не вимірювався як маркер дотримання режиму лікування з метою дослідження імовірних наслідків прийому добавок. Крім того, у 3-річному подвійному сліпому рандомізованому контрольованому дослідженні за участю чоловіків і жінок літнього віку без клінічних ознак серцево-судинних захворювань щоденне додаткове вживання вітаміну K у кількостях, досяжних завдяки високому споживанню зелених листових овочів з їжею (500 мкг/добу) у поєднанні з 600 мг карбонату кальцію та 10 мкг (400 МО) вітаміну D не призвело до зниження прогресування кальцифікації коронарних артерій, оціненої за допомогою комп'ютерної томографії, порівняно з групою кальцію + вітаміну D. У

підгруповому аналізі учасників із високою прихильністю до лікування (\geq 85%) у групі вітаміну K у поєднанні з кальцієм та вітаміном D спостерігалася менш виражене прогресування кальцифікації коронарних артерій, ніж у групі кальцію та вітаміну D окремо [76], при цьому статус карбоксилювання MGP не визначався. Ці дані є гіпотетичними, і для уточнення механізму необхідні подальші дослідження. Однак зрозуміло, що запобігання кальцифікації при проведенні лікування солями кальцію є важливим чинником, який необхідно враховувати при формуванні ефективних і безпечних комбінованих добавок для профілактики ОП.

Кальцифікація – це синдром, що характеризується кальцифікацією кровоносних судин, коагулопатією та некрозом шкіри. Він спостерігається переважно у пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності, однак може виникати й за відсутності ниркової недостатності. Застосування антагоністів вітаміну K може зумовлювати його розвиток [77–81]. Синдром може спричинити значну захворюваність і смертність. Однак слід визнати, що термін «кальцифікація» стосується гетерогенного розладу, який характеризується некрозом м'яких тканин і судин, а також клінічною картиною від легкої до тяжкої. Основні причини кальцифікації недостатньо вивчені, проте повідомляється про фактори ризику, що включають жіночу стать, ожиріння, підвищений рівень фосфату кальцію, вживання варфарину і похідних вітаміну D, наприклад, кальцитріолу, кальцієвих сполучних речовин або системних стероїдів, низьку концентрацію альбуміну в крові та цукровий діабет 2-го типу [81].

Нещодавнє дослідження серед пацієнтів на гемодіалізі з кальцифікацією продемонструвало вищі концентрації некарбоксилюваного MGP у плазмі крові порівняно з контрольною групою (не на діалізі), що свідчить про роль MGP у патофізіології кальцифікації. Частка загального карбоксилюваного MGP також була нижчою у пацієнтів із кальцифікацією, ніж у контрольній групі. Зниження відносної концентрації карбоксилюваного MGP, спричинене дефіцитом вітаміну K, може відігравати певну роль у патогенезі кальцифікації [81]. Це може бути додатково опосередковано комбінованим застосуванням похідних вітаміну D і варфарину. Крім того, інше дослідження показало, що застосування антагоністів вітаміну K спричиняє розвиток кальцифікації в термінальній стадії ниркової недостатності [78]. Існує нагальна потреба в додаткових дослідженнях щодо комбінованої ролі застосування антагоністів вітаміну K та вітаміну D для здоров'я кісток і серцево-судинної системи.

Враховуючи все зазначене, можна стверджувати про необхідність збалансованого підходу щодо підбору засобів профілактики й відновного лікування пацієнтів з ОП та остеопенією, особливо на тлі коморбідних захворювань [17, 82–84].

На українському фармацевтичному ринку представлено достатню кількість лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять кальцій та вітаміни.

Прикладом вдалого збалансованого складу є комплексна дієтична добавка «Остеоцерт 1000» у формі суспензії. Склад дієтичної добавки «Остеоцерт 1000» на 1 стік 15 г (г): кальцій (у формі кальцію гідроксиапатиту –

2381 мг (mg) та кальцію лактату – 272 мг (mg)) – 1000 мг (mg), гідролізований колаген I типу Peptan 2000, Rousselot, Франція – 500 мг (mg), нативний (неденату- рований) колаген II типу TM Collavant n2, Bioberika, Іс- панія – 40 мг (mg), вітамін K₂ (менахінон) – 50 мкг (μg), водорозчинна форма вітаміну D₃ (холекальциферол) – 1000 МО (IU).

Кальцій 1000 мг у складі дієтичної добавки «Остеоцерт 1000» міститься у формі ГАП (95%) і кальцію лактату (5%), що може забезпечувати повнішу абсорбцію кальцію у ШКТ та нижчий ризик утворення конкрементів у сечовивідних шляхах при тривалому застосуванні порівняно з кальцію карбонатом; також відзначається менша частота проявів дисфункції з боку ШКТ у вигляді здуття та закрепів [39, 40]. Спосіб вживання: дорослим по 1 стіку 15 г (g) 1 раз на добу після їди, або за рекомендацією лікаря. Термін вживання: 3–4 тиж. Надалі термін і можливість повторного споживання узгоджуються з лікарем. Протипоказання: не вживати в разі індивідуальної підвищеної чутливості до компонентів, дітям та жінкам під час вагітності й годування грудьми. Зазначена дієтична добавка може розглядатися для використання в раціоні дієтичного харчування як додаткове джерело кальцію, колагену, вітамінів D₃ та K₂ у дорослих осіб за рекомендацією лікаря з урахуванням індивідуальних потреб і стану здоров'я, як доповнення до збалансованого раціону.

ВИСНОВКИ

1. ОП і остеопенія є поширеними станами, що асоціюються зі зниженням мінеральної щільності КТ та

підвищеним ризиком переломів, особливо в осіб старшого віку.

2. Рання діагностика, оцінка факторів ризику й комплексний підхід до ведення пацієнтів є ключовими чинниками зменшення тягаря захворювання.

3. Адекватне надходження кальцію, вітамінів D і K та білка є важливою складовою підтримки нормально- го метаболізму КТ.

4. Дієтичні добавки, що містять зазначені нутрієнти, можуть бути рекомендованими як додаткове джерело поживних речовин у складі раціону, однак не замінюють медикаментозну терапію ОП.

5. Комбіновані нутрієнтні формули можуть розглядатися як елемент харчової підтримки у дорослих пацієнтів із підвищеною потребою у кальції та супутніх нутрієнтах. Кальцієвісна дієтична добавка «Остеоцерт 1000» може слугувати прикладом такого доповнення до раціону як додаткове джерело кальцію, колагену I та II типу, вітамінів K₂ і D₃.

6. Дієтичні добавки не є лікарськими засобами та не призначені для лікування або профілактики захворювань. Вживання дієтичних добавок можливе лише як доповнення до раціону. Рішення щодо діагностики та лікування ОП ухвалюється лікарем відповідно до чинних клінічних рекомендацій.

7. Ефективна профілактика ОП можлива за умови своєчасного виявлення осіб із підвищеним ризиком його розвитку. Оптимізація харчування, модифікація способу життя та впровадження профілактичних заходів у групах ризику здатні суттєво знизити темпи поширення ОП в Україні.

Відомості про автора

Бабінець Лілія Степанівна – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; тел.: (067) 352-07-43. E-mail: lilyababinets@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0560-1943

Information about the author

Babinets Liliia S. – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of MoH of Ukraine; tel.: (067) 352-07-43. E-mail: lilyababinets@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0560-1943

ПОСИЛАННЯ

1. GBD 2021 Low Bone Mineral Density Collaborators. The global, regional, and national burden attributable to low bone mineral density, 1990–2020: an analysis of a modifiable risk factor from the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol.* 2025. doi: 10.1016/S2665-9913(25)00105-5.
2. Babinets' LS, Semenova IV, Borovyk IO. Comparative analysis of programs of complete correction osteogenic in patients with chronic pancreatitis. *Wlad Lek.* 2014;67(2):282-4.
3. Babinets LS, Nazarchuk NV, Kytasy KY. Structural state of the pancreas and coprogram parameters for assessment patients with chronic pancreatitis after cholecystectomy. *Likars'ka Sprava.* 2014;(11):82-4. doi: 10.31640/LS-2014-11-14.
4. Semenova IV, Babinets LS, Kotsaba YY, Kryskiv OI, Velyka OB, Zayec TA. Ways of osteodeficiency correction at chronic pancreatitis. *Ach Clin Experimental Med.* 2017;(2):147-50. doi: 10.11603/1811-2471.2017.v0.i2.7747.
5. Babinets LS, Semenova IV. Osteodeficiency in chronic pancreatitis: predictors, optimization of prediction and correction. *Ternopil: Osadtsa Yu. V.*; 2020. 136 p.
6. Babinets L. Chronic pancreatitis and trophological polynutrient deficiency: Predictors of formation, approaches to its correction. *Lviv: Publisher Marchenko T. V.*; 2020. 328 p.
7. Global Health Metrics. Low bone mineral density – risk data from GBD 2021: Report [Internet]. Available from: <https://www.healthdata.org/gbd/2021>.
8. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos.* 2013;8(1):136. doi: 10.1007/s11657-013-0136-1.
9. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2019;30(1):3-44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5.
10. Löffler MT, Jacob A, Valentinitzsch A, Riemüller A, Zimmer C, Ryang Y-M, et al. Improved prediction of incident vertebral fractures using opportunistic QCT compared to DXA. *Eur Radiol.* 2019;29(9):4980-89. doi: 10.1007/s00330-019-06018-w.
11. Rühling S, Schwarting J, Froelich MF, Löffler MT, Bodden J, Hernandez Petzsche MR, et al. Cost-effectiveness of opportunistic QCT-based osteoporosis screening for the prediction of incident vertebral fractures. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1222041. doi: 10.3389/fendo.2023.1222041.
12. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006;17(12):1726-33. doi: 10.1007/s00198-006-0172-4.
13. Kado DM, Browner WS, Palermo L, Nevitt MC, Genant HK, Cummings SR. Vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med.* 1999;159(11):1215-20. doi: 10.1001/archinte.159.11.1215.
14. Kakoullis L, Sampsonas F, Karamouzou V, Kyriakou G, Parperis K,

- Papachristodoulou E, et al. The impact of osteoporosis and vertebral compression fractures on mortality and association with pulmonary function in COPD: A meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2022;89(1):105249. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105249.
15. Moayyeri A, Warden J, Han S, Suh HS, Pinedo-Villanueva R, Harvey NC, et al. Estimating the economic burden of osteoporotic fractures in a multinational study: A real-world data perspective. *Osteoporos Int*. 2023;34(12):2121-32. doi: 10.1007/s00198-023-06895-4.
16. Willers C, Norton N, Harvey NC, Jacobson T, Johansson H, Lorentzon M, et al. Osteoporosis in Europe: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos*. 2022;17(1):23. doi: 10.1007/s11657-021-00969-8.
17. National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis 2024 (section 5). NOGG; 2024. 59 p.
18. Rizzoli R. Nutritional aspect of bone health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28:795-808. doi: 10.1016/j.beem.2014.08.003.
19. Harvey NC, Biver E, Kaufman JM, Bauer J, Branco J, Brandi ML, et al. The role of calcium supplementation in healthy musculoskeletal ageing: an expert consensus meeting of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) and the International Foundation for Osteoporosis (IOF). *Osteoporos Int*. 2017;28:447-62. doi: 10.1007/s00198-016-3773-6.
20. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: A meta-analysis. *Lancet*. 2007;370:657-66. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61342-7.
21. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, LeBoff MS, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: An updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int*. 2016;27:367-76. doi: 10.1007/s00198-015-3386-5.
22. Zhao JG, Zeng XT, Wang J, Liu L. Association between calcium or vitamin D supplementation and fracture incidence in community-dwelling older adults: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2017;318:2466-82. doi: 10.1001/jama.2017.19344.
23. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:d2040. doi: 10.1136/bmj.d2040.
24. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Thiel R, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;339:b3692. doi: 10.1136/bmj.b3692.
25. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med*. 2012;367:40-9. doi: 10.1056/NEJMoa1109617.
26. Rizzoli R. Dairy products, yogurts, and bone health. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(5):1256-62. doi: 10.3945/ajcn.113.073056.
27. Langsetmo L, Shikany JM, Burghardt AJ, Cawthon PM, Orwoll ES, Cauley JA, et al. High dairy protein intake is associated with greater bone strength parameters at the distal radius and tibia in older men: A cross-sectional study. *Osteoporos Int*. 2018;29(1):69-77. doi: 10.1007/s00198-017-4261-3.
28. Straub DA. Calcium supplementation in clinical practice: A review of forms, doses and indications. *Nutr Clin Pract*. 2007;22(4):286-96. doi: 10.1177/0115426507022003286.
29. Hany M, Wuyts S, Abouelnasr AA, Zidan A, Demerdash HM, Hussein HASM, et al. Comparison of calcium citrate and calcium carbonate absorption in patients with a Roux-en-Y gastric bypass, sleeve gastrectomy, and one-anastomosis gastric bypass: a double-blind, randomized cross-over trial. *Surg Obes Relat Dis*. 2025;21(4):471-81. doi: 10.1016/j.soard.2024.10.034.
30. Morelli MB, Santulli G, Gambardella J. Calcium supplements: Good for the bone, bad for the heart? A systematic updated appraisal. *Atherosclerosis*. 2020;296:68-73. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.01.008.
31. O'Keefe JH, Bergman N, Carrera-Bastos P, Fontes-Villalba M, DiNicolantonio JJ, Cordain L. Nutritional strategies for skeletal and cardiovascular health: hard bones, soft arteries, rather than vice versa. *Open Heart*. 2016;3(1):e000325. doi: 10.1136/openhrt-2015-000325.
32. Patrick L. Comparative absorption of calcium sources and calcium citrate malate for the prevention of osteoporosis. *Altern Med Rev*. 1999;4(2):74-85.
33. Hanzlik RP, Fowler SC, Fisher DH. Relative bioavailability of calcium from calcium formate, calcium citrate, and calcium carbonate. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;313(3):1217-22. doi: 10.1124/jpet.104.081893.
34. Nordin BEC, Ellis BH, McCance DR, Lawrence JE, Fraser WD. The effect of calcium supplementation on bone loss in controlled trials in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2009;20(12):2135-43. doi: 10.1007/s00198-009-0926-x.
35. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (EFSA ANS Panel); Younes M, Aggett P, Aguilar F, Crebelli R, Dusemund B, et al. Evaluation of di-calcium malate, used as a novel food ingredient and as a source of calcium in foods for the general population, food supplements, total diet replacement for weight control and food for special medical purposes. *EFSA J*. 2018;16(6):e05291. doi: 10.2903/j.efs.2018.5291.
36. Shankar K, Murugesan S, Raizada P, Jain R. A randomized open-label clinical study comparing the efficacy, safety, and bioavailability of calcium lysinate with calcium carbonate and calcium citrate malate in osteopenia patients. *J Nutr Health Food Eng*. 2019;10(5):364-9.
37. Wang HY, Hu P, Jiang J. Pharmacokinetics and safety of calcium L-threonate in healthy volunteers after single and multiple oral administrations. *Acta Pharmacol Sin*. 2011;32(12):1555-60. doi: 10.1038/aps.2011.138.
38. Friling M, Haber A, Furman-Assaf S, Israel D, Harari G, Evans M, et al. Bioavailability of calcium in an enriched postbiotic system compared to calcium citrate in healthy postmenopausal females: A randomized, double-blind, comparator-controlled, crossover study. *Front Nutr*. 2023;10:1073622. doi: 10.3389/frnut.2023.1073622.
39. Zastulka A, Clichici S, Tomoaia-Cotisel M, Mocanu A, Roman C, Olteanu CD, et al. Recent trends in hydroxyapatite supplementation for osteoregenerative purposes. *Materials (Basel)*. 2023;16(3):1303. doi: 10.3390/ma16031303.
40. Bristow SM, Gamble GD, Stewart A, Horne L, House ME, Aati O, et al. Acute and 3-month effects of microcrystalline hydroxyapatite, calcium citrate and calcium carbonate on serum calcium and markers of bone turnover in post-menopausal women: A randomized controlled trial. *Br J Nutr*. 2014;111(12):2113-22. doi: 10.1017/S0007114514002785.
41. Skeie G, Braaten T, Hjartaker A, Lentjes M, Amiano P, Jakszyn P, et al. Use of dietary supplements in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition calibration study. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63(4):226-38. doi: 10.1038/ejcn.2009.83.
42. Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull*. 2014;39(4):322-50. doi: 10.1111/mbu.12108.
43. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Tetens I, ed. Scientific opinion on the tolerable upper intake level of vitamin D. *EFSA J*. 2012;10(7):2813. doi: 10.2903/j.efs.2012.2813.
44. Zittermann A, Ernst JB, Prokop S, Fuchs U, Dreier J, Kuhn J, et al. Effect of vitamin D on all-cause mortality in heart failure (EVITA): A 3-year randomized clinical trial with 4000 IU vitamin D daily. *Eur Heart J*. 2017;38(29):2279-86. doi: 10.1093/eurheartj/ehx235.
45. Adams JS, Rafison B, Witzel S, Reyes RE, Shieh A, Chun R, et al. Regulation of the extrarenal CYP27B1-hydroxylase. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;144:22-7. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.12.009.
46. Dusso A, Brown A, Slatopolsky E. Extrarenal production of calcitriol. *Semin Nephrol*. 1994;14(2):144-55.
47. Cross HS, Kállay E. Nutritional regulation of extrarenal vitamin D hydroxylase expression – potential application in tumor prevention and therapy. *Future Oncol*. 2005;1(3):415-24. doi: 10.1517/14796694.1.3.415.
48. Fleet JC. The role of vitamin D in the endocrinology controlling calcium homeostasis. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;453:36-45. doi: 10.1016/j.mce.2017.04.008.
49. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(1):CD007470. doi: 10.1002/14651858.CD007470.pub3.
50. Avenell A, Mack SC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(1):CD000227. doi: 10.1002/14651858.CD000227.pub4.
51. Wen L, Chen J, Duan L, Li S. Vitamin K-dependent proteins involved in bone and cardiovascular health (Review). *Mol Med Rep*. 2018;18(1):3-15. doi: 10.3892/mmr.2018.8940.
52. Thiele I, Linseisen J, Meisinger C, Schwab S, Huth C, Peters A, et al. Associations between calcium and vitamin D supplement use as well as their serum concentrations and subclinical cardiovascular disease phenotypes. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):743-51. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.032.
53. Challoumas D, Stavrou A, Pericleous A, Dimitrakakis G. Effects of combined vitamin D–calcium supplements on the cardiovascular system: Should we be cautious? *Atherosclerosis*. 2015;238(2):388-98. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.050.
54. Wallace RB, Wactawski-Wende J, O'Sullivan MJ, Larson JC, Cochrane B, Gass M, et al. Urinary tract stone occurrence in the Women's Health Initiative (WHI) randomized clinical trial of calcium and vitamin D supplements. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(1):270-7. doi: 10.3945/ajcn.110.003350.
55. Booth SL, Al Rajabi A. Determinants of vitamin K status in humans. *Vitam Horm*. 2008;78:1-22. doi: 10.1016/S0083-6729(07)00001-5.
56. Shearer MJ, Newman P. Recent trends in the metabolism and cell biology of vitamin K with special reference to vitamin K cycling and MK-4 biosynthesis. *J Lipid Res*. 2014;55(3):345-62. doi: 10.1194/jlr.R045559.
57. Lanham-New SA. Importance of calcium, vitamin D and vitamin K for osteoporosis prevention and treatment. *Proc Nutr Soc*. 2008;67(2):163-76. doi: 10.1017/S0029665108007003.

58. Turck D, Bresson JL, Burlingame B, Dean T, Fairweather-Tait S, Heinonen M, et al. Dietary reference values for vitamin K. *EFSA J*. 2017;15(5):e04780. doi: 10.2903/j.efsa.2017.4780.
59. Booth SL, Dallal G, Shea MK, Gundberg C, Peterson JW, Dawson-Hughes B. Effect of vitamin K supplementation on bone loss in elderly men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(4):1217-23. doi: 10.1210/jc.2007-2490.
60. Van Ballegooijen AJ, Beulens JW. The role of vitamin K status in cardiovascular health: evidence from observational and clinical studies. *Curr Nutr Rep*. 2017;6(3):197-205. doi: 10.1007/s13668-017-0208-8.
61. Fu X, Wang XD, Mernitz H, Wallin R, Shea MK, Booth SL. 9-Cis retinoic acid reduces 1 α ,25-dihydroxycholecalciferol-induced renal calcification by altering vitamin K-dependent gamma-carboxylation of matrix gamma-carboxyglutamic acid protein in A/J male mice. *J Nutr*. 2008;138(12):2337-41. doi: 10.3945/jn.108.093724.
62. Arbour NC, Darwish HM, DeLuca HF. Transcriptional control of the osteocalcin gene by 1,25-dihydroxyvitamin D-2 and its 24-epimer in rat osteosarcoma cells. *Biochim Biophys Acta*. 1995;1263(2):147-53. doi: 10.1016/0167-4781(95)00091-T.
63. Seyama Y, Horiuchi M, Hayashi M, Kanke Y. Effect of vitamin K2 on experimental calcinosis induced by vitamin D2 in rat soft tissue. *Int J Vitam Nutr Res*. 1996;66(1):36-8.
64. Breen EC, van Wijnen AJ, Lian JB, Stein GS, Stein JL. In vivo occupancy of the vitamin D responsive element in the osteocalcin gene supports vitamin D-dependent transcriptional upregulation in intact cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(26):12902-6. doi: 10.1073/pnas.91.26.12902.
65. Fraser JD, Price PA. Induction of matrix Gla protein synthesis during prolonged 1,25-dihydroxyvitamin D3 treatment of osteosarcoma cells. *Calcif Tissue Int*. 1990;46(4):270-9. doi: 10.1007/BF02555007.
66. Miyake N, Hoshi K, Sano Y, Kikuchi K, Tadano K, Koshihara Y. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 promotes vitamin K2 metabolism in human osteoblasts. *Osteoporos Int*. 2001;12(8):680-7. doi: 10.1007/s001980170068.
67. Karl PL, Carnes DL, Friedman PA. Effects of 1,25-dihydroxycholecalciferol administration on the rat renal vitamin K-dependent carboxylating system. *FEBS Lett*. 1985;192(2):243-6. doi: 10.1016/0014-5793(85)80116-2.
68. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*. 2014;21(3):319-29. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016.
69. Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S. Treatment with vitamin D3 and/or vitamin K2 for postmenopausal osteoporosis. *Keio J Med*. 2003;52(3):147-50. doi: 10.2302/kjm.52.147.
70. Taira H, Fujikawa Y, Kudo O, Itonaga O, Torisu T. Menatetrenone (vitamin K2) acts directly on circulating human osteoclast precursors. *Calcif Tissue Int*. 2003;73(1):78-85. doi: 10.1007/s00223-002-2061-y.
71. Barrett H, O'Keeffe M, Kavanagh E, Walsh M, O'Connor EM. Is matrix Gla protein associated with vascular calcification? A systematic review. *Nutrients*. 2018;10(4):415. doi: 10.3390/nu10040415.
72. Price PA, Faus SA, Williamson MK. Warfarin-induced artery calcification is accelerated by growth and vitamin D. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(2):317-27. doi: 10.1161/01.atv.20.2.317.
73. Mayer O Jr, Seidlerová J, Wohlfahrt P, Filipovský J, Cífková R, Černá V, et al. Synergistic effect of low K and D vitamin status on arterial stiffness in a general population. *J Nutr Biochem*. 2017;46:83-9. doi: 10.1016/j.jnutbio.2017.04.010.
74. Van Ballegooijen AJ, Cepelis A, Visser M, Brouwer IA, van Schoor NM, Beulens JW. Joint association of low vitamin D and vitamin K status with blood pressure and hypertension. *Hypertension*. 2017;69(6):1165-72. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08869.
75. Braam LA, Hoeks APG, Brouns F, Hamulyák K, Gerichhausen MJ, Vermeer C. Beneficial effects of vitamins D and K on the elastic properties of the arterial vessel wall in post-menopausal women. *Thromb Haemost*. 2004;91(3):373-80. doi: 10.1160/TH03-07-0423.
76. Shea MK, O'Donnell CJ, Hoffmann U, Dallal GE, Dawson-Hughes B, Ordovas JM, et al. Vitamin K supplementation and progression of coronary artery calcium in older men and women. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(6):1799-807. doi: 10.3945/ajcn.2008.27338.
77. Asemi Z, Raygan F, Bahmani F, Rezavandi Z, Talari HR, Rafiee M, et al. The effects of vitamin D, K and calcium co-supplementation on carotid intima-media thickness and metabolic status in overweight type 2 diabetic patients with CHD. *Br J Nutr*. 2016;116(2):286-93. doi: 10.1017/S0007114516001847.
78. Kurnatowska I, Grzelak P, Masajtis-Zagajewska A, Kaczmarska M, Stefanczyk L, Vermeer C, et al. Effect of vitamin K2 on progression of atherosclerosis and vascular calcification in nondialyzed patients with chronic kidney disease stages 3-5. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(9):631-40. doi: 10.20452/pamw.3041.
79. Kurnatowska I, Grzelak P, Masajtis-Zagajewska A, Kaczmarska M, Stefańczyk L, Vermeer C, et al. Plasma desphospho-uncarboxylated matrix Gla protein as a marker of kidney damage and cardiovascular risk in advanced stage of chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res*. 2016;41(3):231-9. doi: 10.1159/000443426.
80. Van Ballegooijen AJ, Pilz S, Tomaschitz A, Gröbler MR, Verheyen N. The synergistic interplay between vitamins D and K for bone and cardiovascular health: A narrative review. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:7454376. doi: 10.1155/2017/7454376.
81. Seo SK, Yun BH, Noe EB, Suh JW, Choi YS, Lee BS. Decreased bone mineral density is associated with coronary atherosclerosis in healthy postmenopausal women. *Obstet Gynecol Sci*. 2015;58(2):144-9. doi: 10.5468/ogs.2015.58.2.144.
82. Chevalley T, Brandi ML, Cashman KD, Cavalier E, Harvey NC, Maggi S, et al. Role of vitamin D supplementation in the management of musculoskeletal diseases: Update from an European Society of Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) working group. *Aging Clin Exp Res*. 2022;34(11):2603-23. doi: 10.1007/s40520-022-02279-6.
83. Grygorieva N, Tronko M, Kovalenko V, Komisarenko S, Tatarchuk T, Dedukh N, et al. Ukrainian consensus on diagnosis and management of vitamin D deficiency in adults. *Nutrients*. 2024;16(2):270. doi: 10.3390/nu16020270.
84. Ministry of Health of Ukraine. On approval of the norms of physiological needs of the population of Ukraine in basic nutrients and energy. Daily need of the elderly [Internet]. 2017. Order No. 1073; 2017 Sep 03. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/go/z1206-17>.

Стаття надійшла до редакції 08.01.2026. – Дата першого рішення 13.01.2026. – Стаття подана до друку 19.02.2026

ПОДАННЯ РУКОПISУ

Рукопис у журнал «Сімейна медицина. Європейські практики» подається через офіційний сайт журналу, де необхідно зареєструватися, заповнити відповідну форму та діяти далі за інструкцією.

Рукопис та необхідні документи, якими необхідно супроводжувати подання, можна також надіслати за електронною адресою alexandra@professional-event.com. У темі листа необхідно писати «для публікації в журналі «Сімейна медицина. Європейські практики».

*Як виняток, рукопис можна надіслати листом за поштовою адресою редакції:
а/с №4, м. Київ, Україна, 03039.*

Разом з рукописом необхідно надати пакет документів з підписами автора/авторів. Перед поданням рукопису авторам необхідно ознайомитися з «Положенням про рецензування наукових статей в науково-практичному медичному журналі «Сімейна медицина. Європейські практики» та документами з Додатку 1. Автори також заповнюють та підписують документи з Додатку 2 та Додатку 3 до Положення, а також форми щодо Підтвердження авторства та Конфлікту інтересів. Автори також обов'язково підписують останню сторінку рукопису.

Контактна особа редакції: Олександра Попильнюк (тел: +38 (044) 257-27-27).

АВТОРСЬКІ ПРАВА

Автори зберігають за собою права на свої рукописи і надають журналу неексклюзивне право першої публікації. Всі матеріали, опубліковані в журналі «Сімейна медицина. Європейські практики», поширюються на умовах ліцензії Creative Commons Attribution 4.0 International License, яка дозволяє іншим особам без обмежень читати, копіювати, поширювати, роздруковувати повні тексти статей, сканувати їх для індексації, передавати у вигляді програмного забезпечення або використовувати з будь-якою іншою законною метою з обов'язковим посиланням на авторів оригінальної роботи та оригінальну публікацію в цьому журналі.

Автори мають право укладати угоди щодо неексклюзивного розповсюдження роботи (збереження в електронному сховищі, публікації у складі монографії) у тому вигляді, в якому вона була опублікована у журналі, за умови присутності посилання на першу публікацію роботи у журналі «Сімейна медицина. Європейські практики». Журнал заохочує розміщення авторами в мережі Інтернет (на особистих, некомерційних сайтах) рукопису роботи, як до подання рукопису до редакції, так і під час редакційного опрацювання рукопису, оскільки це сприяє продуктивній науковій дискусії та позитивно позначається на цитуванні опублікованої роботи.

COPYRIGHT

The authors retain the right to their manuscripts and grant the Journal the non-exclusive right of first publication. All materials published in the Journal «Family medicine. European practices» are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, which allows others to read, copy, distribute, print the full text of articles, scan them for indexing, transfer them as software or use them for any other lawful purpose without limitation with mandatory reference to the authors of the original work and the original publication in this Journal.

Authors have the right to enter into agreements for non-exclusive distribution of the work (preservation in electronic storage, publication as part of a monograph etc) in the form in which it was published in the journal, provided the reference to the first publication of the work in the Journal «Family medicine. European practices» is present. The Journal encourages authors to post the manuscript of a paper on the Internet (on personal, noncommercial sites), both already submitted to the Editorial Board and undergoing the editorial processing, since this contributes to productive scientific discussion and has a positive effect on the citation of the published paper.

Awareness of post-COVID-19 symptoms in children among medical students in Tikrit (Iraq)

B. Ramadan¹, B. A. Yehea²

¹Department of Community Medicine, University of Tikrit, Iraq

²College of Medicine, University of Tikrit, Iraq

Medical students' knowledge of COVID-19 symptoms in children has been increasing since the World Health Organization declared the virus a pandemic. COVID-19 is an acute infectious respiratory disease.

The objective: to evaluate medical students' understanding of post-COVID-19 symptoms to raise awareness and help mitigate these symptoms in children.

Materials and methods. The cross-sectional study was conducted on 267 Iraqi undergraduate medical students at the University of Tikrit, using a questionnaire designed by the researchers. The collected data were analyzed using both statistical methods and Microsoft software.

Results. The study found that 104 (38.9%) out of 267 students were aware of post-COVID-19 symptoms in children, while 163 (61.1%) were not. Social media was the primary source of information, with 69 (66.35%) of the 104 aware students learning about the symptoms from it. The results were calculated among 104 students who declared awareness about post-COVID symptoms in general, and indicated that 47 (45.2%) students believed children experienced mild hypoxia post-COVID-19, and 44 (42.3%) thought children had mild anosmia. Additionally, 48 (46.17%) thought children had a slight cough, and 47 (45.2%) thought children experienced mild fatigue after COVID-19.

Conclusions. The study revealed gaps in knowledge, with many students unaware of potential post-COVID-19 symptoms such as heart problems, neurological issues, or multisystem inflammatory syndrome. The main source of information was social media, highlighting a need for improved education on post-COVID-19 symptoms in children.

Keywords: *post-COVID-19 symptoms, medical students, multisystem inflammatory syndrome and social media.*

Обізнаність студентів-медиків у Тікріті (Ірак) щодо симптомів пост-COVID-19 у дітей

B. Ramadan, B. A. Yehea

Обізнаність студентів-медиків щодо симптомів COVID-19 у дітей зростає з моменту оголошення Всесвітньою організацією охорони здоров'я про пандемію цього вірусу. COVID-19 – це гостре інфекційне респіраторне захворювання.

Мета дослідження: оцінити розуміння студентами-медиками симптомів пост-COVID-19, щоб підвищити обізнаність та допомогти полегшити ці симптоми в дітей.

Матеріали та методи. Перехресне дослідження було проведено за участю 267 іракських студентів-медиків в Університеті Тікріті за допомогою анкети, розробленої дослідниками. Зібрані дані проаналізовано за допомогою статистичних методів і програмного забезпечення Microsoft.

Результати. Дослідження продемонструвало, що 104 (38,9%) із 267 студентів знали про симптоми пост-COVID-19 у дітей, тоді як 163 (61,1%) – ні. Соціальні мережі були основним джерелом інформації, і 69 (66,35%) зі 104 обізнаних студентів дізналися про симптоми саме з них. Результати розраховували серед 104 студентів, які заявили про обізнаність щодо симптомів після COVID-19 загалом. Отримані результати показали: 47 (45,2%) студентів вважали, що діти переживають легку гіпоксію після COVID-19, а 44 (42,3%) – що у дітей є легка аносмія. Крім того, 48 (46,17%) студентів вважали, що у дітей є легкий кашель, а 47 (45,2%) – що діти переживають легку втому втому після COVID-19.

Висновки. Дослідження виявило прогалини в знаннях, оскільки багато студентів не знали про потенційні симптоми пост-COVID-19, як-от проблеми із серцем, неврологічні проблеми або мультисистемний запальний синдром. Основним джерелом інформації були соціальні мережі, що наголошувало на необхідності покращення освіти щодо симптомів після COVID-19 у дітей.

Ключові слова: *симптоми пост-COVID-19, студенти-медики, мультисистемний запальний синдром та соціальні мережі.*

Since the first case of COVID-19 was recognized in Wuhan, China in December 2019, the disease has been named coronavirus disease 2019 (COVID-19). This disease is caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2 and is associated with significant injury and death on a global scale. Despite the majority of patients with COVID-19 having no symptoms or a mild to severe illness, 5–8% of them develop hypoxia, bilateral pulmonary infiltrates and decreased lung capacity, necessitating the use of NIV (Non-invasive ventilation) or mechanical ventilation,

respectively [1, 2]. Post-acute COVID-19 conditions are characterized by clinical symptoms that last longer than 4 weeks following the initial onset of acute symptoms. The U.S. Centers for Disease Control (CDC) states that “post-Covid conditions” are diseases that last over four weeks following the infection of COVID-19. These also include the persistent post-COVID syndrome (PPCS), which is sometimes referred to as long COVID. The effects of COVID-19 are felt across multiple organs, including the consequences of hospitalization and treatment [2, 3].

Table 1

Distribution of responders by gender

Gender	Number	Percent
Male	90	33.33
Female	177	66.67
Total	267	100

NICE (National Institute for Health and Care Excellence) recommendations suggest the following categories: acute COVID-19 (symptoms that last up to four weeks), persistent symptomatic COVID-19 (symptoms that last four to twelve weeks), and post-COVID-19 (symptoms that appear following the infection and are longer than twelve weeks). The term “long COVID-19”, which is used in this guidance, refers to both the post-COVID-19 population and the symptomatic population that has continued to have COVID-19 [4]. Children may have a long symptomatology associated with COVID-19 that resembles the adult form, women are more likely to be affected. Fatigue, shortness of breath, headache, autonomic disorders, brain fog, loss of taste or smell, cough, depression, low temperature, palpitations, disorientation, muscle pain, and joint pain are all common symptoms of “long COVID-19”. Despite the duration of the effects of COVID-19 on multiple organs being unknown, they include symptoms that affect organs like the heart, lungs, kidneys, and brain [5, 6]. The majority of investigations of long-term COVID-19 have focused on adults. The younger age group has less data, as investigations involving minors are more time-consuming in obtaining ethical approval. The first investigation of long-term COVID-19 in children revealed that 42% of the 6–16-year-olds who were infected with the virus were unable to complete daily tasks due to at least one symptom that was longer than 120 days [7, 8]. The information regarding the clinical effects of COVID-19 in children is lacking, specifically in regard to those with mild or silent disease [9].

The objective was to evaluate the medical students’ knowledge of the symptoms of children following COVID-19.

MATERIALS AND METHODS

Study design and samples

As part of an epidemiological inquiry and cross-sectional study design, medical students’ awareness of post-COVID-19 symptoms in children was assessed between January 2024, and January 2025, using an original questionnaire, developed by researchers. The English-language survey was completed and gathered at the University of Tikrit’s College of Medicine. Simple random sampling was the sample strategy used in the study. A statistical analysis that was done by hand was used to determine the sample size. The overall number of polled students was 267; however, the study results about students’ knowledge about particular post-COVID-19 symptoms was deliberately confined to the subgroup of 104 students (38.9%) who reported prior awareness of the post-COVID-19 conditions in children. The justification for concentrating on this subgroup is that significant insights concerning symptom recognition and intensity may only be evaluated in those who at least knows about disease. Incorporating comments from students lacking prior awareness of post-COVID-19 symptoms would undermine the accuracy, relevance, and interpretability of the findings. The decision to analyze this subset guarantees that the outcomes represent genuine knowledge rather than conjectures or estimates.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed by manual statistical methods included measurement of the number and

percent data presented by using tables figures in Microsoft programs (Word and Excel).

Ethical approval

Ethical committee at the Department of Community Medicine, University of Tikrit, College of Medicine, granted ethical approval for the study protocol, questions, and consent statement in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

RESULTS AND DISCUSSION

Table 1 demonstrates demographic characteristics of the interweaves and shows that 90 (33.33%) of the 267 medical students were male, while 177 (66.67%) were female.

Table 2 indicates that 163 (61.1%) of 267 (100%) responders were not aware of post-COVID-19 symptoms in children, while 104 (38.9%) were aware. This data suggests that medical students do not fully comprehend the symptoms that children experience after COVID-19.

This focused methodology was implemented to ensure data quality, as only participants with pre-existing awareness of post-COVID-19 conditions could provide clinically relevant observations about symptom patterns. The selection criteria effectively filtered out noise from uninformed responses, creating a robust dataset for analyzing authentic recognition and severity assessment of pediatric post-COVID manifestations. Such rigorous participant screening enhances the validity of conclusions about healthcare students’ competency in identifying these specialized clinical presentations.

There is a paucity of awareness about post-COVID-19 symptoms in children among medical students, as shown in Fig. 1; 104 students (38.9% of the total) reported having prior information on this topic, while 163 students (61.1%) did not. Among the 104 medical students who took part in the survey, 9 (8.56%) thought that children do not experience any fatigue after COVID-19, 32 (30.77%) thought that children experience mild fatigue, 47 (45.2%) thought that children experience moderate fatigue, and 16 (15.38%) thought that children have severe exhaustion.

Among 104 responders, 29 (or 27.9%) thought that children showed no gastrointestinal symptoms after contracting COVID-19. Another 35 (33.6%) thought that the symptoms were mild, 33 (31.73%) – moderate, and 7 (6.72%) – severe. Thanks to social media, 66.35% of the total 104 medical students were familiar with the symptoms that children could experience after contracting the COVID-19 virus. No one has read any books or publications to learn about the topic. Fig. 2 also shows that 23 people, or 22.11% of the total, have searched for information online, while 12 people, or 11.54% of the total, had medical advice.

Awareness, symptomatology, and management of post-COVID-19 symptoms in children

Categories		Number	Percent
Do you hear about post-COVID-19 symptoms	Yes	104	38.9
	No	163	61.1
	Total	267	100
Duration of post-COVID-19 symptoms in children	Short	87	83.65
	Long	17	16.35
	Total	104	100
Treatment of post-COVID-19 symptoms in children	Simple	84	80.76
	Complex	20	19.76
	Total	104	100
Sources of post-COVID-19 symptoms in children	Social media	69	66.35
	Magazines and books	0	0
	Internet	23	22.11
	Doctors	12	11.54
	Total	104	100
Hypoxia	No	30	28.85
	Mild	47	45.2
	Moderate	19	18.3
	Sever	8	7.65
	Total	104	100
Anosmia	No	29	27.9
	Mild	44	42.3
	Moderate	26	25
	Sever	5	4.8
	Total	104	100
Cough	No	15	14.415
	Mild	48	46.17
	Moderate	26	25
	Sever	15	14.415
	Total	104	100
Fatigue	No	9	8.56
	Mild	32	30.77
	Moderate	47	45.2
	Sever	16	15.38
	Total	104	100
Gastrointestinal tract (GIT) symptoms	No	29	27.9
	Mild	35	33.65
	Moderate	33	31.73
	Sever	7	6.72
	Total	104	100
Neurological symptoms	No	57	54.8
	Mild	30	28.85
	Moderate	14	13.46
	Sever	3	2.89
	Total	104	100

Categories		Number	Percent
Cardiac symptoms	No	57	54.8
	Mild	34	28.85
	Moderate	11	13.46
	Sever	3	2.89
	Total	104	100
Feeling weak or dizzy	No	18	17.3
	Mild	36	34.61
	Moderate	33	31.73
	Sever	17	16.36
	Total	104	100
Rash (red spots blotches)	No	67	64.42
	Mild	24	23.07
	Moderate	11	10.57
	Sever	2	1.94
	Total	104	100
Multisystem inflammatory syndrome in children	No	56	53.85
	Mild	31	29.8
	Moderate	17	16.35
	Sever	0	0
	Total	104	100
Toxic shock syndrome	No	65	62.5
	Mild	32	30.72
	Moderate	7	6.73
	Sever	0	0
	Total	104	100

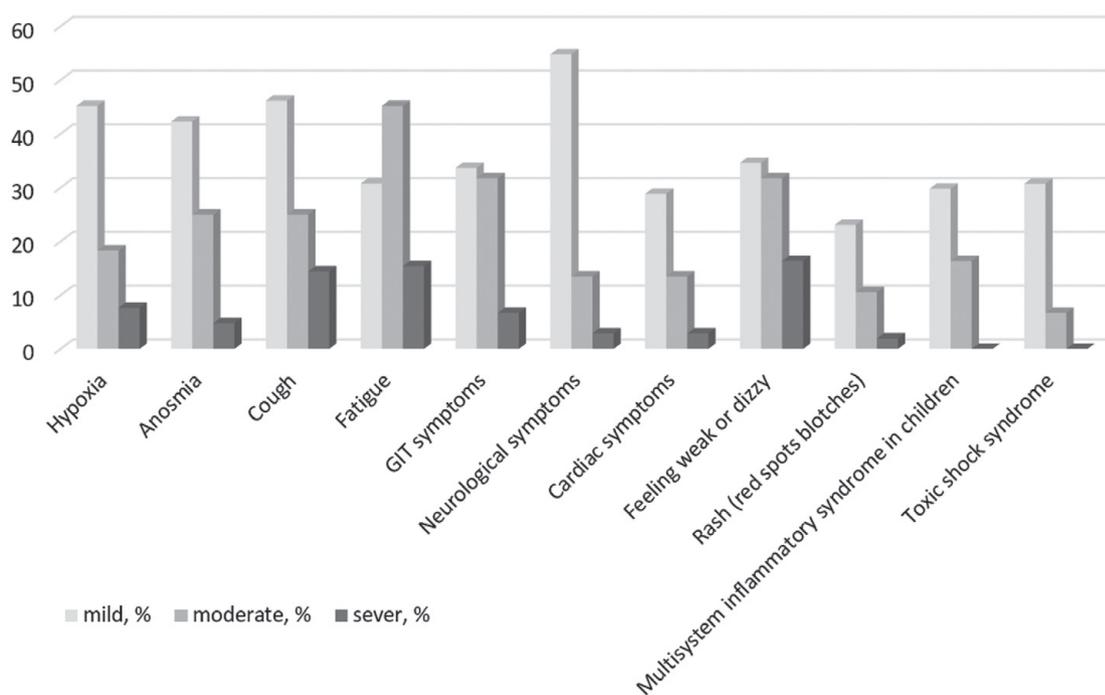


Fig. 1. Finding of post-COVID-19 symptoms in children, %

Note: GIT – gastrointestinal tract.

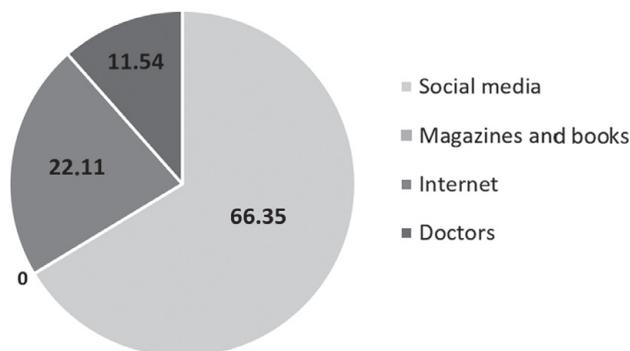


Fig. 2. Sources of data for children's post-COVID-19 symptoms, %

Recent studies have shown that the main symptoms of post-COVID-19 syndrome in children are comparable to those previously documented in adults. According to the current study, 61.1% of medical students did not know what COVID-19 symptoms were. This is a noteworthy figure, indicating that many medical students do not fully comprehend the issue [10–12]. Post-COVID-19 syndrome is not limited to individuals who had severe acute COVID-19. According to the published data, the most prevalent persistent symptoms among 83 patients studied, were chest pain (9.6%) with an average duration of 20.8 weeks, headache (13.2%) with an average duration of 16.7 weeks, cough (15.6%) with an average duration of 17.4 weeks, taste impairment (18.1%) with an average duration of 19.86 weeks, fatigue (44.6%) with an average duration of 17.35 weeks, and dyspnea (24.1%) with an average duration of 17.9 weeks [13–15]. It is clear that the students' comprehension about these prolonged symptoms is inadequate, since 83.65% of the medical students who took part in the current study said that the duration of post-COVID-19 syndrome is short [16–18].

There are no recognized markers for post-COVID-19 syndrome, and symptoms are often mild and become better with time. Given that 80.76% of medical students in our study said that the treatment is simple, this is in

line with their comments [19, 20]. Unfortunately, despite the fact that social media is still untrustworthy and includes a lot of false material, the majority of students (66.35%) who took part in our poll relied on it as their source of information [21, 22].

Finally, there is a wide range of post-COVID-19 effects, most of which are mild and controllable. Although the acute phase of COVID-19 infection is often followed by a variety of neurological and cardiac symptoms, 54.8% of survey respondents stated that children after acute phase had no neurological symptoms, and the same percentage indicated they had no cardiac symptoms. Nonetheless, a significant portion of students suggested a moderate severity rating to the symptoms. For instance, even though gastrointestinal tract (GIT) symptoms are usually minor and controllable, 45.2% of participants assessed tiredness as moderate, and 33.6% of people rated GIT symptoms as moderate. This indicates that medical students do not fully comprehend whether children have post-COVID-19 symptoms, let alone how severe they can be [23–25].

CONCLUSIONS

The findings indicated that although fatigue, cough, and anosmia were often acknowledged symptoms, more severe consequences, including neurological and cardiac symptoms, along with multisystem inflammatory syndrome, were insufficiently recognized. Social media served as the predominant source of information, signifying an over dependence on potentially untrustworthy channels.

The results indicate a pressing necessity for improvements in medical education curricula, especially concerning the long-term pediatric consequences of COVID-19. Enhancing formal education on post-COVID-19 disorders may better equip future physicians to accurately recognize and manage these consequences in children.

Authors' contributions. Sample collection, sample analysis, data collection, statistical analysis, manuscript writing, conceptualization of the research, design, and manuscript proofreading were done by all authors.

Information about the authors

Balqees Ramadan – Dr. Lecturer, Department of Community Medicine, University of Tikrit, Iraq. *E-mail:* balqeesramadanabaas0900@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7298-0920

Ban Abdulkhalk Yehea – Dr. Lecturer, Department of Community Medicine, College of Medicine, University of Tikrit, Iraq. *E-mail:* ban.yehea@tu.edu.iq

ORCID: 0009-0009-8795-1645

REFERENCES

1. Chippa V, Aleem A, Anjum F. Postacute coronavirus (COVID-19) syndrome [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570608/>.
2. Fernández-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, Florencio LL. Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute COVID, Long COVID, Persistent Post-COVID): An Integrative Classification. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(5):2621. doi: 10.3390/ijerph18052621.
3. Ludvigsson JF. Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19. *Acta Paediatr*. 2021;110(3):914-21. doi: 10.1111/apa.15673.
4. Thomson H. Children with long covid. *New Sci*. 2021;249(3223):10-1. doi: 10.1016/S0262-4079(21)00303-1.
5. Denina M, Prucoli G, Scolfaro C, Mignone F, Zoppo M, Giraudo I, et al. Sequelae of COVID-19 in hospitalized children: a 4-months follow-up. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(12):e458-e9. doi: 10.1097/INF.0000000000002937.
6. Swann OV, Holden KA, Turtle L, Pollock L, Fairfield CJ, Drake TM, et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with COVID-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *BMJ*. 2020;370:m3249. doi: 10.1136/bmj.m3249.
7. Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Kambampati A, Chai SJ, Reingold A, et al. Hospitalization rates and characteristics of children aged < 18 years hospitalized with laboratory-confirmed COVID-19 – COVID-NET, 14 States, March 1–July 25, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(32):1081-88. doi: 10.15585/mmwr.mm6932e3.
8. Poline J, Gaschignard J, Leblanc C, Haraldsen C, Stevens V, Jones MM, et al. Systematic Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Screening at Hospital Admission in Children: A French Prospective Multicenter Study. *Clin Infect Dis*. 2021;72(12):2215-17. doi: 10.1093/cid/ciaa1044.
9. Demirjian A, Singh C, Tebruegge M, Herbert R, Draz N, Mirfenderesky M,

- et al. Probable vertical transmission of SARS-CoV-2 infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(9):e257-60. doi: 10.1097/INF.0000000000002821.
10. Gale C, Quigley MA, Placzek A, Knight M, Ladhani S, Draper ES, et al. Characteristics and outcomes of neonatal SARS-CoV-2 infection in the UK: a prospective national cohort study using active surveillance. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021;5(2):113-21. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30342-4.
11. Peter RS, Nieters A, Göpel S, Merle U, Steinacker JM, Deibert P, et al. Persistent symptoms and clinical findings in adults with post-acute sequelae of COVID-19/post-COVID-19 syndrome in the second year after acute infection: A population-based, nested case-control study. *PLoS Med.* 2025;22(1):e1004511. doi: 10.1371/journal.pmed.1004511.
12. Allam H, Elsheikh MS, Elwahidy A, Elsheikh M. Post-COVID-19 syndrome and its sequelae: A cross-sectional study. *Egypt J Bronchol.* 2024;18:29. doi: 10.1186/s43168-024-00284-z.
13. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27(4):601-15. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z.
14. Lledó GM, Sellares J, Brotons C, Sans M, Antón JD, Blanco J, et al. Post-acute COVID-19 syndrome: a new tsunami requiring a universal case definition. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(3):315-8. doi: 10.1016/j.cmi.2021.11.015.
15. Sivan M, Taylor S. NICE guideline on long covid. *BMJ.* 2020;371:m4938. doi: 10.1136/bmj.m4938.
16. Nabavi N. Long COVID: How to define it and how to manage it. *BMJ.* 2020;370:m3489. doi: 10.1136/bmj.m3489.
17. Garg P, Arora U, Kumar A, Wig N. The "post-COVID" syndrome: How deep is the damage? *J Med Virol.* 2021;93(2):673-4. doi: 10.1002/jmv.26465.
18. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ.* 2020;370:m3026. doi: 10.1136/bmj.m3026.
19. Von Kohorn I, Stein SR, Shikani BT, Ramos-Benitez MJ, Vannella KM, Hewitt SM, et al. In Utero Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020;9(6):769-71. doi: 10.1093/jpids/piaa127.
20. Dumitriu D, Emeruwa UN, Hanft E, Liao GV, Ludwig E, Walzer L, et al. Outcomes of Neonates Born to Mothers With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection at a Large Medical Center in New York City. *JAMA Pediatr.* 2021;175(2):157-67. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.4298.
21. Ahlberg M, Neovius M, Saltvedt S, Söderling J, Pettersson K, Brandkvist C, et al. Association of SARS-CoV-2 test status and pregnancy outcomes. *JAMA.* 2020;324(17):1782-85. doi: 10.1001/jama.2020.19124.
22. Khalil A, Kalafat E, Benlioglu C, O'Brien P, Morris E, Draycott T, et al. SARS-CoV-2 infection in pregnancy: A systematic review and meta-analysis of clinical features and pregnancy outcomes. *EClinicalMedicine.* 2020;25:100446. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100446.
23. Khoury R, Bernstein PS, Debolt C, Stone J, Sutton DM, Simpson LL, et al. Characteristics and Outcomes of 241 Births to Women With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection at Five New York City Medical Centers. *Obstet Gynecol.* 2020;136(2):273-82. doi: 10.1097/AOG.0000000000004025.
24. Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW, Jones SB, James SH, Pinninti SG, et al. Multicenter Initial Guidance on Use of Antivirals for Children With Coronavirus Disease 2019/Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020;9(6):701-15. doi: 10.1093/jpids/piaa045.
25. Montani D, Savale L, Noel N, Meyerignac O, Colle R, Gasnier M, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Eur Respir Rev.* 2022;31(163):210185. doi: 10.1183/16000617.0185-2021.

Стаття надійшла до редакції 05.05.2025. – Дата першого рішення 09.05.2025. – Стаття подана до друку 23.06.2025

Анемія як маніфестний маркер складної коморбідної патології: клінічний випадок діагностики гепатиту С з ВІЛ-інфекцією та хронічною хворобою нирок

Т. П. Ніколаєнко-Камишова¹, І. В. Василевська¹, І. Л. Князева²

¹Дніпровський державний медичний університет

²КНП «Міська клінічна лікарня № 4» Дніпровської міської ради

У щоденній практиці лікарі загальної практики – сімейної медицини (ЛЗП-СМ) часто стикаються з пацієнтами, в яких анемічний синдром є початковим проявом патологічного процесу. У таких випадках тяжкість і прогноз перебігу захворювання значною мірою зумовлюються фоновою коморбідністю, яка тривалий час може залишатися не встановленою. Проведення діагностичного пошуку в подібних клінічних ситуаціях ускладнене, оскільки виходить за межі чинних протоколів Міністерства охорони здоров'я України (Уніфікований клінічний протокол, стандарти медичної допомоги) і не регламентоване чіткими алгоритмами дій.

Наведений випадок проілюстрував, як маніфестація анемічного синдрому сприяла виявленню коморбідної патології (вірусного гепатиту С, ВІЛ-інфекції та хронічної хвороби нирок), а координатором міждисциплінарної взаємодії був ЛЗП-СМ. **Висновки.** Прояви анемічного синдрому можуть бути раннім маніфестним індикатором складної коморбідної патології. ЛЗП-СМ повинен відігравати ключову роль у визначенні індивідуалізованого маршруту обстеження пацієнта і прогнозувати вірогідність розвитку ускладнень, координуючи мультидисциплінарну взаємодію щодо своєчасного виявлення причини анемії на основі сучасних клінічних рекомендацій. Покращення якості надання медичної допомоги на первинному рівні, враховуючи фактори ризику розвитку захворювань, потребує проведення базового скринінгу, направлення пацієнтів до відповідних спеціалістів, що дасть змогу запобігти прогресуванню захворювань та розвитку їхніх ускладнень.

Ключові слова: коморбідна патологія, лікарі загальної практики – сімейної медицини, командна робота лікарів, індивідуалізований підхід, анемія, хронічна хвороба нирок, герпесвірусна інфекція, токсичне ураження печінки, гепатит С, ВІЛ-інфекція.

Anemia as a manifest marker of complex comorbid pathology: a clinical case of diagnosing hepatitis C with HIV infection and chronic kidney disease

T. P. Nikolaienko-Kamyshova, I. V. Vasylevska, I. L. Knyazeva

In a daily practical activity, general practitioners – family doctors (GP-FD) often have patients in whom anemia is the initial manifestation of a pathological process. In such cases, the severity and prognosis of the disease are largely determined by the underlying comorbidity, which may remain undiagnosed for a long time.

Conducting a diagnostic search in such clinical situations is complicated, as it goes beyond the current protocols of the Ministry of Health of Ukraine (Unified Clinical Protocol, standards of medical care) and is not regulated by clear algorithms of doctor's activity. The presented case illustrates how the manifestation of anemia has contributed to the diagnosis of comorbid pathology (viral hepatitis C, HIV infection and chronic kidney disease), and the GP-FD was the coordinator of interdisciplinary interaction.

Conclusions. Manifestations of anemic syndrome can be an early manifest indicator of complex comorbid pathology. The GP-FD should have a key role in determining the individualized route of examination of the patient and predict the likelihood of complications, coordinating multidisciplinary interaction for timely identification of the cause of anemia based on modern clinical recommendations. Improvement of the quality of medical care at the primary level, taking into account risk factors for the development of diseases, requires basic screening, referral of patients to appropriate specialists, which will prevent the progression of diseases and the development of their complications.

Keywords: comorbid pathology, general practitioners – family doctors, teamwork of doctors, individualized approach, anemia, chronic kidney disease, herpesvirus infection, toxic liver damage, hepatitis C, HIV infection.

Анемічний синдром, як один із найпоширеніших клініко-гематологічних проявів, може бути провідною ознакою патологічного процесу, який його спричинив, і обумовлювати тяжкість стану пацієнта та прогноз перебігу захворювання. Причини його розвитку різноманітні, зокрема можуть бути пов'язаними із захворюваннями шлунково-кишкового тракту, печінки, зокрема вірусними гепатитами, нирок, ВІЛ-інфекцією, гінекологічними захворюваннями та іншими станами, а

коморбідна патологія суттєво підвищує ризик його виникнення [1, 2]. У таких ситуаціях надзвичайно важливо своєчасно провести діагностичний пошук згідно з Уніфікованим клінічним протоколом «Залізодефіцитна анемія» (ЗДА) [3, 4], оскільки вона переважає серед усіх видів анемії [2], а механізм її розвитку обумовлений зниженням вмісту заліза в сироватці крові, кістковому мозку та органах-депо. Особливе клінічне значення має анемія хронічних захворювань (АХЗ) при порушенні

метаболізму заліза на тлі тривалого запального процесу зі зниженням продукції еритропоєтину та пригніченням еритропоєзу [5]. Менш поширеними є мегалобластна (внаслідок дефіциту вітаміну В₁₂ та/або фолієвої кислоти) і гемолітична анемія – автоімунна, спадкова, медикаментозно індукована чи мікромеханічна [3, 4].

Проблеми діагностики анемії виникають у разі тривалого безсимптомного перебігу коморбідної патології, ускладнюються через відсутність чітких алгоритмів у чинних нормативно-правових документах Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України (Уніфікований клінічний протокол, стандарти медичної допомоги), і вимагають розробки індивідуалізованого маршруту ведення пацієнта [1–3].

У контексті первинної медичної допомоги саме лікар загальної практики – сімейної медицини (ЛЗП-СМ) часто першим стикається з такими пацієнтами. Від його здатності запідозрити системну патологію та ініціювати мультидисциплінарний підхід залежить своєчасність діагностики й прогноз перебігу захворювання.

Мета дослідження: на прикладі клінічного випадку з маніфестацією анемічного синдрому, як прояву коморбідної патології (вірусного гепатиту С, хронічної хвороби нирок (ХХН) та ВІЛ-інфекції), проілюструвати необхідність визначення факторів ризику розвитку захворювань та їхніх ускладнень із доцільністю вибіркового застосування індивідуалізованого алгоритму обстеження пацієнтів на рівні ЛЗП-СМ у складі мультидисциплінарної команди.

Опис клінічного випадку

Пацієнтка Н., 1987 р. н., звернулася до ЛЗП-СМ зі скаргами на погіршення загального стану без наявних провокувальних факторів. З анамнезу відомо, що близько 2 міс. тому вона перенесла гостру респіраторну інфекцію (ГРВІ), після чого з'явилися прояви лабіального та генітального герпесу. Стан пацієнтки не відповідав типовому періоду одужання після ГРВІ. Визначалися симптоми інтоксикаційного синдрому (зниження фізичної активності, апатія, дифузний головний біль, зменшення апетиту, нудота, порушення сну тощо) та ознаки анемічного синдрому (задишка, тахікардія, блідість шкіри).

Пацієнтка скаржилася на загальну слабкість, задишку під час незначного фізичного навантаження, зниження маси тіла на 3 кг протягом останніх 2 міс., сухість і свербіж шкіри, субфебрилітет (до 37,6 °С).

З анамнезу відомо, що у віці 26 років перенесла гострий пієлонефрит. Надалі обстежень не проходила, антигіпертензивну терапію на постійній основі не приймала. Упродовж останніх 5 років спостерігалися порушення менструального циклу, останні 2 міс. – аменорея. Протягом 4 років страждає на хронічний гемої. Останнім часом на тлі закріпив (випорожнення 2–3 рази на тиждень) виникали безболісні ректальні кровотечі у вигляді крапель або струменя яскраво-червоної крові під час чи після дефекації.

Об'єктивне обстеження: стан пацієнтки – середнього ступеня тяжкості. На шкірі лівої верхньої кінцівки наявний щільний перманентний татуаж із різнокольоровим забарвленням. Шкіра бліда, слизові оболонки та склери з іктеричним відтінком. У легенях – послаблене

везикулярне дихання, частота дихальних рухів – 22 за 1 хв. Тони серця приглушені, частота серцевих скорочень – 108 за 1 хв, артеріальний тиск – 95/50 мм рт. ст. Живіт здутий, печінка збільшена на 4 см за рахунок лівої частки, помірно болюча при пальпації, край печінки – округлений. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Спостерігаються пастозність обличчя, набряки параорбітальної ділянки та гомілок.

Додаткові дослідження:

- фіброезофагогастродуоденоскопія: ознаки хронічного атрофічного гастриту типу В (антрального), помірної активності; наявний дуоденогастральний рефлюкс;
- фіброколоноскопія: виявлено доліхосигму, ознаки атрофічного коліту;
- ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини: клінічна картина дифузних змін печінкової паренхіми; можливий токсичний гепатит. Ознаки реактивного панкреатиту, ймовірно, вторинного, на тлі патології печінки й шлунково-кишкового тракту;
- УЗД нирок: зменшення розмірів правої нирки, підвищення ехогенності паренхіми, дрібні ехопозитивні утворення без акустичної тіні.

Консультації вузьких спеціалістів:

- гастроентеролог: на підставі УЗД-ознак ураження печінки, клінічних проявів герпесвірусної інфекції та біохімічних відхилень виявлено поєднання гепатоцелюлярного й холестатичного синдромів, що відповідає середньому ступеню активності гепатиту з елементами внутрішньопечінкового холестази. Для диференціальної діагностики рекомендовано визначення вірусологічних маркерів (HBsAg, anti-HCV), функціональних показників печінки (альбумін, протромбіновий час, міжнародне нормалізоване відношення), імунологічного профілю (антиядерні антитіла (antinuclear antibodies – ANA), антимітохондріальні антитіла (antimitochondrial antibodies – AMA), антитіла до гладеньких м'язів (smooth muscle antibodies – SMA)), загального аналізу сечі, коагулограми. Визначення ВІЛ-статусу;
- нефролог: ХХН – хронічний пієлонефрит, артеріальна гіпертензія II ступеня з помірним зниженням функції нирок;
- гінеколог: УЗД органів малого таза – без патологічних змін. Попередній діагноз – вторинна аменорея тривалістю 2 міс. на тлі порушень менструального циклу. Є ознаки аденоміозу. Рекомендовано гормональне дослідження (статеві гормони, пролактин, тиреотропний гормон, вільний Т4), консультацію ендокринолога та контрольне УЗД;
- гематолог: за даними підрахунку кістково-мозкового пунктату змін на користь лейкемічного процесу не виявлено. Встановлена гіперплазія еритроїдного ростка (поліхроматофільні нормобласти – 41%, норма – до 25%), що свідчить про реактивний характер процесу. Згідно з результатами комплексного обстеження, у хворої діагностовано анемію тяжкого ступеня змішаного генезу (АХЗ + ЗДА), гіпопротеїнемія (таблиця).

Лабораторні показники пацієнтки Н., що ілюструють комбінований характер анемії

Показники	Результат	Референтні значення	Коментар
Гемоглобін, г/л	60	120–150	Важка анемія
Еритроцити, × 10 ¹² /л	2,08	3,8–5,2	Зниження
Гематокрит	0,26	0,36–0,46	Зниження
Ретикулоцити, %	18	0,5–1,5	Підвищення
Лейкоцити, × 10 ⁹ /л	2,8	4,0–9,0	Лейкопенія
Тромбоцити, × 10 ⁹ /л	126	150–400	Помірна тромбоцитопенія
Загальний білірубін, мкмоль/л	76	< 21	Гіпербілірубінемія
Прямий білірубін, мкмоль/л	58	< 5	Підвищення
АЛТ, ОД/л	128	< 35	Підвищення
АСТ, ОД/л	68	< 35	Підвищення
ЛФ, ОД/л	150	30–120	Помірне підвищення
ГГТ, ОД/л	300	< 40	Високе підвищення
Загальний білок, г/л	56	64–83	Гіпопротеїнемія
Креатинін, мкмоль/л	154	45–97	Порушення функції нирок
Сечовина, ммоль/л	6,8	2,5–8,3	Норма
Сироваткове залізо, мкмоль/л	6,8	8,8–30	Знижене
Феритин, мкг/л	125	15–150	Норма
Вітамін В ₁₂ , пг/мл	238	200–900	Нижня межа норми
АЧТЧ, с	42	25–35	Подовжений
ПТІ, %	65	> 80	Знижений
Фібриноген, г/л	1,78	2–4	Знижений
Щільність сечі	1005	1010–1025	Знижена
рН сечі	5,5	4,6–8,0	Норма
Білок у сечі	Не визначається	Негативний	Норма
Глюкоза в сечі	Не визначається	Негативний	Норма
Лейкоцити в сечі	15–20	0–5	Лейкоцитурія
Еритроцити в сечі	0–1	0–2	Норма
Нітрити	Негативні	Негативні	Норма
ACR, мг/ммоль	5,01	< 3,5	Мікроальбумінурія
ПЛР на HCV – генотип 1	Позитивний	–	–
ПЛР РНК ВІЛ (якісне визначення)	Позитивна	–	–

Примітки: АЛТ – аланінамінотрансфераза; АСТ – аспартатамінотрансфераза; ЛФ – лужна фосфатаза; ГГТ – гамма-глутамілтрансфераза; АЧТЧ – активований частковий тромбoplastиновий час; ПТІ – протромбіновий індекс; АCR – співвідношення альбумін/креатинін сечі (albumin-to-creatinine ratio); ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція; HCV – hepatitis C virus; РНК ВІЛ – рибонуклеїнова кислота вірусу імунодефіциту людини.

На тлі проведення симптоматичної терапії стан хворої покращився, а після отримання підтверджувальних результатів полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) на HCV (hepatitis C virus) та ПЛР на РНК ВІЛ (якісне визначення) пацієнтку направили для подальшого лікування в спеціалізоване інфекційне відділення.

Обговорення

Наведений випадок ілюструє важливість індивідуалізованого підходу в практиці ЛЗП-СМ у разі маніфестації анемічного синдрому як клінічного маркера коморбідної патології (вірусного гепатиту С, ВІЛ-інфекції та ХХН).

Пацієнтка мала підписану декларацію з ЛЗП-СМ, однак тривалий час не зверталася по медичну допо-

могу у зв'язку з недостатньою обізнаністю про необхідність диспансерного нагляду при пасивному ставленні до неї з боку лікаря. З огляду на наявність ХХН, відповідно до сучасних клінічних рекомендацій, пацієнтка мала перебувати під наглядом ЛЗП-СМ вже на ранніх стадіях захворювання (G1–G3) [11]. Відсутність спостереження зумовлює занедбаність хвороби, приєднання коморбідної патології та розвиток ускладнень.

На першому етапі звернення пацієнтки до ЛЗП-СМ та виявленні ним анемічного синдрому, відповідно до чинних нормативних документів, необхідним було лабораторне підтвердження: загальний аналіз крові (ЗАК) з визначенням рівня гемоглобіну, кількості еритроцитів, показника гематокриту, підрахунком кількості

лейкоцитів і тромбоцитів, визначенням еритроцитарних індексів (середній корпускулярний об'єм (MCV), середній корпускулярний гемоглобін (MCH), середня корпускулярна концентрація гемоглобіну, ширина розподілу еритроцитів) та описом морфології еритроцитів у мазку периферичної крові. На результатах ЗАК ґрунтується подальший вибір обстеження (біохімічний аналіз крові, визначення стану ферокінетики) щодо уточнення механізмів виникнення анемії. Водночас не виключається складний характер анемії – розвиток АХЗ на тлі тривалого коморбідного процесу, що потребує уточнення її етіології згідно з Уніфікованим клінічним протоколом [3, 4, 6–10].

Покрокове обстеження за підозри на анемію (Step-by-step approach to diagnosis of anemia). Рекомендації ЛЗП-СЛ [9, 12]:

1. ЗАК з оцінкою гемоглобіну, MCV, MCH.
2. Ретикулоцитарний індекс для оцінювання еритропоезу.
3. Феритин, сироваткове залізо, насичення трансферину – для виявлення дефіциту заліза.
4. V_{12} , фолієва кислота, особливо при макроцитозі.
5. Білірубін, лактатдегідрогеназа, гаптоглобін, тест Кумбса – за підозри на гемоліз.
6. Креатинін і швидкість клубочкової фільтрації, якщо є ознаки або фактори ризику ХХН.
7. Скринінг на ВІЛ, HCV – рекомендований пацієнтам з анемією неясного генезу, особливо за наявності коморбідних станів або факторів ризику.

З огляду на незадовільний стан і невідповідність тяжкості клінічних проявів типовому перебігу реконвалесценції після ГРВІ, пацієнтка обґрунтовано була скерована на госпіталізацію, тому що в умовах амбулаторної ланки позначений вище обсяг дослідження провести було неможливо. В умовах стаціонару в пацієнтки встановлено діагноз анемії складного генезу (поєднання АХЗ та ЗДА) з дисбалансом метаболізму заліза – знижений рівень сироваткового заліза не корелював із показником рівня феритину, що могло сприяти поглибленню стану імунодефіциту. Встановлено, що пацієнти з ХХН належать до групи підвищеного ризику щодо інфікування вірусним гепатитом С, оскільки поширеність HCV серед цього контингенту перевищує показники в загальній популяції [12]. Інфікування HCV не лише сприяє розвитку ХХН, а й пришвидшує її прогресування з підвищенням ризику розвитку АХЗ і приєднанням проявів гемолізу [13]. Анемія також є поширеним ускладненням як у разі HCV-інфекції, так і при ВІЛ-інфікуванні. За літературними даними, у госпіталізованих пацієнтів коінфекція ВІЛ / HCV є незалежним фактором ризику розвитку анемії [14].

У цьому клінічному випадку наявність у пацієнтки перманентного татуажу не виключала можливість парентерального інфікування HCV та ВІЛ через інвазивну косметичну процедуру.

Слід зазначити, що, за оцінками Державного закладу «Український центр з контролю та моніторингу захворювань МОЗ України», які ґрунтуються на даних Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та Європейського Союзу, Україна посідає перше місце в

Європі за темпами поширення гепатиту С. Приблизно 9–10% населення (близько 3,5 млн осіб) інфіковані HCV, при цьому в країні відсутній національний реєстр пацієнтів із гепатитом С і не проводиться системний скринінг [15–17]. Значна частка ВІЛ-позитивних осіб (близько 30%) залишається поза медичним наглядом, а понад половина випадків ВІЛ-інфекції виявляється на пізніх стадіях (III–IV клінічна стадія) [2].

Вірус гепатиту С за інфекційною здатністю в 10 разів перевищує ВІЛ. Через повільний хронічний перебіг, часто безсимптомний, HCV-інфекція виявляється випадково на пізніх етапах, що спричиняє розвиток цирозу печінки, печінкової недостатності, гепаторенального синдрому [17].

Ризик передачі HCV через татуаж становить 1,8–10%, а ВІЛ – близько 0,3% [18–20]. ВООЗ та Центр контролю захворювань США (Center for Disease Control and Prevention – CDC) класифікують перманентний татуаж як медичну процедуру, що потребує суворого дотримання правил інфекційного контролю [21].

Наявність коінфекції ВІЛ зумовлює необхідність оцінювання імунного статусу (CD4-клітини), визначення вірусного навантаження, а також скринінгу опортуністичних інфекцій. У цьому випадку було зафіксовано прояви герпесвірусної інфекції (ураження слизових оболонок), що, ймовірно, пов'язане з реактивацією латентного вірусу на тлі імунодефіциту [22].

У контексті сучасної епідеміологічної ситуації в Україні, анемічний синдром у дорослого пацієнта, особливо за наявності факторів ризику (ХХН, ураження печінки, наявність татуажу), має слугувати підставою для обов'язкового скринінгу на ВІЛ та HCV.

Поєднання HCV-інфекції з ХХН зумовлює порушення функції печінки, розвиток фіброзу, а також підвищує ризик прогресування нефропатії незалежно від наявності традиційних чинників (цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, гіперурикемія, старіння, ожиріння). Коморбідні стани спричиняють нетиповий перебіг захворювань, з появою додаткових клінічних проявів, розвитком ускладнень і погіршенням якості життя.

Отже, анемію не слід розглядати як ізольований гематологічний синдром. Вона є маркером системної патології, що вимагає проведення розширеної діагностики відповідно до комплексного підходу із застосуванням сучасних алгоритмів первинної медичної допомоги. Прояви анемії як мультифакторного синдрому в пацієнтів із ХХН та/або інфекційними захворюваннями вірусної етіології потребують системного підходу до їх ведення складом мультидисциплінарної команди лікарів [7, 9, 12].

У контексті первинної медичної допомоги, саме ЛЗП-СМ часто першим стикається з такими пацієнтами. Від його компетентності у визначенні системної патології з організацією мультидисциплінарного індивідуалізованого підходу до клінічного стану пацієнта, передбачення приєднання інших захворювань і розвитку ускладнень залежить якість життя пацієнта.

Ключова координаційна роль у встановленні діагнозу та супроводі пацієнта з анемією складного генезу належить саме ЛЗП-СМ – він повинен забезпечувати безперервність спостереження, формувати індивідуальний

план обстеження, інтегрувати висновки спеціалістів вторинної ланки, призначати лікування відповідно до потреб пацієнта.

ВИСНОВКИ

1. Прояви анемічного синдрому можуть бути раннім маніфестним індикатором складної коморбідної патології.

2. ЛЗП-СМ повинен відігравати ключову роль у визначенні індивідуалізованого маршруту обстеження пацієнта і прогнозувати вірогідність розвитку ускладнень, координуючи мультидисциплінарну взаємодію

щодо своєчасного виявлення причини анемії на основі сучасних клінічних рекомендацій.

3. Покращення якості надання медичної допомоги на первинному рівні, враховуючи фактори ризику розвитку захворювань, потребує проведення базового скринінгу (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, визначення HCV / ВІЛ-маркерів, додатково – показників обміну заліза), за потреби направляти пацієнтів до відповідних спеціалістів (гастроентеролог, нефролог, гінеколог, гематолог, інфекціоніст), що дасть змогу запобігти прогресуванню захворювань і розвитку їх ускладнень.

Інформація про авторів

Ніколаєнко-Камішова Тетяна Петрівна – Дніпровський державний медичний університет; тел.: (097) 510-32-35. E-mail: tatianik4@gmail.com

ORCID: 0000-0002-8259-3078

Василевська Ірина Василівна – Дніпровський державний медичний університет; тел.: (067) 726-10-29. E-mail: vasilevs55@ukr.net

ORCID: 0000-0003-0881-1353

Князєва Ірина Леонідівна – КНП «Міська клінічна лікарня № 4» Дніпровської міської ради; тел.: (050) 362-77-27. E-mail: iknzva@gmail.com

ORCID: 0009-0002-8420-3157

Information about the authors

Nikolaienko-Kamyshova Tetiana P. – Dnipro State Medical University; tel.: (097) 510-32-35. E-mail: tatianik4@gmail.com

ORCID: 0000-0002-8259-3078

Vasylevska Iryna V. – Dnipro State Medical University; tel.: (067) 726-10-29. E-mail: vasilevs55@ukr.net

ORCID: 0000-0003-0881-1353

Knyazeva Iryna L. – MNPE “City Clinical Hospital No. 4” of the Dnipro City Council; tel.: (050) 362-77-27. E-mail: iknzva@gmail.com

ORCID: 0009-0002-8420-3157

ПОСИЛАННЯ

- Khits AR. Scientific and practical school “Complex comorbid patient: How to combine the efforts of specialists?” *Ukr Med J.* 2020;(1):1-4.
- World Health Organization. Injection safety [Internet]. Geneva WHO; 2018. Available from: <https://www.who.int/teams/integrated-health-services/infection-prevention-control/injection-safety>.
- Ministry of Health of Ukraine. Amendments to the Regulation on the multidisciplinary working group for the development of medical standards (Unified Clinical Protocols) of medical care based on evidence-based medicine [Internet]. 2016. Order No. 1422; 2016 Dec 29. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0532-17#Text>.
- Ministry of Health of Ukraine. Unified clinical protocol of primary and internal (specialized) medical care. Iron deficiency anemia [Internet]. 2015. Order No. 709; 2015 Nov 02. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/zalozod-ficyzna-anemiya/>.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2025;82(3):567-600. doi: 10.1016/j.jhep.2025.03.017.
- Gleeson D, Bolland R, Brownlee A, Dhalwal H, Dyson JK, Hails J, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Gut.* 2025;gutjnl-2024-333171. doi: 10.1136/gutjnl-2024-333171.
- World Health Organization. Nutritional anaemias: Tools for effective prevention and control [Internet]. Geneva: WHO; 2017. 96 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241513067>.
- Hoffbrand AV, Moss PAH. *Essential Haematology.* 8th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2019. 480 p.
- National Institute for Health and Care Excellence. Anaemia – iron deficiency: Clinical knowledge summary [Internet]. London: NICE; 2021. Available from: <https://cks.nice.org.uk/topics/anaemia-iron-deficiency/>.
- American Society of Hematology (ASH). ASH Clinical guidelines [Internet]. Washington: ASH; 2021. Available from: <https://www.hematology.org/education/clinicians/guidelines>.
- Moskaliuk VD, Rudan IV. Features of the viral hepatitis C course in HIV-infected persons and their treatment. *Infect Dis.* 2019;(4):56-64. doi: 10.11603/1681-2727.2018.4.9776.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2022;102(5S):1-127. doi: 10.1016/j.kint.2022.06.008.
- Park H, Chen C, Wang W, Henry L, Cook RL, Nelson DR. Chronic hepatitis C virus (HCV) increases the risk of chronic kidney disease (CKD) while effective HCV treatment decreases the incidence of CKD. *Hepatology.* 2018;67(2):492-504. doi: 10.1002/hep.29505.
- Xie B, Huang W, Hu Y, Dou Y, Xie L, Zhang Y, et al. Anemia and opportunistic infections in hospitalized people living with HIV: a retrospective study. *BMC Infect Dis.* 2022;22(1):912. doi: 10.1186/s12879-022-07910-5.
- World Health Organization. WHO Guidelines on Hepatitis B and C Testing [Internet]. Geneva: WHO; 2017. 204 p. Available from: <https://www.who.int/publications/b/31385>.
- Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis C [Internet]. CDC; 2025. Available from: <https://www.cdc.gov/hepatitis-c/prevention/index.html>.
- Foerster M, Zins M, Goldberg M, Ribet C, Kab S, Hosseini B, et al. Tattoo practices and risk of hepatitis B and hepatitis C infection in the general population [Preprint]. medRxiv. 2024. doi: 10.1101/2024.10.25.24316096.
- Cao G, Wang Y, Wu Y, Jing W, Liu J, Liu M. Prevalence of anemia among people living with HIV: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2022;44:101283. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101283.
- World Health Organization. Hepatitis C [Internet]. Geneva: WHO; 2024. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
- Centers for Disease Control and Prevention. HIV and occupational exposure [Internet]. CDC; 2023. Available from: <https://www.cdc.gov/hiv/workplace/>.
- Pépin J, Abou Chakra CN, Pépin E, Nault V, Valiquette L. Evolution of the global burden of viral infections from unsafe medical injections, 2000–2010. *PLoS One.* 2014;9(6):e99677. doi: 10.1371/journal.pone.0099677.
- World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach [Internet]. Geneva: WHO; 2021. 594 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593>.

Стаття надійшла до редакції 13.06.2025. – Дата першого рішення 18.06.2025. – Стаття подана до друку 24.07.2025

Клінічний випадок метаболічного синдрому у жінки репродуктивного віку: мультидисциплінарний підхід до діагностики та корекції порушень

О. Ю. Михайленко, О. Т. Єлізарова

ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О. М. Марзєєва НАМН України», м. Київ

Метаболічний синдром (МС) – це складний стан, що характеризується поєднанням метаболічних і клінічних порушень. Він включає збільшення маси вісцерального жиру, інсулінорезистентність, гіперінсулінемію та порушення вуглеводного, ліпідного й пуринового обміну. Ці фактори значною мірою зумовлюють розвиток серцево-судинних захворювань та інших пов'язаних із ними розладів, що підкреслює необхідність подальших досліджень, особливо серед жінок репродуктивного віку. У статті наведено комплексний аналіз сучасного розуміння МС та його проявів на прикладі розбору клінічного випадку пацієнтки з діагнозом МС, в якій спостерігалися виражені метаболічні та гормональні порушення. Ця стаття є актуальною для різних медичних фахівців, зокрема ендокринологів, сімейних лікарів, мамологів, онкологів, гастроентерологів, спеціалістів із громадського здоров'я та студентів-медиків. У статті подано клінічний випадок, окреслено покроковий діагностичний процес виявлення МС у пацієнтки, а також проаналізовано дані клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень, результати яких свідчать про наявність метаболічної дисфункції. Крім того, обговорюються результати візуалізаційних досліджень, зокрема ультразвукового дослідження щитоподібної залози та органів черевної порожнини, а також магнітно-резонансної томографії гіпофіза з введенням контрастної речовини, які дозволяють виявити будь-які незначні структурні зміни, характерні при МС, та такі, що можуть корелювати з метаболічним станом пацієнтки. У статті детально розглядається модифікація способу життя, що застосовувалася для пацієнтки, ретельно описується немедикаментозне й медикаментозне лікування. Ефективність цих стратегій продемонстровано досягнутими позитивними результатами, зокрема покращенням метаболічних маркерів та загального стану здоров'я.

Висновки. Це клінічне дослідження зосереджене на складнощах діагностики та лікування МС і підкреслює важливість пацієнтоорієнтованого підходу до лікування пацієнтів, які стикаються з такими проблемами. На прикладі аналізу цього клінічного випадку автори також прагнуть підвищити обізнаність щодо проявів МС та його профілактики. Проведений аналіз підкреслює важливість ранньої діагностики та своєчасної корекції МС серед молодих жінок, які планують стати матерями, а також наголошує на необхідності комплексного підходу до лікування МС, удосконалення системи диспансерного спостереження, освіти громадськості та забезпечення доступу пацієнтів до лікування з метою запобігання репродуктивним і метаболічним ускладненням.

Ключові слова: метаболічний синдром, ожиріння, репродуктивна функція, лептин, гіперпролактинемія, щитоподібна залоза.

Clinical case of metabolic syndrome in a woman of reproductive age: a multidisciplinary approach to diagnosis and correction of disorders

О. Yu. Mykhalenko, O. T. Yelizarova

Metabolic syndrome (MetS) is a complex condition which is characterized by a combination of metabolic and clinical abnormalities. It includes increased visceral fat mass, insulin resistance, hyperinsulinemia, and disorders in carbohydrate, lipid, and purine metabolism. These factors significantly contribute to the development of cardiovascular diseases and other related conditions, highlighting the need for further research, particularly among women of reproductive age. This article provides a comprehensive analysis of current understanding of MetS and its manifestations, illustrated through a clinical case of a patient with MetS and who had severe metabolic and hormonal disorders. This article is relevant to a wide range of medical professionals, including endocrinologists, family physicians, breast surgeons, oncologists, gastroenterologists, public health specialists, and medical students. The article presents a clinical case, outlines step-by-step diagnostic process to identify MetS in a patient and analyses the data of clinical, laboratory and instrumental studies, the results of which indicate about metabolic dysfunction. Additionally, imaging studies, such ultrasound examination of the thyroid gland and abdominal organs, as well as magnetic resonance imaging of the pituitary gland with the introduction of a contrast agent, which allow to diagnose any minor structural changes characteristic of MetS that may correlate with the patient's metabolic status. The article discusses in detail the lifestyle modifications applied to the patient and describes non-pharmacological and pharmacological treatments in detail. The effectiveness of these strategies is illustrated by positive outcomes achieved, including improvements in metabolic markers and overall health.

Conclusions. This clinical study highlights the complications involved in diagnosing and treating MetS, emphasizing the importance of a patient-centered approach for individuals facing these health challenges. Through the analysis of this clinical case, the authors aim to raise awareness of the manifestations of MetS and its prevention. The case highlights the importance of early diagnosis and management of MetS, particularly among young women planning to become mothers. The article emphasizes the importance of a comprehensive approach to diagnosing and treating MetS, which involves the timely detection of disorders, strengthening dispensary surveillance systems, public education, and ensuring access to treatment to prevent reproductive and metabolic complications.

Keywords: metabolic syndrome, obesity, reproductive function, leptin, hyperprolactinemia, thyroid gland.

Метаболічний синдром (МС) є одним із ключових чинників формування глобальних проблем громадського здоров'я, що призводить до розвитку ранніх ускладнень, погіршення якості життя, зростання рівня загальної смертності та значного підвищення витрат на охорону здоров'я [1–3]. За оцінками численних епідеміологічних досліджень, близько 1,5–2 млрд людей у світі мають МС, що дає підстави Всесвітній організації охорони здоров'я (ВООЗ) класифікувати його як пандемію [4]. За даними Національного центру статистики охорони здоров'я США (National Center for Health Statistics – NCHS), поширеність МС серед дорослого населення становить близько 35%, а серед осіб старше 50 років – до 44% [5]. Серед жінок репродуктивного віку (18–44 роки) до 50% мають відповідний фенотип МС або перебувають у групі високого ризику, тоді як серед тих, хто відповідає класичним критеріям, поширеність МС оцінюється в межах 18–36%, з тенденцією до зростання з віком [6].

Уперше критерії МС були визначені ВООЗ у 1999 р. та включали інсулінорезистентність, цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, ожиріння (за індексом маси тіла (ІМТ) та окружністю талії (ОТ)), дисліпідемію та мікроальбумінурію [7]. У 2005 р. Міжнародною діабетичною федерацією (International Diabetes Federation – IDF) переглянуто класифікацію та включено абдомінальне ожиріння як обов'язковий критерій. У 2009 р. Американська асоціація серця (American Heart Association – АНА) додала критерії гіперглікемії та артеріальної гіпертензії (АГ) ($\geq 130/85$ мм рт. ст.), а у 2025 р. було підтверджено значущість гіперурикемічного показника [8, 9].

Епідеміологічні дослідження свідчать, що в багатьох популяціях, включно з українською, щороку зростає частота ожиріння, АГ, дисліпідемії, серцево-судинних та онкологічних патологій, а з віком підвищується ризик виникнення інфарктів та інсультів [10–12]. У цьому аспекті підвищення глобального тягаря МС, що проявляється значним зростанням поширеності серцево-судинних захворювань, ЦД 2-го типу та репродуктивних порушень, є досить значущим [10–19]. ЦД 2-го типу є однією з ключових складових МС, що визнано на глобальному рівні [20]. За оцінками IDF [21], ЦД 2-го типу належить до найшвидше зростаючих загроз у сфері громадського здоров'я ХХІ століття. Очікується, що до 2030 р. кількість осіб, які живуть із ЦД, становитиме 643 млн, а до 2045 р. зросте до 783 млн. Прямі витрати на медичне забезпечення, пов'язане з ЦД, вже наближаються до 1 трлн дол. США, і, за прогнозами, перевищать цю позначку до 2030 р. Особливе занепокоєння викликає високий рівень недіагнованих випадків – близько 45% осіб із ЦД не обізнані про свій стан [22]. Така ситуація актуалізує потребу в удосконаленні діагностичних підходів щодо виявлення інсулінорезистентності, переддіабету та ЦД, а також у забезпеченні своєчасної та ефективної медичної допомоги на ранніх етапах захворювання. Важливим аспектом є той факт, що зазначені порушення характерні не лише для осіб похилого віку, а й для молодих людей репродуктивного віку обох статей [13, 16–18].

Наявність МС свідчить про глибокі порушення метаболічних процесів, які без своєчасного втручання мо-

жуть призвести до розвитку ускладнень. Це стосується не лише серцево-судинної й репродуктивної систем як складових групи неінфекційних захворювань, а й посилення негативного впливу хронічних інфекцій на організм незалежно від їх локалізації [4, 20]. Це спричиняє зниження імунного статусу та підвищує ризик розвитку автоімунних захворювань щитоподібної (ЩЗ), підшлункової (ПЗ) та надниркових залоз [23]. Крім того, поліетиологічні чинники МС асоціюються з порушенням функції ендотелію, розвитком ендотеліальної дисфункції та ремоделюванням серця, що створює передумови для виникнення серцево-судинних катастроф [24].

Попри високий рівень поширеності, заходи профілактики, діагностики та лікування МС залишаються недостатньо ефективними [25]. Це обумовлює необхідність акцентування уваги медичної спільноти на ранній діагностиці, профілактичних заходах і запобіганні прогресуванню патологічного процесу. З урахуванням поліетиологічного характеру синдрому та різноманітності порушень обміну речовин, своєчасна діагностика й мультидисциплінарний підхід до лікування є критично важливими.

Метою цієї роботи є демонстрація клінічного випадку МС у жінки репродуктивного віку, що супроводжувався дисфункцією ЩЗ, гіперпролактинемією та ожирінням.

Опис клінічного випадку (за даними медичної картки амбулаторного хворого)

Перша консультація. Пацієнтка О., віком 35 років, 26 березня 2025 р. звернулася до приватного медичного закладу у м. Києві зі скаргами на тривалі виділення з молочних залоз (МЗ), прогресуюче збільшення маси тіла, гіперменорею, порушення сну, емоційну лабільність і погану переносимість фізичних навантажень, що супроводжувалося тахікардією та задишкою.

Зі слів пацієнтки, консультативне спостереження ендокринолога в іншій клініці здійснювалося з 2018 р.; останній профілактичний візит перед теперішнім зверненням відбувся 15 січня 2025 р. У цей період також було проведено гінекологічне обстеження. Пацієнтка надала виписку, згідно з якою за результатами гінекологічного огляду встановлено діагнози N87.0 – легкий ступінь дисплазії шийки матки та N64.3 – галакторея, не пов'язана з лактацією, відповідно до Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10). У межах призначеної комплексної терапії рекомендовано застосування каберголіну з метою зменшення патологічних виділень із МЗ. Проте пацієнтка не дотримувалася схеми лікування належним чином. Прийом препарату (0,5 табл. двічі на тиждень) був нерегулярним, із частими свідомими пропущами та епізодами забування. Як наслідок, протягом 6 міс. лікування терапевтичного ефекту досягнуто не було, а симптоматика галактореї на момент звернення до клініки зберігалася. Протягом останнього місяця спостерігалася збільшення маси тіла на 2 кг, що стало безпосереднім приводом для звернення до ендокринолога.

З анамнезу життя: мешкає в місті, працює офісною співробітницею. У 2009 р. перенесла тонзилектомію, у 2010 р. – апендектомію. Перебуває у шлюбі протягом 5 років, вагітностей не було. Методи контрацепції у парі не застосовувалися.

Під час першого візиту пацієнтка надала результати лабораторних досліджень, призначених іншими фахівцями, що продемонстровано в графі № 4 табл. 1. Як видно з наведених даних, у пацієнтки на момент першого візиту була наявна інсулінорезистентність, а також підвищення рівнів загального холестерину та ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), що дозволило класифікувати стан як гіперхолестеринемію відповідно до класифікацій NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III) / IDF.

Під час першого візиту (26.03.2025 р.) пацієнтка була оглянута лікарем-ендокринологом.

Результати об'єктивного обстеження:

1. Антропометричні показники: зріст – 165 см; маса тіла – 88 кг; ІМТ – 32,35 кг/м²; ОТ – 88 см.
2. Артеріальний тиск (АТ) – 140/90 мм рт. ст.
3. Шкірні покриви сухі, без патологічних змін.
4. Очні симптоми – негативні.

5. Симптом Хвостека – негативний.
6. ЩЗ м'яка, рухома; у лівій частці пальпується вузлове утворення до 5 мм; регіонарні лімфатичні вузли не пальпуються.
7. Стан МЗ: симетричні, м'які; при пальпації виявлено надмірні виділення із сосків; пахвові лімфатичні вузли з обох боків не збільшені.

Як додаткове обстеження пацієнтці виконано взяття мазків – відбитків виділень із МЗ на цитологічне дослідження (по одному мазку-відбитку на одне скло з кожної МЗ) для визначення галактореї або наявності внутрішньопроктової папіломи.

Також під час першого візиту пацієнтці проведено ультразвукове дослідження (УЗД) ЩЗ, результати якого підтвердили дані пальпації щодо наявності вузлового утворення в лівій частці, що наведено в табл. 2. УЗД виконано на апараті Voluson E8 BT15 (GE HealthCare, США).

Таблиця 1

Результати лабораторних обстежень пацієнтки в динаміці лікування*

№ з/п	Показники	Референтні значення	26.03.2025 р. (1-й візит)	26.04.2025 р. (2-й візит)	26.05.2025 р. (3-й візит)
1	ТТГ, мкОд/мл	0,27–4,85	2,6	–	–
2	Вільний трийодтиронін (Т3 вільн.), пг/мл	До 4,2	3,47	–	–
3	Вільний тетраіодтиронін (Т4 вільн.), нг/дл	До 1,47	0,93	–	–
4	АТ-ТПО, МО/мл	До 9	1,20	–	–
5	Пролактин, нг/мл	До 26,72	7,3	6,3	–
6	Кортизол, мкг/дл	22,4	24,9	–	–
7	Паратгормон, пг/мл	16–46	38,9	–	–
8	25-гідроксивітамін D ₃ (25-ОН-D ₃), ммоль/л	75–100	88	–	–
9	Кальцій іонізований (Ca ⁺⁺), ммоль/л	1,35	1,19	–	–
10	Загальний холестерин, ммоль/л	5,2	5,52	–	4,3
11	Загальний білірубін, ммоль/л	До 21	10,2	–	–
12	Тригліцериди, ммоль/л	0,45–1,82	1,98	–	1,1
13	ЛПВЩ, ммоль/л	Не менше 1,42	1,2	–	1,43
14	ЛПНЩ, ммоль/л	До 3	3,42	–	2,5
15	Індекс атерогенності	Від 2 до 3	3,6	–	2,1
16	АЛТ, Од/л	31	22	–	–
17	АСТ, Од/л	31	24	–	–
18	Креатинін, мкмоль/л	До 77	56	–	–
19	Індекс Нота-IR	2,5	5,6	0,9	1,3
20	Глюкоза, моль/л	До 5,9	4,7	5,2	5,3
21	Інсулін, мОД/л	1,9–23,0	3,9	3,9	3,8
22	Лептин, нг/мл	3,63–11,1	26,77	13,87	15,53

Примітки: * – таблиця містить порівняльні результати лабораторних показників пацієнтки, отриманих на різних етапах: під час першого візиту – до лікування; під час другого візиту – на тлі лікування протягом 1 міс.; під час третього візиту – на тлі лікування протягом 2 міс. Спектр аналізів включав біохімічні та гормональні параметри, що характеризували метаболічний стан пацієнтки; ТТГ – тиреотропний гормон; АТ-ТПО – антитіла до тиреопероксидази; ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності; ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності; АЛТ – аланінамінотрансфераза; АСТ – аспартатамінотрансфераза.

Таблиця 2

Показники УЗД ЩЗ пацієнтки (26.03.2025 р.)

Дата обстеження	Права частка	V п. ч., см ³	П, мм	Ліва частка	V л. ч., см ³	Locus morbi
26.03.2025 р.	Структура однорідна	5,84	2,1	Структура однорідна	3,89	Середній/3, медіально розташоване вузлове утворення 4,3 × 4,0 мм, кровотік змішаний

Примітки: П – перешийок; V п. ч. – об'єм правої частки; V л. ч. – об'єм лівої частки.

Права частка ЩЗ без структурних змін, у лівій частці виявлено вузлове утворення розміром 4,3 × 4,0 мм (рис. 1), яке відповідало категорії TI-RADS 3 за міжнародною класифікацією. Така оцінка свідчить про ймовірно доброякісний процес із низьким ризиком малігнізації (2–5%). З огляду на ці дані, пацієнтці рекомендувався контрольний огляд через 3 міс., який мав бути проведений у червні 2025 р.

Також під час візиту виконано УЗД органів черевної порожнини (ОЧП) для визначення структури органів. Виявлено ознаки ліпоматозу ПЗ та хронічного холециститу (рис. 2, 3), що потребувало подальшого спостереження та корекції лікування відповідно до клінічної ситуації.

Щоб виключити наявність мікро- чи макроаденоми гіпофіза, під час консультації пацієнтці було призначено додаткове обстеження за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) гіпофіза з введенням контрастної речовини.

Діагностичне узагальнення. З урахуванням клінічної картини, результатів об'єктивного огляду, лабораторних показників та даних інструментальних методів дослідження встановлено такі діагнози:

Остаточний клінічний діагноз (26.04.2025 р.)

Основний діагноз:

E88 – Інші метаболічні порушення (МС).

E66.0 – Ожиріння I ступеня (ІМТ – 32,35 кг/м²).

Інсулінорезистентність.

E75.5 – Порушення ліпідного метаболізму (гіперхолестеринемія).

I10 – АГ.

E88.8 – Лептинорезистентність (підтверджена лабораторно).

Ускладнення основного діагнозу:

Ліпоматоз ПЗ. К-80 – Жовчнокам'яна хвороба.

Супутні діагнози:

E04.1 – Вузлове утворення лівій частки ЩЗ, еутиреоз.

N87.0 – Дисплазія шийки матки слабка.

Конкуруючий діагноз:

N64.3 – Галакторея (не пов'язана з лактацією).

При класифікації патологій автори дійшли консенсусу щодо включення галактореї як конкуруючого діагнозу, враховуючи ймовірний етіологічний зв'язок із розвитком МС у пацієнтки. Галакторея не розглядалася як самостійне захворювання, проте з огляду на гормональний дисбаланс, який її супроводжує, вона могла бути одним із тригерів формування інсулінорезистентності, збільшення маси тіла та розвитку ожиріння.

Під час першого візиту, з огляду на ІМТ > 30 кг/м², підвищений АТ, рівень глюкози натще 6,6 ммоль/л (переддіабет), рівень ЛПНЩ 3,42 ммоль/л (що вважається прикордонним для осіб без додаткових факторів ризику та підвищеним для пацієнтів із МС, інсулінорезистентністю та АГ), було встановлено наявність МС. Враховуючи зазначене вище, існували всі підстави для призначення медикаментозної терапії.

Препаратами першої лінії при збільшенні маси тіла та інсулінорезистентності є препарати групи метформіну. У зв'язку з цим пацієнтці було призначено метформін у профілактичному дозуванні 500 мг 2 рази на добу під час їди (сніданок, вечеря). Загалом лікування

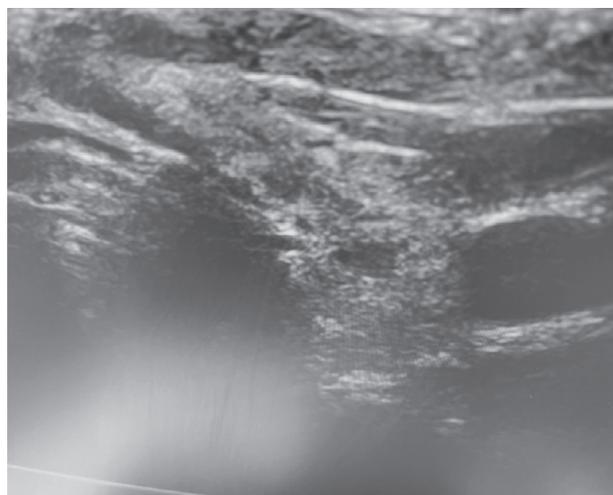


Рис. 1. Ультразвукове зображення ЩЗ під час первинного огляду пацієнтки. Вузлове утворення лівій частки

Примітка: ЩЗ – щитоподібна залоза.

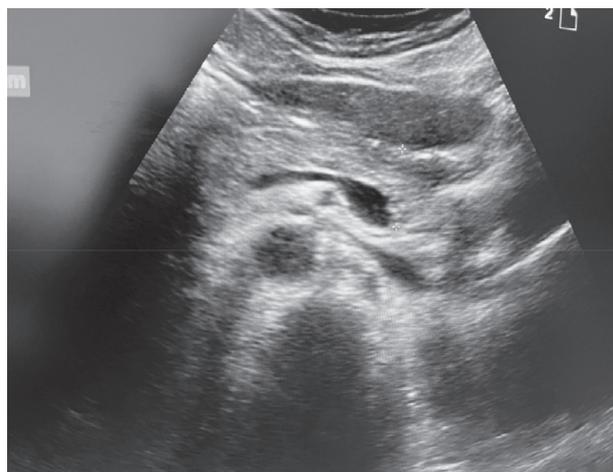


Рис. 2. Ультразвукове зображення ПЗ пацієнтки

Примітка: ПЗ – підшлункова залоза.

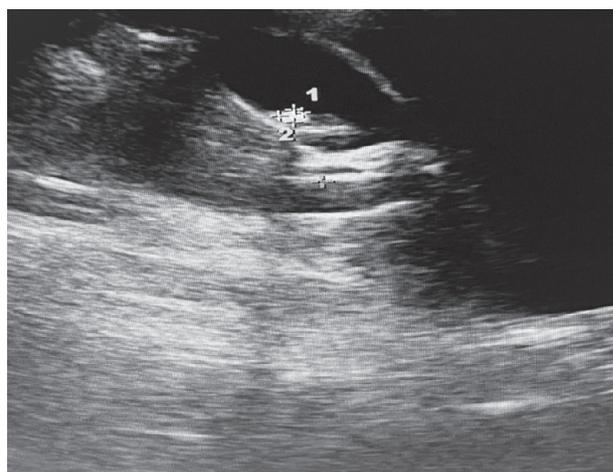


Рис. 3. Ультразвукове зображення жовчного міхура пацієнтки

Примітка: візуалізується перетинка та камінчик розміром 5,0 × 5,0 мм, розташований на поверхні перетинки.

МС було комплексним, індивідуалізованим та базувалося на сучасних рекомендаціях міжнародних організацій, зокрема АНА, IDF та Endocrine Society (Ендокринологічне товариство) (табл. 3).

Призначене лікування включало такі лікарські засоби (табл. 3):

- метформін – по 500 мг перорально двічі на добу, курсом 6 міс.; з метою корекції інсулінорезистентності;
- дапагліфлозін – 10 мг перорально 1 раз на добу, курсом 6 міс.; для нормалізації глікемії та зменшення маси тіла;
- ліраглутид – підшкірно, стартова доза 0,6 мг/добу з поступовим титруванням щотижня (+ 0,6 мг) до досягнення терапевтичної дози 3 мг/добу; тривалість лікування – 6 міс.; з метою контролю апетиту та маси тіла;

- альфа-ліпоєва кислота – 600 мг перорально 1 раз на добу натще, за 30 хв до прийому їжі; курсом 6 міс.; для корекції ліпідного профілю;

- вітамінно-мінеральний комплекс (із мікроелементами, вітамінами та амінокислотами) – по 1 капсулі двічі на добу протягом 3 міс.; для покращення загального самопочуття.

Усі препарати добре переносилися. Побічних ефектів під час спостереження не виявлено. Ліраглутид на етапі титрування не спричиняв диспепсії або іншої непереносимості. Пацієнтка демонструвала високу прихильність до призначеної терапії.

Паралельно рекомендовано корекцію способу життя у вигляді дієтотерапії та фізичної активності з попереднім роз'ясненням доказової ефективності цих методів для зменшення маси тіла та регуляції вуглеводного обміну (табл. 3).

Таблиця 3

Протокол лікування пацієнтки

Втручання	Заходи
1. Корекція способу життя	1. Дієтотерапія: <ul style="list-style-type: none"> – зниження калорійності раціону на 20–30% від добової норми; – високий вміст білків (1,2–1,5 г/кг маси тіла) та корисних жирів, обмеження швидких вуглеводів; – виключення трансжирів, обмеження солі (< 5 г/добу) та насичених жирів; – достатнє споживання клітковини та антиоксидантів. 2. Фізична активність: <ul style="list-style-type: none"> – аеробні навантаження (≥ 150 хв/тиж., помірна інтенсивність); – силові тренування (2–3 рази на тиж.); – регулярне збільшення фізичної активності в побуті; – піші прогулянки по 30 хв на добу перший тиждень із поступовим підвищенням тривалості до 1 год; – підйом сходами замість використання ліфта.
2. Фармакотерапія	1. Метаболічна корекція: <ul style="list-style-type: none"> – метформін – 500 мг перорально двічі на добу, курсом 6 міс.; мета – корекція інсулінорезистентності; – дапагліфлозін – 10 мг перорально 1 раз на добу, курсом 6 міс.; для нормалізації глікемії та зменшення маси тіла; – ліраглутид – підшкірно, стартова доза 0,6 мг/добу з поступовим титруванням щотижня (+ 0,6 мг) до досягнення терапевтичної дози 3 мг/добу; тривалість лікування – 6 міс.; мета – контроль апетиту та маси тіла. 2. Корекція дисліпідемії: <ul style="list-style-type: none"> – альфа-ліпоєва кислота – 600 мг перорально 1 раз на добу, натще, за 30 хв до їди; курсом 6 міс.; для корекції ліпідного профілю. 3. Гормональна корекція: з призначенням лише після отримання результатів цитології (під час другого візиту): <ul style="list-style-type: none"> – каберголін (0,5 мг по 0,5 табл. 2 рази на тиж., у певні дні – понеділок, четвер; курс 6 міс.) для корекції галактореї; – вітамінно-мінеральний комплекс (із мікроелементами та амінокислотами) – 1 капсула двічі на добу, протягом 3 міс.; для покращення загального самопочуття.
3. Психотерапевтичні втручання	1. КПТ – 6 сеансів 1 раз на тиж.: <ul style="list-style-type: none"> – формування здорових харчових звичок, робота зі стресом і емоційним переїданням; – корекція негативних автоматичних думок щодо власного тіла та здоров'я; – визначення тригерів порушень харчової поведінки та розробка альтернативних coping-стратегій (стратегій подолання труднощів); – техніки саморегуляції, зниження рівня тривожності, покращення мотивації до змін. 2. Арт-терапія – 10 сеансів групової психотерапії після завершення КПТ: <ul style="list-style-type: none"> – малювання, моделювання, робота з кольорами для покращення емоційного стану; – вираження почуттів через творчість, що сприяє зниженню рівня стресу; – робота з метафоричними асоціаціями для посилення усвідомлення власних проблем і ресурсів.
4. Моніторинг та профілактика ускладнень	Контроль рівня лептину, інсуліну та індексу НОМА-ІR кожен місяць до нормалізації рівня показників: <ul style="list-style-type: none"> – оцінка гормонального профілю (ТТГ, Т4, пролактин) та метаболічних маркерів (глюкоза, НbA1c, загальний холестерин, сечова кислота) 1 раз на 6 міс.; – періодичне УЗД ЩЗ, МЗ, ОЧП для динамічного спостереження з першим обстеженням через 6 міс. після останньої консультації.

Примітки: КПТ – когнітивно-поведінкова терапія; ТТГ – тиреотропний гормон; Т4 – тетраодитиронін; УЗД – ультразвукове дослідження; ЩЗ – щитоподібна залоза; МЗ – молочні залози; ОЧП – органи черевної порожнини.

Показники УЗД ЩЗ пацієнтки (26.05.2025 р.)

Дата обстеження	Права частка	В п. ч., см ³	П, мм	Ліва частка	В л. ч., см ³	Locus morbi
26.05.2025 р.	Структура однорідна	5,84	2,1	Структура однорідна	3,89	Вузлове утворення не виявлено

Примітки: УЗД – ультразвукове дослідження; ЩЗ – щитоподібна залоза; П – перешийок; В п. ч. – об’єм правої частки; В л. ч. – об’єм лівої частки.

З огляду на психоемоційне напруження, пов’язане з тривалим порушенням метаболічного стану, пацієнтка пройшла 6 індивідуальних сеансів когнітивно-поведінкової терапії (КПТ) з частотою 1 раз на тиждень. Після завершення КПТ було призначено 10 групових занять з арт-терапії з аналогічною частотою.

Рекомендації щодо репродуктивного здоров’я. У зв’язку з особливостями призначеної фармакотерапії пацієнтці рекомендовано утримуватися від зачаття протягом усього періоду лікування. Така профілактична стратегія має на меті мінімізувати потенційні тератогенні ризики, пов’язані із застосуванням препаратів, що впливають на ендокринну регуляцію.

Повторна консультація. Через 1 міс. після первинного звернення (26 квітня 2025 р.) пацієнтка повідомила про зменшення інтенсивності раніше наявних скарг. Відзначалося поступове зменшення маси тіла, зниження апетиту та відновлення відчуття насичення при вживанні менших порцій їжі. Пацієнтка почала регулярно відвідувати спортивний зал, займаючись пілатесом під супроводом тренера двічі на тиждень (тривалість заняття – 1 год), а також плаванням двічі на тиждень по 45 хв і пішими прогулянками тривалістю до 1 год щоденно. Фізичне навантаження більше не супроводжувалося суб’єктивними відчуттями важкості або надмірної тахікардії. Психологічне втручання сприяло стабілізації харчової поведінки та підвищенню прихильності до призначеного лікування.

Результати клінічного огляду:

1. Антропометричні показники: зріст – 165 см; маса тіла – 72 кг; ІМТ – 26,47 кг/м²; ОТ – 82 см.
2. АТ – 120/75 мм рт. ст.

Під час візиту (26.04.2025 р.) отримано повторні результати лабораторних досліджень (табл. 1, графа № 5). Також виконано цитологічне дослідження мазків-відбитків із правої та лівої МЗ. У зразках не виявлено атипових клітин, ознак вірусної папіломавірусної інфекції або запального процесу. Визначалися плоскоепітеліальні лусочки та поодинокі псевдомозивні клітини, що підтверджувало наявність галактореї. У зв’язку з цим до схеми терапії було додано каберголін у дозі 0,5 мг – по 0,5 табл. двічі на тиждень (понеділок і четвер), після 18:00, після вечері.

Пацієнтка також надала результати МРТ головного мозку з використанням контрастної речовини (Дотавіст) та надтонких 3D-зрізів. За даними МРТ, ознак об’ємних або вогнищевих змін у структурі гіпофіза не виявлено, що дозволило виключити наявність мікроаденоми на момент обстеження.

Заключна консультація пацієнтки відбулася 26 травня 2025 р. Пацієнтка повідомила про загальне добре самопочуття, стабілізацію психоемоційного стану, нормалізацію менструального циклу та покращення сну.

Скарги на епізоди АГ були відсутні. Маса тіла продовжувала поступово зменшуватися, що позитивно впливало на емоційний стан і мотивацію до дотримання лікувального режиму. Фізична активність не супроводжувалася суб’єктивними обмеженнями, а тренування були добре переносимими й принесли задоволення.

Результати клінічного огляду:

1. Антропометричні показники: зріст – 165 см; маса тіла – 68 кг; ІМТ – 25,0 кг/м²; ОТ – 78 см.
2. АТ – 115/70 мм рт. ст.

Під час візиту було представлено оновлені результати лабораторних досліджень (табл. 1, графа № 6). Динаміка метаболічних показників свідчила про позитивні зміни, що корелювали з дотриманням призначених лікувально-профілактичних заходів. Водночас привертала увагу варіабельність рівня лептину впродовж 3 періодів спостереження. Попри зменшення маси тіла, показники лептину коливалися, що, за спостереженнями пацієнтки, узгоджувалося зі змінами харчової поведінки – зокрема, періодами підвищеного калорійного навантаження, пов’язаного зі святковими родинними заходами.

У зв’язку з планованим тривалим виїздом за кордон контрольне УЗД ЩЗ (табл. 4, рис. 4) було виконано достроково на тому ж апараті Voluson E8 BT15 тим самим лікарем. За даними повторного обстеження, структура ЩЗ залишалася без змін, а раніше виявлене вузлове утворення лівої частки не візуалізувалося. Відповідно до класифікації TI-RADS встановлено категорію TR1, що свідчить про відсутність ознак малігнізації. Пацієнтці рекомендовано повторне планове дослідження через 6 міс.

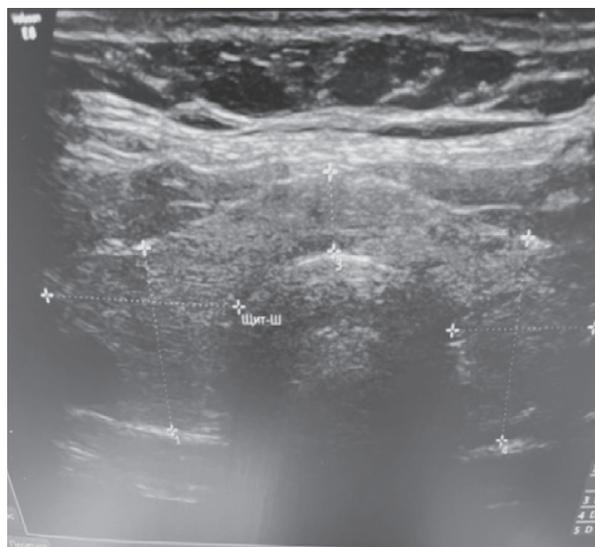


Рис. 4. Ультразвукове зображення ЩЗ пацієнтки у динаміці лікування (26.05.2025 р.)

Примітки: ЩЗ – щитоподібна залоза; вузлове утворення відсутнє.

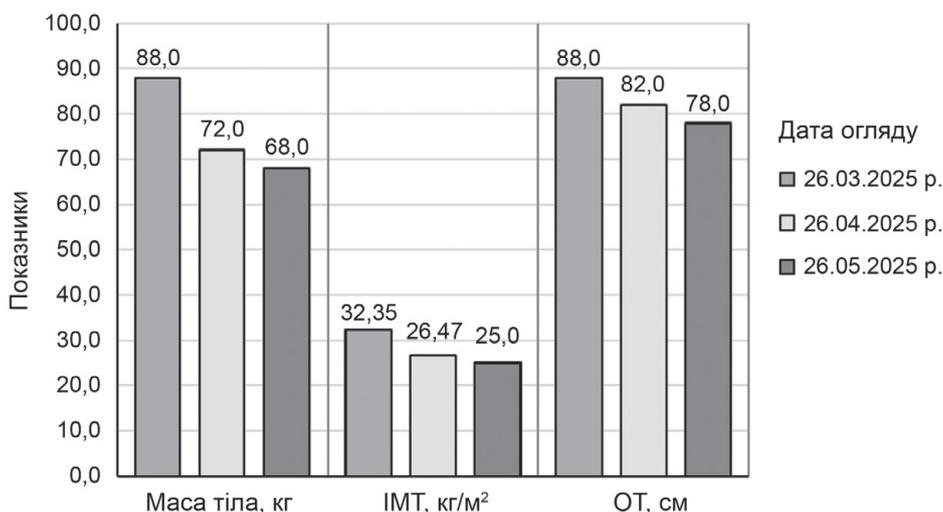


Рис. 5. Динаміка антропометричних параметрів пацієнтки упродовж періоду лікування

Примітки: ІМТ – індекс маси тіла; ОТ – окружність талії.

Оцінка терапевтичного ефекту та динаміки стану пацієнтки. Протягом періоду спостереження, на тлі дотримання призначеної схеми лікування, у пацієнтки спостерігалось поступове покращення клінічного стану, зокрема нормалізація емоційного фону, зменшення лабільності настрою, припинення виділень із МЗ, а також стабілізація антропометричних параметрів. Виявлений терапевтичний ефект підтверджує важливість дотримання фармакологічного режиму в корекції гіперпролактинемії. Слід зазначити, що пацієнтка О. надала письмову інформовану згоду на публікацію даних щодо обстеження та лікування.

Динаміка змін основних показників маси тіла, ІМТ та ОТ (рис. 5) демонструє поступове зменшення маси тіла упродовж 3 етапів лікування:

- 1-й візит (26.03.2025 р.): маса тіла – 88 кг, ІМТ – 32,35 кг/м², ОТ – 88 см;
- 2-й візит (26.04.2025 р.): маса тіла – 72 кг, ІМТ – 26,47 кг/м², ОТ – 82 см;
- 3-й візит (26.05.2025 р.): маса тіла – 68 кг, ІМТ – 25,0 кг/м², ОТ – 78 см.

Отримані результати свідчать про ефективність комплексної терапії, що включала медикаментозне втручання, корекцію харчової поведінки, фізичну активність і психологічну підтримку.

Актуалізація діагностичних позицій. З огляду на зазначену позитивну динаміку, доцільно переглянути статус окремих нозологічних позицій.

Основний діагноз: N64.3 – галакторея, не пов'язана з лактацією, стан медикаментозної компенсації.

Ускладнення основного діагнозу: N87.0 – дисплазія шийки матки (слабовиражена), стан під сумнівом; заплановано повторну консультацію акушера-гінеколога.

Супутні діагнози: ліпоматоз ПЗ – під сумнівом; рекомендовано контрольне УЗД ОЧП. Жовчнокам'яна хвороба, анатомічна перетинка жовчного міхура – потребують періодичного спостереження.

Фармакотерапевтична стратегія. На завершальному етапі лікування доцільним є збереження лише каберголіну відповідно до попередньо встановленої схеми у

поєднанні з немедикаментозними заходами, спрямованими на підтримання досягнутих результатів.

Обговорення. МС у жінок репродуктивного віку є мультифакторним станом, в основі якого лежать складні порушення нейроендокринної, метаболічної та репродуктивної регуляції [13–15, 26]. Однією з ключових ланок патогенезу є лептинорезистентність [27].

У нормі лептин бере участь у регуляції енергетичного балансу та репродуктивної функції шляхом впливу на гіпоталамо-гіпофізарно-гонадну вісь [27, 28]. При ожирінні формується гіперлептинемія, що призводить до розвитку лептинорезистентності, яка порушує нормальну секрецію гонадотропін-рилізинг-гормону і знижує чутливість яєчників до гонадотропінів. Унаслідок цього виникають порушення овуляції та зниження фертильності [13–15, 17, 18, 29].

Інсулінорезистентність, яка є центральною ланкою МС, додатково посилює гіперандрогенемію через активацію оваріальної продукції андрогенів та зниження синтезу глобуліну, що зв'язує статеві гормони [13]. Це ще більше ускладнює перебіг репродуктивної дисфункції й призводить до розвитку низки інших порушень, зокрема АГ [12, 13, 30].

У пацієнтки також відмічалася помірна гіперпролактинемія. Хоча за даними МРТ гіпофіза органічної патології не виявлено, доцільно враховувати функціональний характер підвищення рівня пролактину в контексті ожиріння та гіперлептинемії. Відомо, що лептин може чинити певний стимулювальний вплив на клітини гіпофіза, що секретують пролактин [31]. Крім того, при обстеженні пацієток із гіперпролактинемією необхідно враховувати ймовірність її розвитку на тлі стресу, перетому та хронічного недосипання [32].

У пацієнтки діагноз МС було встановлено відповідно до рекомендацій IDF (2005) та NCEP-АТР III. Синдром верифіковано на підставі наявності 3 і більше критеріїв із 5 можливих, а саме: ІМТ – 32,35 кг/м² (абдомінальне ожиріння); АТ > 130/85 мм рт. ст.; рівень глюкози натще – 6,6 ммоль/л; індекс НОМА-ІR > 2,5 (інсулінорезистентність); порушення ліпідного

профілю: тригліцериди – 1,98 ммоль/л (помірне підвищення), ЛПНЩ – 3,42 ммоль/л (вище норми), ліпопротеїни високої щільності – 1,2 ммоль/л (нижня межа норми), індекс атерогенності – 3,6.

Наявність перелічених ознак дозволила обґрунтовано підтвердити діагноз МС вже під час другого візиту після завершення лабораторно-інструментального обстеження. Слід зауважити, що в практиці сімейного лікаря достатньо виявити абдомінальне ожиріння (ІМТ > 30 кг/м² або ОТ > 88 см у жінок) та 2 будь-які додаткові критерії (підвищений АТ, гіперглікемія або дисліпідемія), щоб запідозрити МС і скерувати пацієнта на дообстеження або профілактичну програму.

Після проведеного лікування у пацієнтки відзначалося зменшення маси тіла, що сприяло нормалізації низки показників: покращенню контролю АТ, зниженню рівня лептину, стабілізації рівня пролактину, а також повній резорбції вузлового утворення ШЗ. На думку наукової групи авторів, регресія раніше виявленого вузлового утворення ШЗ могла бути зумовлена впливом комплексного терапевтичного підходу, що поєднував медикаментозне втручання, модифікацію способу життя та психоедукаційні заходи. Це клінічне спостереження актуалізує необхідність подальшого аналізу механізмів такої регресії в межах мультидисциплінарного дослідження, з акцентом на інтеграцію ендокринологічних, психосоматичних і поведінкових чинників. Отримані результати становлять інтерес для формування індивідуалізованих протоколів ведення пацієнтів із поєднаними ендокринними порушеннями, що ще раз підтверджує важливість комплексного втручання як першої лінії терапії МС у молодих жінок [29, 33]. Ведення таких пацієнток потребує мультидисциплінарної співпраці ендокринолога, акушера-гінеколога, репродуктолога, дієтолога, психолога та сімейного лікаря, що дозволяє досягати кращих клінічних результатів і запобігати розвитку довгострокових ускладнень.

З урахуванням зазначеного, слід додати, що сучасні медичні працівники мають приділяти значну увагу профілактиці МС, зокрема запобіганню розвитку його ключових проявів – надмірної маси тіла й ожиріння, які спричиняють формування інших складових цього патологічного стану та його потенційних ускладнень [33]. Ефективна профілактика передбачає реалізацію необхідних заходів ще до клінічних проявів захворювання.

Комплекс профілактичних заходів щодо запобігання розвитку МС включає ретельний моніторинг ІМТ кожного пацієнта, який звертається по медичну допомогу, а також оцінку лабораторних показників, зокрема індексу НОМА-IR, рівня лептину, загального холестерину, сечової кислоти, тиреотропного гормону, пролактину та маркерів схильності до тромбоутворення (гомоцистеїну,

Д-димеру, фібриногену). Додатково застосовуються інструментальні методи діагностики, зокрема УЗД ШЗ та ОЧП, доплерографія судин голови та шії, ехокардіографія та інші методи за показаннями.

Важливим аспектом профілактики МС є підвищення рівня обізнаності населення щодо заходів запобігання його розвитку. Зокрема, рекомендується популяризація здорового способу життя, що включає підтримання адекватної фізичної активності, раціональне харчування, достатнє споживання рідини, дотримання оптимальних антропометричних параметрів упродовж життя, відмову від шкідливих звичок і своєчасне лікування гострих станів [28, 33, 34].

В Україні на сьогодні не ведеться офіційна статистика щодо поширеності МС, що ускладнює оцінку реального масштабу проблеми й розробку ефективних стратегій її подолання. У зв'язку з цим актуальним завданням є впровадження систематичного моніторингу та реєстрації випадків МС з метою вдосконалення профілактичних заходів і оптимізації медичних втручань.

Особливого значення набуває не лише первинна профілактика МС, а й запобігання його ускладненням. Формування здорових поведінкових навичок, корекція раціону, підтримання належного рівня фізичної активності, контроль маси тіла та регулярне медичне обстеження суттєво знижують ризик серцево-судинних катастроф, ЦД 2-го типу та репродуктивних порушень [28, 33, 34]. З огляду на високу поширеність МС у популяції, ефективна профілактична стратегія має критичне значення для зменшення тягаря цього захворювання як для системи охорони здоров'я, так і суспільства загалом.

ВИСНОВКИ

1. МС у жінок репродуктивного віку характеризується складним поліморфним перебігом, що може охоплювати патологічні зміни в декількох системах організму.
2. Комплексний діагностичний підхід сприяє ранньому виявленню метаболічних порушень і дозволяє своєчасно скоригувати фактори ризику, запобігаючи розвитку ускладнень.
3. Модифікація способу життя, зокрема зменшення маси тіла, демонструє високу клінічну ефективність навіть за наявності значних початкових метаболічних порушень.
4. Оптимізація лікувальної тактики шляхом мультидисциплінарної співпраці є ключовим фактором досягнення позитивної терапевтичної динаміки.
5. Профілактика МС та його ускладнень є важливим компонентом громадської політики у сфері охорони здоров'я, що потребує системного впровадження та стратегічного планування.

Відомості про авторів

Михайленко Олена Юрївна – ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О. М. Марзєєва НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 292-06-29. E-mail: soc-prof.med@ukr.net

ORCID: 0009-0009-0351-1475

Єлізарова Олена Тарасівна – ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О. М. Марзєєва НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 292-06-29. E-mail: yelizarova@health.gov.ua

ORCID: 0000-0002-2860-9059

Information about the authors

Mykhaylenko Olena Yu. – SI “O. M. Marzeyev Institute for Public Health of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 292-06-29.
E-mail: soc-prof.med@ukr.net
ORCID: 0009-0009-0351-1475

Yelizarova Olena T. – SI “O. M. Marzeyev Institute for Public Health of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 292-06-29.
E-mail: yelizarova@health.gov.ua
ORCID: 0000-0002-2860-9059

ПОСИЛАННЯ

- Hajat C, Siegal Y, Adler-Waxman A. Clustering and healthcare costs with multiple chronic conditions in a US study. *Front Public Health.* 2021;8:607528. doi: 10.3389/fpubh.2020.607528.
- Salari P, Henrard S, O'Mahony C, Welsing P, Bhadhuri A, Jungo KT, et al. Healthcare costs and health-related quality of life in older multimorbid patients after hospitalization. *Health Serv Insights.* 2023;16:11786329231153278. doi: 10.1177/11786329231153278.
- Zhao X, Zhang Q, Ma C, Liu H, Chen Y. Association between multimorbidity patterns and healthcare costs among middle-aged and older adults in China. *Arch Gerontol Geriatr.* 2023;109:104959. doi: 10.1016/j.archger.2023.104959.
- Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(2):12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z.
- Hirode G, Wong RJ. Trends in the prevalence of metabolic syndrome in the United States, 2011–2016. *JAMA.* 2020;323(24):2526-28. doi: 10.1001/jama.2020.4501.
- Ramos RG, Olden K. The prevalence of metabolic syndrome among US women of childbearing age. *Am J Public Health.* 2008;98(6):1122-7. doi: 10.2105/AJPH.2007.120055.
- World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO consultation [Internet]. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: WHO; 1999. 59 p. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/66040>.
- Fan J, Bian C, Wang J, Wang X, Cheng Y, Lei J. Correlation between metabolic syndrome and hyperuricemia: A Systematic review and meta-analysis. *Am J Hypertens.* 2025;38(7):485-97. doi: 10.1093/ajh/hpaf031.
- Zhang Z, Pang Y, Shen J, Chen W, Hao C, Lei Z. The new definition of metabolic syndrome including hyperuricemia improves its prognostic value: Results from NHANES database. *BMC Cardiovasc Disord.* 2025;25(1):93. doi: 10.1186/s12872-025-04529-7.
- GBD 2021 Risk Factors Collaborators. Global burden and strength of evidence for 88 risk factors in 204 countries and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet.* 2024;403(10440):2162-203. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00933-4.
- Mykhaylenko OYu. Measures to prevent the consequences of the development of arterial hypertension against the background of increased body weight. *Environment Health.* 2024;112(3):17-24. doi: 10.32402/dovkil2024.03.017.
- Mykhaylenko OYu. Prevention of arterial hypertension as a component of the metabolic syndrome. *Hyg Popul Places.* 2024;(74):172-9. doi: 10.32402/hygiene2024.74.172.
- Yelizarova O, Omelchenko E, Nykula B, Lynchak O, Procuk O, Polka O. Study on reproductive disorders in patients with metabolic syndrome and obesity: pathogenesis, clinical manifestations and prevention. *Issues Dev Health Res.* 2021;1:143-55. doi: 10.9734/bpi/idhr/v1/10703D.
- Hlamazda M. Features of menstrual function in women with morbid obesity. *Reprod Health Woman.* 2021;(9-10):100-04. doi: 10.30841/2708-8731.9-10.2021.252602.
- Pakharenko L, Zhylyk N, Shcherbinska O, Kravchuk I, Lasytchuk O, Zhurakivskiy V, et al. The modern pathogenetic challenges of polycystic ovary syndrome. *Reprod Health Woman.* 2024;(2):75-80. doi: 10.30841/2708-8731.2.2024.304662.
- Service CA, Puri D, Al Azzawi S, Hsieh TC, Patel DP. The impact of obesity and metabolic health on male fertility: A systematic review. *Fertil Steril.* 2023;120(6):1098-111. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.10.017.
- Lim SS, Kakoly NS, Tan JWJ, Fitzgerald G, Bahri Khomami M, Joham AE, et al. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Obes Rev.* 2019;20(2):339-52. doi: 10.1111/obr.12762.
- Thong EP, Codner E, Laven JSE, Teede H. Diabetes: a metabolic and reproductive disorder in women. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(2):134-49. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30345-6.
- Mykhaylenko OYu. Reproductive health of older women with metabolic syndrome. *Environ Health.* 2024;113(4):17-22. doi: 10.32402/dovkil2024.04.017.
- Bovolini A, Garcia J, Andrade MA, Duarte JA. Metabolic syndrome pathophysiology and predisposing factors. *Int J Sports Med.* 2021;42(3):199-214. doi: 10.1055/a-1263-0898.
- Magliano DJ, Boyko EJ; IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee [Internet]. IDF DIABETES ATLAS 10th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581934/>.
- IDF Diabetes Atlas 11th edition scientific committee. IDF Diabetes atlas [Internet]. 11th ed. Brussels: IDF; 2025. Available from: <https://diabetesatlas.org/resources/idf-diabetes-atlas-2025/>.
- Mikhailenko OY. Factors of immunity strengthening (neurotransmitter, dietary, physical) in the present conditions and their influence on metabolic changes in the body. *Art Treatment.* 2024;211(3):60-3.
- Akimov O, Mykytenko A, Kostenko V. Influence of organism stimulation with bacterial lipopolysaccharide on the metabolism of the extracellular matrix of the heart of rats under conditions of experimental metabolic syndrome. *Med perspect.* 2024;29(1):10-6.
- Peterseim CM, Jabbour K, Kamath Mulki A. Metabolic syndrome: an updated review on diagnosis and treatment for primary care clinicians. *J Prim Care Community Health.* 2024;15:21501319241309168. doi: 10.1177/21501319241309168.
- Mykhaylenko O, Bashynska V, Yelizarova O, Rudnytska O. Genetic aspects of the development of overweight. *Environ Health.* 2025;(1):11-7. doi: 10.32402/dovkil2025.01.011.
- Ghadge AA, Khaire AA. Leptin as a predictive marker for metabolic syndrome. *Cytokine.* 2019;121:154735. doi: 10.1016/j.cyto.2019.154735.
- Parameshwar A, Maiya GA, Kamath SU, Shastry BA, Ravishankar. Life-style modification with physical activity promotion on leptin resistance and quality of life in metabolic syndrome – a systematic review with meta-analysis. *Curr Diabetes Rev.* 2021;17(3):345-55. doi: 10.2174/1573399816666200211102917.
- Sahu A, Pajai S. The impact of obesity on reproductive health and pregnancy outcomes. *Cureus.* 2023;15(11):e48882. doi: 10.7759/cureus.48882.
- Da Silva AA, do Carmo JM, Li X, Wang Z, Mouton AJ, Hall JE. Role of hyperinsulinemia and insulin resistance in hypertension: Metabolic syndrome revisited. *Can J Cardiol.* 2020;36(5):671-82. doi: 10.1016/j.cjca.2020.02.066.
- Childs GV, Odle AK, MacNicol MC, MacNicol AM. The importance of leptin to reproduction. *Endocrinology.* 2021;162(2):bqaa204. doi: 10.1210/endo/bqaa204.
- Beniuk V, Goncharenko V, Kurochka V, Beniuk S, Kovalyuk T, Ilyntchak T, et al. A comprehensive approach to conservative treatment of menstrual disorders by stress-induced hyperprolactinemia. *Reprod Health Woman.* 2025;(2):45-50. doi: 10.30841/2708-8731.2.2025.326510.
- Shahid R, lahtisham-Ul-Haq, Mahnoor, Awan KA, Iqbal MJ, Munir H, et al. Diet and lifestyle modifications for effective management of polycystic ovarian syndrome (PCOS). *J Food Biochem.* 2022;46(7):e14117. doi: 10.1111/jfbc.14117.
- Marcos-Delgado A, Hernández-Segura N, Fernández-Villa T, Molina AJ, Martín V. The effect of lifestyle intervention on health-related quality of life in adults with metabolic syndrome: A meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(3):887. doi: 10.3390/ijerph18030887.

Стаття надійшла до редакції 12.06.2025. – Дата першого рішення 16.06.2025. – Стаття подана до друку 22.07.2025

Закреп у пацієнтів кардіологічного профілю: недооцінений фактор ризику та виклики терапії (Огляд літератури)

О. О. Бондаренко, Т. А. Максимець

ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»

Хронічний закреп, який традиційно розглядався як функціональний розлад шлунково-кишкового тракту, дедалі частіше визнається клінічно значущим чинником серцево-судинного ризику. Дані сучасних епідеміологічних досліджень і метааналізів свідчать про стійку асоціацію між закрепом та підвищеним ризиком великих несприятливих серцево-судинних подій, серцевої недостатності, ішемічного інсульту, венозної тромбоемболії й загальної смертності, особливо у пацієнтів із наявними серцево-судинними захворюваннями. Патофізіологічні механізми цього зв'язку включають гострий гемодинамічний стрес під час напруження, хронічне системне запалення, дисбіоз кишечника, порушення метаболізму триметиламін-N-оксиду, зниження продукції коротколанцюгових жирних кислот і підвищення кишкової проникності. Особливу увагу привертає роль осі «кишечник – серце», а також потенційна плейотропність спільних генетичних і вегетативних механізмів. У контексті сучасних рекомендацій Всесвітньої гастроентерологічної організації (2025) лактулоза розглядається не лише як ефективний осмотичний проносний засіб, а і як пребіотик, здатний впливати на ключові ланки патогенезу серцево-судинних ускладнень, пов'язаних із хронічним закрепом.

Хронічний закреп є недооціненим, але потенційно модифікованим фактором серцево-судинного ризику, який потребує активного виявлення у пацієнтів кардіологічного профілю. Комплексний підхід до корекції функції кишечника, з урахуванням впливу на кишково мікробіоту й системне запалення, може мати важливе значення для покращення прогнозу. Лактулоза, завдяки поєднанню осмотичної та пребіотичної дії, є перспективним терапевтичним засобом у веденні пацієнтів кардіологічного профілю із закрепом, що обґрунтовує доцільність подальших проспективних досліджень.

Ключові слова: хронічний закреп, серцево-судинні захворювання, вісь «кишечник – серце», кишкова мікробіота, серцево-судинний ризик, лактулоза.

Constipation in cardiac patients: an underestimated risk factor and therapy challenges (Literature review)

O. O. Bondarenko, T. A. Maksymets

Chronic constipation, traditionally considered as a functional gastrointestinal disorder, is increasingly recognized as a clinically significant cardiovascular risk factor. The current epidemiological studies and meta-analyses demonstrate a consistent association between constipation and an increased risk of major adverse cardiovascular events, heart failure, ischemic stroke, venous thromboembolism, and all-cause mortality, particularly in patients with preexisting cardiovascular disease. Pathophysiological mechanisms of this association include acute hemodynamic stress during straining, chronic systemic inflammation, intestinal dysbiosis, impaired trimethylamine-N-oxide metabolism, decreased short-chain fatty acid production, and increased intestinal permeability. Of particular interest is the role of the “gut–heart” axis, as well as the potential pleiotropic nature of shared genetic and autonomic mechanisms. In the context of current recommendations of the World Gastroenterology Organization (2025), lactulose is considered not only as an effective osmotic laxative, but also as a prebiotic capable of influencing key links in the pathogenesis of cardiovascular complications which are associated with chronic constipation.

Chronic constipation is an underappreciated but potentially modifiable cardiovascular risk factor that requires active detection in patients with a cardiac profile. A comprehensive approach to correcting intestinal function, taking into account the impact on the intestinal microbiota and systemic inflammation, may be important for improving the prognosis. Lactulose, due to the combination of osmotic and prebiotic action, is a promising therapeutic agent in the management of cardiac patients with constipation, which justifies the feasibility of further prospective studies.

Keywords: chronic constipation, cardiovascular diseases, “gut–heart” axis, intestinal microbiota, cardiovascular risk, lactulose.

Хронічний закреп, який традиційно розглядається як переважно доброякісний розлад шлунково-кишкового тракту, усе частіше визнається індикатором і потенційним рушієм системних захворювань, зокрема серцево-судинних. Цей стан, що характеризується рідкісними (менше ніж 3 рази на тиждень) або ускладненими випорожненнями, потребою в напруженні чи фрагментованими та щільними каловими масами, є глобальною проблемою охорони здоров'я, яка уражує

близько 16% дорослого населення світу [1]. Його поширеність значно зростає з віком, а також серед пацієнтів із хронічними захворюваннями, як-от серцевою недостатністю (СН) (17,3–32,2%) та хронічною хворобою нирок (ХХН) (до 38,8% на пізніх стадіях). Історично склалося так, що кардіологія та кардіохірургія зосереджувалися на очевидних факторах ризику, часто ігноруючи значну загрозу, яку становить закреп. Цей огляд має на меті виправити таке упущення шляхом

синтезу нових доказів, які висвітлюють складний зв'язок між здоров'ям кишечника та серцево-судинною системою [2, 37, 38].

Центральною тезою цього аналізу є концепція вісь «кишечник – серце» – складної системи двостороннього зв'язку, в якій стан шлунково-кишкового тракту безпосередньо впливає на серцево-судинну функцію, і навпаки. Зв'язок між закрепом і серцево-судинними подіями (ССП) опосередковується багатогранною взаємодією трьох ключових механізмів: 1) гострих гемодинамічних змін, спричинених нагущуванням; 2) хронічного системного запалення, що походить із кишечника; 3) глибоких змін у складі та метаболічній активності кишкової мікробіоти. Ці механізми створюють патологічний каскад, що перетворює закрп із простого симптому на активного учасника розвитку й прогресування атеросклерозу, артеріальної гіпертензії (АГ) та серцевої недостатності [2, 3].

Особливу тривогу зумовлює висока поширеність закрепу серед пацієнтів, госпіталізованих із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), що сягає 47%. Примітно, що майже половина з цих випадків (46%) розвивається вже після госпіталізації, що вказує на ятрогенний або індукований хворобою характер проблеми. Пацієнт, госпіталізований із приводу гострої ССП, потрапляє в середовище, яке сприяє розвитку закрепу: обмежена рухливість, зміни в дієті, застосування лікарських препаратів (опіоїдів, діуретиків). Гостра ССП, зокрема декомпенсація СН, призводить до зниження перфузії кишечника, що спричиняє набряк стінки кишки та порушення її моторики. Унаслідок цього гостро виниклий закрп накладає додатковий гемодинамічний (нагущування) та запальний (дисбіоз) стрес на вже скомпрометовану серцево-судинну систему. Це перетворює закрп із супутньої патології на активне ускладнення, яке може погіршувати результати лікування та подовжувати терміни госпіталізації [36]. Такий погляд обґрунтовує необхідність проактивного, превентивного ведення функції кишечника як стандартного компонента догляду в кардіологічних відділеннях.

У цьому огляді детально розглянуто епідеміологічні докази, розкрито патофізіологічні механізми та оцінено терапевтичний потенціал лактулози як засобу, що може впливати на ключові ланки такого патологічного зв'язку [1–4].

Накопичені дані великомасштабних обсерваційних досліджень переконливо демонструють, що хронічний закрп є незалежним фактором ризику для широкого спектра несприятливих ССП та смертності. Цей зв'язок виходить за межі спільних факторів ризику, як-от віку, малорухливого способу життя чи дієти, і вказує на наявність глибинних біологічних механізмів [35].

Асоціація з великими несприятливими ССП. Аналіз даних біобанку Великої Британії, що охопив понад 400 тис. учасників, визначив закрп як потужний і незалежний фактор ризику для великих несприятливих ССП (major adverse cardiovascular events – MACE), які є комбінованою кінцевою точкою, що включає гострий коронарний синдром (ГКС), ішемічний інсульт та СН. Згідно з цим дослідженням, особи із закрепом мали значно вищий ризик MACE (із відношенням шан-

сів (ВШ) 2,15), порівняно з тими, хто відзначав нормальне випорожнення. Ця асоціація залишалася статистично значущою навіть після поправки на традиційні фактори ризику, такі як вік, стать, індекс маси тіла, АГ, цукровий діабет та гіперхолестеринемію. Особливо важливим є синергічний ефект закрепу й АГ. Пацієнти з АГ, які також страждали на закрп, мали в 1,68 раза вищі шанси розвитку MACE порівняно з гіпертензивними пацієнтами без закрепу. Ба більше, наявність закрепу у пацієнтів з АГ підвищувала ризик наступної події MACE на 34%. Це свідчить про те, що закрп не просто є маркером ризику, а й активно сприяє прогресуванню ССЗ у вразливих популяціях. Т. Zheng та співавт. також виявили позитивні генетичні кореляції між закрепами та MACE [5].

Зв'язок закрепу не обмежується загальним показником MACE, а поширюється на окремі ССЗ, демонструючи різний ступінь ризику для кожної патології. Численні метааналізи підтверджують стійкий зв'язок, повідомляючи про підвищення ризику ішемічного інсульту на 41–50% в осіб із закрепом [34]. Когортне дослідження ветеранів США (n > 3,3 млн) виявило на 19% вищу частоту ішемічного інсульту [3, 6, 7]. Асоціація із закрепом є особливо сильною для СН. Данське когортне дослідження показало підвищення ризику в 1,52 раза (скориговане відношення ризиків (сВР) 1,52). Дані UK Biobank вказують на ще вищий ризик із ВШ 2,72 [3, 5]. Данська когорта виявила підвищення ризику інфаркту міокарда в 1,24 раза. Дані UK Biobank демонструють ВШ 1,62 для ГКС. У дослідженні ветеранів США повідомлено про вищу на 11% частоту ішемічної хвороби серця [3, 5, 7]. Також закрп асоціюється з підвищенням ризику фібриляції передсердь в 1,27 раза [3, 6]. Зв'язок є надзвичайно сильним для венозної тромбоемболії, зі сВР 2,04 [6]. Продемонстровано підвищення ризику атеросклерозу периферичних артерій в 1,34 раза.

Характер розподілу ризиків між різними ССЗ є показовим. Величина ризику не є однаковою. Наприклад, ВШ для ГКС становить 1,62, тоді як для СН – 2,72, а сВР для венозної тромбоемболії – 2,04 (із піком 4,23 для тромбозу вісцеральних вен).

Традиційний атеросклероз є основним чинником ГКС та ішемічного інсульту. Хоча закрп сприяє цьому процесу через запалення, підвищення ризику є помірним. Натомість патофізіологія СН є складнішою і включає запалення, затримку рідини та зниження перфузії органів. Закрп може посилювати всі ці фактори: системне запалення внаслідок дисбіозу, підвищення внутрішньочеревного тиску від нагущування, що впливає на венозне повернення, а також той факт, що СН викликає закрп, створюючи порочне коло. Це пояснює дуже високе ВШ 2,72.

Тромбоз вісцеральних вен безпосередньо пов'язаний із підвищенням внутрішньочеревного тиску, що зумовлює венозний стаз саме в цьому судинному басейні. Крім того, локалізоване запалення від дисбіотичного, проникного кишечника може створювати протромботичне середовище безпосередньо на місці. Таким чином, характер ризику вказує на багатфакторну модель. Закрп – це не просто загальний промотор атеросклерозу, а багатогранна патологія, різноманітні компоненти

якої (натужування, запалення, дисбіоз) справляють диференційований вплив на різні частини серцево-судинної системи. Це означає, що стратифікація ризику та лікування мають враховувати специфічний серцево-судинний фенотип пацієнта. Для пацієнта із СН або ризиком венозної тромбоемболії лікування закрепу має бути найвищим пріоритетом [3–5].

Вплив закрепу на смертність. Метааналіз 2025 р. з включенням 13 досліджень за участю 3 710 453 пацієнтів демонструє значущу асоціацію між закрепом та смертністю від усіх причин у загальній популяції (ВР 1,10). Цей ризик є суттєво вищим у пацієнтів із ХХН (ВР 1,40) та СН (ВР 1,85) [1]. Дослідження ветеранів США виявило на 12% вищу смертність від усіх причин [7]. Стосовно серцево-судинної смертності, то докази цього зв'язку є менш однозначними. В одному японському дослідженні повідомлено, що низька частота дефекації є значущим ризиком серцево-судинної смерті, тоді як у великому метааналізі не виявлено статистично значущої асоціації для серцево-судинної смертності в загальній популяції або у пацієнтів із ХХН. Ця розбіжність вимагає подальших досліджень для уточнення зв'язку [1, 2].

Патофізіологічні механізми. Епідеміологічні дані, що пов'язують закреп із ССЗ, підкріплюються низкою біологічно правдоподібних механізмів, які пояснюють, як локальна дисфункція кишечника трансформується в системну патологію, що уражає судини та серце. Негативний вплив закрепу на серцево-судинну систему є багатовекторним і включає гострі фізичні стресори, хронічні запальні шляхи, а також спільні генетичні та вегетативні схильності.

Найбільш очевидний зв'язок між закрепом і гострою ССП полягає в гемодинамічних ефектах натужування під час дефекації. Цей акт, відомий як маневр Вальсальви, викликає значне, хоча й тимчасове, підвищення артеріального та внутрішньогрудного тиску. У здорової людини ці коливання тиску зазвичай добре переносяться. Однак у пацієнтів із вже наявними ССЗ такий гострий гемодинамічний стрес може стати тригером для катастрофічних подій. Раптове підвищення тиску може спровокувати загострення застійної СН, виникнення аритмій, розвиток ГКС, розшарування аорти або відрив тромба, що призводить до інсульту. Цей механізм пояснює безпосередній ризик, пов'язаний з епізодами важкого закрепу, особливо в пацієнтів старшого віку та з обтяженим кардіологічним анамнезом [2, 3, 6].

Якщо натужування пояснює гострі ризики, то основним механізмом, що пов'язує хронічний закреп із хронічними ССЗ, є зміна кишкової мікробіоти – стан, відомий як дисбіоз. Уповільнення транзиту кишечника вмісту при закрепі створює сприятливі умови для росту певних видів бактерій та зміни метаболічного середовища в товстій кишці. Цей дисбіоз не є пасивним наслідком, а стає активним учасником патологічного процесу, індукуючи атеросклероз, підвищуючи артеріальний тиск і безпосередньо сприяючи ССП через складні метаболічні та запальні шляхи, які будуть детально розглянуті далі [2, 3, 6].

Закреп асоціюється зі станом хронічного, низькоінтенсивного системного запалення, про що свідчить підвищення рівня С-реактивного білка у крові. Це запалення

походить із кишечника. Прозапальні цитокіни, як-от фактор некрозу пухлин-альфа та інтерлейкін-6, які залучені до патогенезу порушень моторики кишечника, також є відомими чинниками пошкодження ендотелію й формування атеросклеротичних бляшок. Це створює прямий молекулярний міст між дисфункцією кишечника та атеросклерозом. Такий спільний запальний шлях є особливо актуальним для пояснення підвищеного ризику захворювань периферичних артерій у пацієнтів із закрепом [3, 5].

Зв'язок між закрепом і ССЗ також може пояснюватися спільними базовими факторами ризику, що виходять за рамки способу життя. До них належить дисрегуляція вегетативної нервової системи, яка контролює як моторику кишечника, так і серцевий ритм та артеріальний тиск. Ба більше, новітні дані вказують на спільну генетичну основу. Повногеномні асоціативні дослідження виявили, що закреп має до 27% спільних генетичних факторів ризику з окремими компонентами МАСЕ. Яскравим прикладом є ген *SCN5A*, що кодує натрієвий канал (Nav1.5), який відіграє ключову роль у генерації ритму як у серці, так і в шлунково-кишковому тракті. Втрата функції цього гена через мутації асоціюється одночасно із серцевими аритміями та синдромом подразненого кишечника з переважанням закрепу. Наявність спільної генетичної архітектури, як у випадку із *SCN5A*, фундаментально змінює наше розуміння взаємозв'язку між закрепом та ССЗ. Це переводить його зі звичайної асоціації в площину потенційного плейотропного синдрому, де один генетичний дефект може проявлятися одночасно і в кишечнику, і в серці. Обсерваційні дослідження показують кореляцію, а механістичні дослідження пропонують шляхи, де закреп викликає ССЗ. Однак генетичні дані вводять третю можливість: спільну першопричину. Ген *SCN5A* є класичним прикладом плейотропії, коли один ген впливає на кілька, на перший погляд, не пов'язаних фенотипових ознак. Це означає, що для певної підгрупи пацієнтів закреп є не просто фактором ризику їхнього серцевого захворювання, а паралельним проявом тієї самої основної генетичної проблеми. Це має глибокі клінічні наслідки. Кардіолог, який оглядає молодого пацієнта з аритмією та історією важкого закрепу, повинен розглянути можливість генетичного тестування на каналопатії, пов'язані з *SCN5A*. Такий підхід перетворює шлунково-кишковий анамнез пацієнта з другорядного занепокоєння на первинну діагностичну підказку, що потенційно може призвести до єдиного діагнозу, який пояснює обидва набори симптомів. Це відкриває шлях до майбутнього «кишково-серцевої» клінічної генетики.

Саме через кишковий мікробіом хронічний закреп реалізує свій довгостроковий негативний вплив. Стан дисбіозу, або порушення балансу мікробної спільноти, стійко асоціюється з такими патологіями, як атеросклероз, АГ та СН. Цей стан часто характеризується зміною співвідношення двох домінуючих типів бактерій (*Firmicutes* та *Bacteroidetes*) і загальним зниженням мікробного різноманіття. Наприклад, у пацієнтів з АГ спостерігається нижче мікробне різноманіття та зменшена кількість корисних бактерій, що виробляють коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК). Крім того, в

атеросклеротичних бляшках було виявлено бактеріальну дезоксирибонуклеїнову кислоту, що вказує на можливість безпосередню участь мікробів або їхніх компонентів у формуванні бляшок [4, 8, 10].

Метаболічний шлях триметиламін-N-оксиду (ТМАО) є наріжним каменем осі «кишечник – серце». Певні кишкові мікроби (переважно з типу *Firmicutes*) метаболізують дієтичні попередники, як-от холін та L-карнітин (яких багато в червоному м'ясі, яйцях), утворюючи газ триметиламін (ТМА). Потім фермент печінки хазяїна ФМОЗ перетворює ТМА на проатерогенну молекулу ТМАО [14, 15].

Високі циркулювальні рівні ТМАО сприяють розвитку атеросклерозу через кілька механізмів:

- 1) ТМАО підвищує експресію макрофагальних рецепторів-сміттярів (SR-A, CD36), що призводить до посиленого поглинання холестерину та утворення навантажених ліпідами пінистих клітин – ключового елемента атеросклеротичних бляшок [12];
- 2) ТМАО погіршує здатність організму виводити холестерин зі стінок судин, що сприяє його накопиченню;
- 3) ТМАО підвищує реактивність тромбоцитів, збільшуючи ризик тромбозу, що є кінцевою причиною більшості інфарктів та інсультів [17, 18];
- 4) ТМАО зумовлює судинне запалення й ендотеліальну дисфункцію, роблячи судини більш «липкими» та схильними до розвитку атеросклеротичних бляшок [15].

На противагу ТМАО, КЛЖК (бутират, пропіонат, ацетат) є корисними метаболітами, що утворюються, коли кишкові бактерії (наприклад, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*) ферментують харчові волокна. Їхні захисні ефекти багатогранні [19, 20]. КЛЖК можуть знижувати артеріальний тиск, діючи на рецептори в судинах і нирках, а також через шляхи комунікації «кишечник – мозок» [10, 19]. Вони зміцнюють кишковий бар'єр та модулюють імунну систему, зменшуючи системне запалення. Бутират є основним джерелом енергії для клітин товстої кишки (колоноцитів), підтримуючи цілісність кишечника [10, 20].

Дисбіоз, особливо зменшення кількості корисних бактерій, таких як *Bifidobacterium*, може порушити цілісність стінки кишечника, що призводить до підвищеної проникності, або так званого «дірявого» кишечника. Це дає змогу бактеріальним компонентам, зокрема ліпополісахаридам (ЛПС) із зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій, проникати з кишечника в кровотік. Циркулювальні ЛПС (стан, що називається метаболічною ендотоксемією) запускають потужну запальну відповідь по всьому організму, що безпосередньо сприяє ендотеліальній дисфункції, інсулінорезистентності та прогресуванню атеросклерозу [10, 12].

Серцево-судинний ризик, пов'язаний із мікробіомом, визначається метаболічним виходом усєї мікробної спільноти у відповідь на дієту. Це фундаментально змінює підхід до терапевтичних стратегій – від простих пробіотиків до складнішого «метаболічного перепрограмування» кишечника. Ключовими є метаболіти – ТМАО, КЛЖК, ЛПС – які є біологічно активними мо-

лекулами, що впливають на серцево-судинну систему хазяїна. Утворення цих метаболітів є результатом взаємодії мікробного механізму і дієтичного субстрату. Наприклад, для генерації високих рівнів ТМАО потрібні як бактерії, що виробляють ТМА, так і дотримання дієти, багатой на холін. Для виробництва корисних КЛЖК необхідними є бактерії, що ферментують клітковину, і дієта з високим умістом клітковини. Отже, додавання пробіотика з *Bifidobacterium* (виробник КЛЖК) людині, яка дотримується дієти з низьким умістом клітковини та високим умістом червоного м'яса, може давати мінімальний ефект, оскільки бактеріям бракуватиме необхідного субстрату для роботи. І навпаки, дієта з високим умістом клітковини буде менш ефективною за відсутності необхідних ферментувальних мікробів. Це пояснює, чому загальні пребіотичні/пробіотичні втручання мали неоднозначні результати в дослідженнях ССЗ. Майбутнє полягає в «синбіотичних» підходах, які забезпечують правильні мікроби та правильний субстрат для них, потенційно керуючись метаболічним профілюванням, щоб визначити, що насправді виробляє кишечник пацієнта [4, 10, 13].

Лактулоза як терапевтичний модулятор осі «кишечник – серце». На тлі зростаючого розуміння зв'язку між закрепом, мікробіомом і серцево-судинним ризиком, виникає потреба в терапевтичних стратегіях, що впливають на ключові ланки цього патологічного ланцюга. Лактулоза – давно відомий засіб, що заслуговує на критичну переоцінку не просто як ліки проти симптому закрепу, а як потенційний багатомодальний терапевтичний агент, що націлений на фундаментальні патофізіологічні механізми [32].

Лактулоза – це синтетичний, неабсорбований дисахарид. Її основне клінічне застосування – як осмотичний проносний засіб для лікування закрепу та засіб для зниження рівня аміаку в разі печінкової енцефалопатії. Однак її ключова властивість – нездатність перетравлюватися в тонкій кишці – дозволяє їй досягати товстої кишки в незмінененому вигляді, де вона стає ідеальним пребіотичним субстратом для мікробної ферментації. Ця подвійна дія лежить в основі її потенційних кардіопротекторних властивостей [20–22].

Діючи як пребіотик, лактулоза стимулює ріст і активність корисних бактерій, що призводить до сприятливих змін у кишковому середовищі. Численні доклінічні та клінічні дослідження показують, що навіть у низьких дозах лактулоза сприяє зростанню корисних бактерій, зокрема видів *Bifidobacterium* та *Lactobacillus* [20, 22]. Ферментація лактулози цими корисними бактеріями зумовлює значне збільшення виробництва захисних КЛЖК, переважно ацетату. Хоча лактобацили не виробляють бутират безпосередньо, утворені ними ацетат і лактат можуть використовуватися іншими бактеріями в процесі перехресного живлення для синтезу бутирату [20]. Виробництво КЛЖК знижує рН у товстій кишці, створюючи середовище, несприятливе для багатьох патогенних бактерій (наприклад, деяких видів *Clostridium*), і посилює колонізаційну резистентність – здатність нормальної мікрофлори протистояти заселенню патогенами [20]. Сприяючи росту корисних бактерій та зміцнюючи кишковий бар'єр,

лактоза може зменшити проникність кишечника і, як наслідок, знизити рівень циркулювальних ендотоксинів, як-от ЛПС [21].

Хоча дослідження лактулози спеціально для профілактики ССЗ перебувають на ранніх стадіях, наявні дані є багатообіцяючими. Попереднє ретроспективне дослідження 165 пацієнтів після гострого інфаркту міокарда виявило, що застосування лактулози було незалежно пов'язане зі значно нижчим ризиком МАСЕ під час госпіталізації (скориговане ВШ 0,40, 95% довірчий інтервал [0,16–0,95]). Це найпряміший, хоча й попередній, клінічний доказ [24].

У моделі фототромботичного інсульту на мишах додавання лактулози значно покращило функціональні результати, зменшило об'єм ураження, відновило цілісність кишкового бар'єра та пригнітило запальні реакції як у мозку, так і в кишечнику [21].

Дослідження показало, що 4-тижневе застосування лактулози значно знижувало артеріальний тиск у мишей, які перебували на дієті з високим вмістом солі. Цей ефект був пов'язаний зі зменшенням запалення та збільшенням кількості *Bifidobacterium* [21].

Описано випадок успішного застосування лактулози для лікування гіперамоніємічної енцефалопатії, яка виникла внаслідок тяжкої СН, що вказує на її роль у пом'якшенні метаболічних ускладнень при прогресуючих захворюваннях серця [24].

Кардіопротекторний ефект лактулози, ймовірно, є результатом не одного механізму, а комбінації кількох сприятливих впливів. Лактулоза, як ефективний засіб проти закреп, усуває гострий гемодинамічний стресор у вигляді маневру Вальсальви. Діючи як пребіотик, вона зміщує метаболічний вихід кишечника від виробництва шкідливих метаболітів (таких як ТМАО та ЛПС, витісняючи шкідливі бактерії) до виробництва корисних КЛЖК. Згідно з новою гіпотезою, ферментація лактулози призводить до утворення значної кількості молекулярного водню. Водень є селективним антиоксидантом, здатним нейтралізувати найбільш цитотоксичні активні форми кисню (гідроксильні радикали), які відіграють центральну роль в ішемічно-реперфузійному пошкодженні, що лежить в основі інсульту та інфаркту міокарда. Це позиціонує лактулозу як потенційні «проліки», а саме – ендогенний антиоксидант [27].

Лактулоза може бути унікально потужним терапевтичним інструментом для осі «кишечник – серце», оскільки вона одночасно впливає як на гострі механічні (натужування), так і на хронічні метаболічні (дисбіоз) чинники серцево-судинного ризику, пов'язані із закрепом. Більшість втручань спрямовані на певний аспект. Наприклад, інший тип проносного (стимулювальний) може розв'язати проблему натужування, але не вплине на основний дисбіоз. Пробиотик може допомогти при дисбіозі, але є недостатньо потужним для усунення важкого механічного закреп. Лактулоза поєднує властивості осмотичного проносного й потужного пребіотика, що забезпечує її одночасний вплив на обидва напрямки. Вона усуває фізичну обструкцію та натужування, водночас фундаментально переформатує мікробну екосистему, роблячи її менш запаль-

ною й метаболічно сприятливішою. Додатковий, новий механізм виробництва водню забезпечує третю, пряму антиоксидантну перевагу на місці ішемічного пошкодження. Отже, лактулоза не просто проносний засіб, який випадково є пребіотиком. Її клінічна корисність у цьому контексті зумовлена синергією цих дій. Це одна молекула, що забезпечує багатовекторну атаку на патологію осі «кишечник – серце». Це переконливо обґрунтовує пріоритетність лактулози над іншими проносними засобами в пацієнтів із ССЗ із закрепом і створює вагомі підстави для розробки великомасштабних рандомізованих контрольованих досліджень для перевірки її ефективності у вторинній профілактиці [20, 27].

Синтез наявних доказів дає змогу сформулювати практичні клінічні рекомендації та визначити перспективні напрямки для майбутніх досліджень. Це вимагає зміни парадигми в підході клініцистів до закреп у пацієнтів із серцево-судинним ризиком та окреслює критичні наступні кроки для валідації терапевтичного потенціалу кишково-орієнтованих втручань, таких як застосування лактулози.

Лікарі, особливо кардіологи й лікарі загальної практики, повинні активно виявляти та документувати хронічний закреп як модифікований серцево-судинний фактор ризику, нарівні з курінням або дисліпідемією. Звичайне оцінювання частоти та характеру випорожнень має стати рутинною частиною збору анамнезу в пацієнтів кардіологічного профілю [2].

Пацієнтів із ССЗ або з високим ризиком їх розвитку слід інформувати про системні наслідки здоров'я кишечника й важливість дієти (багатої на клітковину), адекватної гідратації та фізичної активності для підтримки регулярної функції кишечника [3, 5]. У пацієнтів із встановленими ССЗ, які потребують проносного засобу, лактулозу потрібно розглядати як препарат вибору через її потенційні плейотропні переваги для мікробіому та метаболічного здоров'я, очікуючи на результати подальших клінічних досліджень.

Важливо визнати, що поточні клінічні докази є попередніми й ретроспективними. Крім того, дослідження з використанням менделівської рандомізації не підтвердило причинно-наслідкового зв'язку між генетично передбаченим закрепом та більшістю ССЗ (за можливим винятком фібриляції передсердь). Це засвідчує, що спільні фактори навколишнього середовища (наприклад, дієта) або зворотна причинність можуть відігравати значну роль, яку обсерваційні дослідження не здатні повністю врахувати. Це наголошує на складності проблеми та необхідності обережної інтерпретації даних [24, 28].

Веселітня гастроентерологічна організація (World Gastroenterology Organisation – WGO) опублікувала оновлені Глобальні каскадні рекомендації щодо діагностики та лікування хронічного закреп (2025), які відображають сучасний, ресурс-орієнтований підхід до терапії цього поширеного стану [39].

Ключова особливість – каскадний підхід, що передбачає адаптацію терапевтичної стратегії залежно від наявних ресурсів, від базових до спеціалізованих. Оскільки поширеність закрепів досить висока – закреп уражує кожен п'яту людину у світі – таке оновлення може

суттєво змінити підходи клініцистів до діагностики та лікування пацієнтів у різних закладах.

Згідно з WGO 2025, лікування хронічного закрепу здійснюється поступово і включає 3 етапи. Перший етап передбачає немедикаментозні заходи, а саме: корекцію харчування, адекватне споживання рідини, підвищення фізичної активності. Другий етап актуальний у разі недостатньої ефективності немедикаментозних заходів. При цьому WGO рекомендує застосування осмотичних проносних засобів як препаратів першої лінії фармакотерапії. Серед них лактулоза зазначена як доступний і доказово ефективний варіант, включений до каскадної моделі терапії. Третій етап – стимулювальні проносні засоби: препарати цієї групи (бісакодил, натрію пікосульфат) WGO розглядає винятково як опцію для короточасного застосування – так звану rescue therapy – у випадках недостатньої ефективності попередніх етапів [39].

Ці оновлення наголошують на важливості індивідуалізованого та поетапного підходу до лікування закрепу, а також підтверджують роль лактулози як значущого терапевтичного інструмента з доведеним профілем ефективності й безпеки. Лактулоза залишається ключовим осмотичним проносним засобом у базовому каскаді терапії закрепу, а її застосування обґрунтоване як засіб першої лінії фармакотерапії після неефективності немедикаментозних заходів [39].

Кінцевою метою науковців і клініцистів у вивченні проблеми закрепу в пацієнтів із ССЗ є перехід до майбутнього персоналізованої медицини. У ній оцінювання серцево-судинного ризику пацієнта включатиме аналіз його кишкового мікробіому та метаболізму, а для оптимізації осі «кишечник – серце» та покращення довготривалих результатів призначатимуть індивідуально підібрану дієтичну та пребіотичну/синбіотичну терапію.

Відомості про авторів

Бондаренко Ольга Олександрівна – ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»; тел.: (050) 733-66-62. *E-mail: olha.tyshchenko@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-2266-5743

Максимець Тетяна Андріївна – ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»; тел.: (097) 747-16-13. *E-mail: maksymets.t@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-2659-1083

Information about the authors

Bondarenko Olga O. – SNPE “Danylo Halytsky Lviv National Medical University”; tel.: (050) 733-66-62. *E-mail: olha.tyshchenko@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-2266-5743

Maksymets Tetiana A. – SNPE “Danylo Halytsky Lviv National Medical University”; tel.: (097) 747-16-13. *E-mail: maksymets.t@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-2659-1083

ПОСИЛАННЯ

- Liu B, Wu X, Wang Y, Hu X. Association between constipation and risk of cardiovascular or all-cause mortality: A meta-analysis. *Ann Med.* 2025;57(1):2561803. doi: 10.1080/07853890.2025.2561803.
- Ishiyama Y, Hoshide S, Mizuno H, Kario K. Constipation-induced pressor effects as triggers for cardiovascular events. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2019;21(3):421-5. doi: 10.1111/jch.13489.
- Hassan M, Oladinni D, Singh G, Saleem R, Gopu A, Ghei K, et al. Exploring the link between constipation and cardiovascular risk: Evidence and mechanisms. *Open J Gastroenterol.* 2025;15(9):535-58. doi: 10.4236/ojgas.2025.159049.
- Tang WHW, Kitai T, Hazen SL. Gut microbiota in cardiovascular health and disease. *Circulation Research.* 2017;120(7):1183-96. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309715.
- Zheng T, Camargo Tavares L, D'Amato M, Marques FZ. Constipation is associated with an increased risk of major adverse cardiac events in a UK population. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2024;327(4):956-64. doi: 10.1152/ajpheart.00519.2024.
- Sundboll J, Szépligeti SK, Adelborg K, Szentkúti P, Gregersen H, Sørensen HT. Constipation and risk of cardiovascular diseases: A Danish population-based matched cohort study. *BMJ Open.* 2020;10(9):e037080. doi: 10.1136/bmjopen-2020-037080.
- Sumida K, Molnar MZ, Potukuchi PK, Thomas F, Lu JL, Yamagata K, et al. Constipation and risk of death and cardiovascular events. *Atherosclerosis.* 2019;281:114-20. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.021.
- Liu W, Wang L, Ou J, Peng D, Zhang Y, Chen W, et al. Gut Microbiota Metabolites and Chronic Diseases: Interactions, Mechanisms, and Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci.* 2025;26(8):3752. doi: 10.3390/ijms26083752.
- Ma J, Li H. The Role of gut microbiota in atherosclerosis and hypertension. *Front Pharmacol.* 2018;9:1082. doi: 10.3389/fphar.2018.01082.
- Yang L, Yang J, Zhang T, Xie X, Wu Q. Gut microbiota: a novel strategy affecting atherosclerosis. *Microbiol Spectr.* 2025;13(8):e0048224. doi: 10.1128/specrum.00482-24.
- Verhaar BJH, Prodan A, Nieuw-dorp M, Muller M. Gut microbiota in hypertension and atherosclerosis: A review. *Nutrients.* 2020;12(10):2982. doi: 10.3390/nu12102982.
- Almeida C, Barata P, Fernandes R. The influence of gut microbiota in cardiovascular diseases—a brief review. *Porto Biomed J.* 2021;6(1):e106. doi: 10.1097/pbj.000000000000106.
- Witkowski M, Weeks TL, Hazen SL. Gut microbiota and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2020;127(4):553-570. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316242.
- Zhang S, Li J, Yi Z, Wu Y, Yang J, Chen D, et al. The gut microbiota (microbiome) in cardiovascular disease and its modulators. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:903570. doi: 10.3389/fcimb.2022.903570.
- Shyshkan-Shyshova KO, Zynych OV. Product of metabolic activity of intestinal microbium trimethylamine-N-oxide (TMAO) – biomarker of progression of atherosclerosis-copy in the heart of the heart. *Int J Endocrinol (Ukraine).* 2022;18(4):231-8. doi: 10.22141/2224-0721.18.4.2022.1177.
- Al Samarraie A, Pichette M, Rousseau G. Role of the Gut Microbiome in the Development of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci.* 2023;24(6):5420. doi: 10.3390/ijms24065420.
- Trøseid M, Andersen GØ, Røseveld TO, Svoldal A. Intestinal microbiota in cardiovascular health and disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(15):1808-21. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.024.
- Xu S, Yang K, Hong P, Liu D, Ma Y, Zhang Y, et al. Role of gut microbiota and their metabolites on atherosclerosis, hypertension and human blood platelet function: A review. *Nutrients.* 2021;13(1):144. doi: 10.3390/nu13010144.
- Mirzahassemi HK, Mirzazadeh S, Khosravi-Darani K, Hosseini M, Vahidi-Yeganeh F, Razi T. Factors affecting gut microbiota and its relationship with cardiovascular diseases: a narrative review. *J Med Bacteriol.* 2024;13(3-4):1-14. doi: 10.5812/jmb-159140.
- Karakan T, Tuohy KM, Janssen-van Solingen G. Low-dose lactulose as a prebiotic for improved gut health and enhanced mineral absorption. *Front Nutr.* 2021;8:672925. doi: 10.3389/fnut.2021.672925.
- Wang F, He H, Gu S, Zhou M, Wu S, Li X, et al. Lactulose improves neurological outcomes by repressing harmful bacteria and regulating inflammatory reactions in mice after stroke. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:644448. doi: 10.3389/fcimb.2021.644448.
- Gridnev OM. Clinical efficacy of lactulose. *Rational Pharmacother.* 2012;3(24):56-62.

23. Ma C, Han M, Li Y, Pang M, Yang Z, Liu Z, et al. Lactulose modulates the structure of gut microbiota and alleviates colitis-associated tumorigenesis. *Nutrients*. 2022;14(3):649. doi: 10.3390/nu14030649.
24. Strilchuk L. The use of lactulose in the treatment of hepatic encephalopathy: Reduction of ammonia content, laxative effect, correction of dysbiosis. *Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2018;47(1):60.
25. Chen L, Wang F, Ishigami T. Efficacy of lactulose supplementation as a preventive measure for cardiovascular events post myocardial infarction: a preliminary retrospective study. *Research Square* [Preprint]. 2023. doi: 10.21203/rs.3.rs-3195623/v1.
26. Kawaguchi T, Takabatake H, Kushihata T, Kariyasu M, Ota S, Miyamoto M, et al. The efficacy of lactulose for the treatment of hyperammonemic encephalopathy due to severe heart failure. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(2):70. doi: 10.3390/diagnostics10020070.
27. Chen X, Zhai X, Kang Z, Sun X. Lactulose: an effective preventive and therapeutic option for ischemic stroke by production of hydrogen. *Med Gas Res*. 2012;2:3. doi: 10.1186/2045-9912-2-3.
28. Geng X, Geng T, Song J, Tian Y, Liu Y, Zhang Y, et al. Constipation and cardiovascular disease: A two-sample Mendelian randomization analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2023;9:1080982. doi: 10.3389/fcvm.2023.1080982.
29. ClinicalTrials.gov. Effects of lactulose on gut microbiota and metabolism in diabetic constipated patients [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2025. Identifier NCT07065942. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07065942>.
30. Oniszczuk A, Oniszczuk T, Gancarz M, Szymańska J. Role of gut microbiota, probiotics and prebiotics in the cardiovascular diseases. *Molecules*. 2021;26(4):1172. doi: 10.3390/molecules26041172.
31. So D, Whelan K, Rossi M, Morrison M, Holtmann G, Kelly JT, et al. Dietary fiber intervention on gut microbiota composition in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2018;107(6):965-983. doi: 10.1093/ajcn/nqy041.
32. Pranami D, Sharma R, Pathak H. Lactulose: a prebiotic, laxative and detoxifying agent. *Drugs Ther Perspect*. 2017;33:228-33. doi: 10.1007/s40267-017-0384-z.
33. Judkins CP, Wang Y, Jelincic M, Bobik A, Vinh A, Sobey CG, et al. Association of constipation with increased risk of hypertension and cardiovascular events in elderly Australian patients. *Sci Rep*. 2023;13(1):10943. doi: 10.1038/s41598-023-38068-y.
34. Du W, Yang S, Zhou H, Wu Y, Cai Y, Meng H, et al. The association between constipation and stroke based on the NHANES and Mendelian randomization study. *Front Neurosci*. 2023;17:1276032. doi: 10.3389/fnins.2023.1276032.
35. Marques FZ, Mackay CR, Kaye DM. Beyond gut feelings: how the gut microbiota regulates blood pressure. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(1):20-32. doi: 10.1038/nrcardio.2017.120.
36. Namiuchi S, Tanita A, Sunamura S, Onodera K, Ogata T, Noda K, et al. Effect of constipation on readmission for heart failure in patients with acute heart failure. *ESC Heart Fail*. 2024;11(2):819-25. doi: 10.1002/ehf2.14650.
37. Salmoirago-Blotcher E, Crawford S, Jackson E, Ockene J, Ockene I. Constipation and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women. *Am J Med*. 2011;124(8):714-23. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.03.026.
38. World Heart Report 2023: Confronting the World's number one killer [Internet]. WHF; 2023. 52 p. Available from: <https://www.knowledge-action-portal.com/en/content/world-heart-report-2023-confronting-worlds-number-one-killer>.
39. World Gastroenterology Organisation. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: A global cascade approach to diagnosis and management of chronic constipation [Internet]. WGO; 2025. Available from: <https://www.world-gastroenterology.org/guidelines/constipation/constipation-english>.

Стаття надійшла до редакції 22.12.2025. – Дата першого рішення 25.12.2025. – Стаття подана до друку 29.01.2026

EDITORIAL PROCESS

The authors are responsible for the scientific content of the manuscript. The Journal reserves the right to request any materials on the basis of which the article was prepared.

The Journal applies the following criteria for the selection of manuscripts:

- Novelty of submitted materials
- Clinical relevance
- Substantiation of conclusions

The Editor-in-Chief evaluates the manuscripts' scientific significance and determines the time frame for their publication.

Manuscripts are reviewed over several days to assess the applicability and significance of the scientific material, clarity of presentation, and relevance to the Journal's audience. Authors are notified of the manuscript's receipt by email. In case a revision is necessary, the author is requested to edit the manuscript.

All manuscripts are treated as confidential documents and editors do not disclose information to third parties.

All manuscripts are subject to review. The final decision on acceptance or rejection of the article is made by the Editor-in-Chief or other editors approved by the Editor-in-Chief. The Editorial Board informs the author about the decision made.

The version of the manuscript revised by the authors and approved by the reviewers is considered final. It is signed by the reviewers and the authors for printing, after which no changes in the text, figures or tables are allowed.

The process of reviewing a manuscript from receipt to decision on publication may take up to 3 months.

A Digital Objective Identifier (DOI) needs to be attached to the manuscript accepted for publication. The editorial office performs all digital processing of materials (conversion to PDF, XML, etc.).

REVIEW PROCESS

All articles submitted to the Journal are subject to compulsory peer review, which is performed according to the double-blind principle, where the identities of reviewers and authors are not disclosed (double-blind peer review).

Authors may propose independent reviewers to evaluate their manuscript, as well as request to exclude no more than two scientists or academic institutions from the list of reviewers. The Editorial Board welcomes such requests, but leaves the decision to itself. Manuscripts are sent for reviewing to at least two external experts in the relevant field.

Reviewers, the editor and the Editorial Board are guided by the principles of confidentiality. Reviewers do not reveal their identity to authors or other colleagues during the reviewing process. The Journal does not approve of authors' attempts to identify or influence reviewers.

Reviewers should maintain a positive and unbiased but critical attitude toward the evaluation of manuscripts. Incorrect and offensive remarks are not allowed. If possible, a negative report should explain the shortcomings of their manuscript to the authors, so that they can understand the reasons for the decision to revise or to refuse publication.

If the result of reviewing is positive, the manuscript is sent to the editorial board for further processing and publication. If it is necessary to revise the manuscript, a review is sent to the author together with all the reviewers' comments and suggestions. The revised version of the manuscript is sent for a second review. In the case of a negative result of reviewing, a review with an explanation of the reasons for refusal is sent to the author. The manuscript is not returned to the author.

Нейротоксини – новий вид зброї (Огляд літератури)

О. В. Селюк

Українська військово-медична академія, м. Київ

Повномасштабна війна в Україні триває п'ятий рік. Завдана довіклію шкода зберігатиметься ще багато років: знадобляться десятиліття, щоб зупинити негативні кліматичні зміни, деградацію ґрунтів і втрату біорізноманіття, а також значні зусилля для відновлення екосистем, які зазнали надзвичайно потужного навантаження.

Мета дослідження: на основі аналізу літературних джерел встановити основні нейротоксичні речовини, які виділяються під час бойових дій, механізми їх впливу та синдроми уражень нервової системи.

Неврологічні розлади є найпоширенішою причиною інвалідності/смерті, а їх зростання пов'язане із забрудненням повітря твердими частинками (particulate matter), які провокують розвиток нейропатології. У разі руйнування будівель відбувається їх загорання з виділенням складних летких речовин, які уражують нервову систему. При цьому утворюються такі види нейротоксинів: 1) хлоровані органічні сполуки (наприклад, хлороводень), який викликає подразнення слизових оболонок та впливає на нервову систему; 2) діоксини й фурани, що мають здатність накопичуватися в організмі, володіють нейротоксичним і канцерогенним потенціалом; 3) бромовані сповільнювачі горіння, основна дія яких пов'язана з порушеннями когнітивних функцій. Нейротоксичними властивостями володіють: важкі метали – ртуть, кадмій, мідь та її солі; продукти згорання палива та вибухових речовин – оксиди азоту, які швидко спричинюють подразнення нервової системи, а за тривалого впливу – погіршення когнітивних функцій; чадний газ, що блокує доставку кисню до мозку; поліциклічні ароматичні вуглеводи, які мають канцерогенну та нейротоксичну активність; ціанідні сполуки, що можуть утворюватися при горінні азотовмісних матеріалів, чинять гостру нейротоксичну дію.

Висновки. Токсини сучасних боєприпасів – це повільна хімічна зброя, яка діє довго після вибуху, призводить до енцефалопатії, нейропатії. Їх джерелами є: складні леткі речовини, складні токсини, важкі метали, продукти згорання палива. Встановленими токсинами у вибухових пристроях є: гептил, гексоген/октоген, тринітролуол, чадний газ, бензол, толуол, формальдегід, свинець та інші важкі метали. Вони викликають різноманітні ураження нервової системи, судомний синдром, гостру гіпоксію мозку, полінейропатію, характеризуються відстроченими клінічними проявами.

Ключові слова: війна, нейротоксини, забруднення навколишнього середовища, полінейропатія.

Neurotoxins – a new type of weapon (Literature review)

O. V. Seliuk

Full-scale war in Ukraine has been going on for five years. The damage caused to the environment will remain for many years to come: it will take decades to stop negative climate change, soil degradation and biodiversity loss, as well as significant efforts to restore ecosystems that have been subjected to extremely heavy pressure.

The objective: based on the analysis of literary sources, to identify the main neurotoxic substances released during combat operations, the mechanisms of their influence, and the syndromes of nervous system damage.

Neurological disorders are the most common cause of disability/death, and their increased rate is associated with air pollution by particulate matter, which affects the nervous system, provoking the development of neuropathology. When buildings are destroyed, they catch fire, releasing complex volatile substances, some of which affect the nervous system. The following types of neurotoxins are formed: 1) chlorinated organic compounds (e.g. hydrogen chloride), which cause irritation of the mucous membranes and affect the nervous system; 2) dioxins and furans, which have the ability to accumulate in the body, they have neurotoxic and carcinogenic potential; 3) brominated flame retardants, which cause cognitive impairment. Neurotoxic activity have: heavy metals – mercury, cadmium, copper, and its salts; combustion products of fuels and explosives – nitrogen oxides, which instantly cause irritation of the nervous system, and with prolonged exposure – disorders of cognitive functions; carbon monoxide, which blocks the delivery of oxygen to the brain; polycyclic aromatic hydrocarbons, which have carcinogenic and neurotoxic activity; cyanide compounds, which can be formed during the combustion of nitrogen-containing materials, have an acute neurotoxic effect.

Conclusions. Toxins of modern ammunition are slow chemical weapons that act long after the explosion, forming encephalopathy and neuropathy. Their sources are: complex volatiles, complex toxins, heavy metals, fuel combustion products. Toxins identified in explosive devices include: heptyl, hexogen/octogen, trinitrotoluene, carbon monoxide, benzene, toluene, formaldehyde, lead, and other heavy metals. They cause various lesions of the nervous system, convulsive syndrome, acute brain hypoxia, polyneuropathy, and have delayed clinical manifestations.

Keywords: war, neurotoxins, environmental pollution, polyneuropathy.

Повномасштабна війна в Україні триває п'ятий рік. Навіть якби вона магічним чином закінчилася сьогодні, то шкода, завдана довіклію, зберігатиметься ще багато років; знадобляться десятиліття, щоб зупинити негативні зміни клімату, деградацію ґрунтів і втрату біорізноманіття, а також значні зусилля для відновлення екосистеми, що зазнала такого сильного наван-

таження [1–3]. Крім того, вибухи та інтенсивний рух військової техніки призводять до вторинних викидів високотоксичних речовин у повітря (включно з органічними забруднювачами, поліциклічними ароматичними вуглеводнями, діоксином, чадним газом (СО), поліхлорованими біфенілами, деякі з яких є стійкими органічними забруднювачами) [4–7].

Мета дослідження: на основі аналізу літературних джерел встановити основні нейротоксичні речовини, які виділяються при бойових діях, механізми їх впливу та синдроми ураженні нервової системи.

Аналіз і узагальнення даних

У літературі на сьогодні існують численні результати вивчення токсичного впливу компонентів зброї на військовослужбовців [8–10]. Проте вони є особливою категорією суб'єктів, яка відрізняється від загального населення за різними факторами, включно з ефектом здорового воїна, а також точною оцінкою стану здоров'я до дії токсичних речовин.

У роботі M. Geretto et al. (2021) систематизовано та проаналізовано 139 літературних публікацій про вплив високонебезпечних речовин у високих дозах та їх наявність в організмі військових: сірчаного іприту, зарину й циклозарину, різноманітних гербіцидів і пестицидів, сльозогінного газу, продуктів спалювання нафти, відкритого горіння, парів рослинної олії, реактивного палива, речовин, які наявні на стрільбищі, електромагнітних полів [5]. Наголошено, що особливі проблеми виникають, коли військовослужбовці розгортаються в щільних міських оперативних локаціях. За цих обставин вони стикаються з додатковими професійними ризиками, як-от токсичними промисловими хімікатами, забрудненням води та повітря, пов'язаним із дорожнім рухом і промисловістю [11, 12]. Найбільше вивчено токсичний вплив вибухових сумішей на основі гексогену (Research Department Explosive / Royal Demolition Explosive – RDX), продуктів нітросполук, що містяться у стратегічних крилатих ракетах, при детонації яких відбувається великий викид оксидів азоту й чадного газу [13, 14].

Однак слід врахувати, що бойові дії ведуться наразі в центрі Європи, де дуже висока щільність населення та промислового виробництва. Використання звичайної зброї та пожежі, спричинені бойовими діями, призводять до високого рівня забруднювачів повітря у вигляді твердих частинок (particulate matter – PM), токсичних газів і важких металів [15]. До значного зростання їх кількості призводять також вибухи й руйнування будівель, риття тунелів і траншей. Добре відомий гострий вплив забруднення повітря на здоров'я [16–18]. У зоні бойових дій забруднення повітря, ймовірно, спричинить більшу кількість смертей, ніж бомби [19].

Показано, що інтенсивність військових дій в Україні корелювала зі збільшенням рівня PM (PM_{2.5} – діаметром 2,5 мкм) [11]. Різке збільшення забруднення PM_{2.5} унаслідок бомбардувань та пожеж у будівлях викликає додаткові проблеми зі здоров'ям. Крім того, найпоширенішими металевими забруднювачами, пов'язаними з війною, є мідь і залізо [20]. Розрахунки показали, що українські регіони сильно забруднені міддю та залізом, які, своєю чергою, стають біодоступними.

Неврологічні розлади є найпоширенішою причиною інвалідності/смерті, а їх зростання пов'язане із забрудненням повітря PM, які впливають на нервову систему, провокуючи розвиток нейропатології, як показано в епідеміологічних даних Комісії Lancet [21]. Повітряні PM можуть перетинати державні кордони, океани та континенти і таким чином розсіюються по

всьому світу, створюючи небезпеку для здоров'я людини не лише в Україні, а й за її межами. Запропоновано гіпотезу, згідно з якою нейротоксичний потенціал покиннутих вуглецевих димових наночастинок, пов'язаних із війною, може бути значно посилений сполуками міді та заліза в разі їх спільного вивільнення в навколишнє середовище під час бомбардувань і пожеж. Крім того, вони можуть утворювати наногібриди при взаємодії в навколишньому середовищі [22].

Ця гіпотеза ґрунтується на експериментальних даних щодо нейротоксичних властивостей димових PM з деревини та пластмас і їхньої здатності взаємодіяти з іншими забруднювачами [23].

Нагальними завданнями для медичної спільноти загалом є: аналіз молекулярної структури й мембранно-активних властивостей наногібридів, що складаються з вуглецевих димових наночастинок, міді та заліза; оцінювання їх потенційної нейротоксичності та розробка способів нейропротекції. Знання про здатність різних PM, отриманих унаслідок війни, утворювати екологічні наногібриди з міддю та залізом, забруднювачами, пов'язаними з війною, а також про їх спектроскопічні, флуоресцентні й мембранно-активні властивості можуть бути застосовані в моніторингу навколишнього середовища. Дані про потенційну нейротоксичність наногібридів, отриманих унаслідок війни, можуть бути використані для прогнозування неврологічних симптомів і розробки можливих шляхів нейропротекції [23].

Нещодавно отримані результати досліджень свідчать про те, що забруднення повітря, окрім спричинення респіраторних і серцево-судинних захворювань, може також негативно впливати на мозок та сприяти розвитку захворювань центральної нервової системи (ЦНС) [24]. Епідеміологічні дослідження та дослідження на тваринах продемонстрували, що вплив забруднення повітря може бути пов'язаний із численними негативними наслідками для ЦНС [25]. Окрім різноманітних поведінкових аномалій, найпомітнішими наслідками, спричиненими забрудненням повітря, є оксидативний стрес і нейрозапалення, що спостерігаються як у людей, так і у тварин, та підтверджуються дослідженнями *in vitro* [26]. Серед факторів, які можуть впливати на розвиток нейротоксичних реакцій, найважливішим є вік [27].

Дослідження на людях і тваринах показують, що забруднення повітря може спричинити нейротоксичність та сприяти появі неврологічних розладів, зокрема аутистичного спектра. Крім того, вплив забруднення повітря пов'язаний зі збільшенням експресії маркерів нейродегенеративних патологій, таких як альфа-синуклеїн або бета-амлоїд, і таким чином може зумовлювати етіопатогенез нейродегенеративних захворювань, зокрема хвороб Альцгеймера та Паркінсона [28].

Вплив забруднення повітря на здоров'я цивільного населення також недооцінюється, оскільки, особливо у випадку частинок PM_{2.5}, їхній вплив асоціюється з рецидивами захворювань, не обмежених серцево-легенною патологією, зокрема з порушенням функцій травної, опорно-рухової та сечостатевої систем, а також з онкологічними захворюваннями [29]. Для більш точного оцінювання загального ризику необхідно враховувати всі

джерела забруднення повітря та пов'язані з ними захворювання. Також потрібно враховувати психосоціальні модифікатори реакції на стрес. Дійсно, зв'язок між стресом та імунною дисфункцією спостерігався серед ветеранів війни в Перській затоці [30]. Люди, які страждають від посттравматичного стресу, переживають хронічне системне запалення та погано реагують на екологічні катастрофи, як-от вплив забруднювачів повітря [31].

Значну небезпеку несуть вибухові речовини, які не вибухнули та залишилися в ґрунті. Пізніше ці речовини розпилюються на поверхню, потрапляють у ґрунтові води, поверхневі води й рослини. Вони споживаються тваринами та людьми, завдаючи їм шкоди [32]. Як наслідок, зони бойових дій з інтенсивними конфліктами, військові навчальні полігони, зони стрільцьких видів спорту, місця виробництва/утилізації вибухових речовин і боєприпасів вважаються одними з основних джерел забруднення наземних екосистем [31].

Усі типи боєголовок несуть руйнування для інфраструктури, будинків, промислових об'єктів. При вибухах ракет та подальших пожежах у повітря і довкілля можуть потрапляти різні токсичні речовини. Частина з них діє саме як нейротоксини, тобто здатна уражати нервову систему. Їх основними джерелами є: складні леткі речовини, які виділяються при згоранні переважно пластику; важкі метали; продукти згорання палива; вивільнення складних токсинів у разі влучання в об'єкти хімічної промисловості тощо.

На сьогодні велика частина промислових та побутових об'єктів містить пластик і полімерні матеріали. Під час руйнування будівель, складів, техніки відбувається їх загорання (особливо полівінілхлориду, ізоляційних матеріалів, електроніки). Своєю чергою, неповне горіння полімерів супроводжується *виділенням складних летких речовин, частина з яких уражає нервову систему* [33]. При цьому утворюються такі види нейротоксинів: 1) хлоровані органічні сполуки (наприклад, хлороводень), який викликає подразнення слизових оболонок і впливає на нервову систему; 2) діоксини й фурані, що мають здатність накопичуватися в організмі, володіють нейротоксичним і канцерогенним потенціалом; 3) бромовані сповільнювачі горіння, що вивільняються з електроніки та меблів, основна дія яких пов'язана з порушеннями когнітивних функцій [34].

Наступним джерелом виділення нейротоксинів є *вивільнення важких металів із техніки, батарей, боєприпасів, будівельних матеріалів* [11]. У разі потрапляння ракети в промислові об'єкти, трансформаторні станції, склади техніки, житлові будинки, де багато електроніки, вивільняється велика кількість небезпечних нейротоксичних металів: ртуть (електричні прилади, лампи, вимірвачі); свинець (у фарбі, акумуляторах, кабелях, боєприпасах); кадмій (акумулятори, електроніка); мідь та її солі (токсичні при високих концентраціях). Потенційна небезпека цих металів пов'язана з тим, що вони не руйнуються, можуть потрапляти в повітря як аерозолі, осідати в ґрунті та воді, накопичуватися в організмі. Більшість має підтверджену нейротоксичність [13, 51].

Ще одним джерелом нейротоксинів є *продукти згорання палива та вибухових речовин*, адже вибухи супроводжуються дуже високим підвищенням температу-

ри й продукують широкий спектр хімічних сполук [14]: оксиди азоту (NO_x), які моментально викликають подразнення нервової системи, а за тривалого впливу – погіршення когнітивних функцій; чадний газ, що утворює з гемоглобіном стійку сполуку та блокує доставку кисню до мозку; поліциклічні ароматичні вуглеводні, які мають канцерогенну й нейротоксичну активність; ціанідні сполуки, що можуть утворюватися при горінні азотовмісних матеріалів, чинять гостру нейротоксичну дію [11].

В Україні добре розвинута хімічна промисловість. У разі *влучання ракети в підприємство, де є хімічні речовини*, до атмосфери можуть потрапити: органофосфатні пестициди, інсектициди, які справляють сильну нейротоксичну дію; розчинники (толуол, бензол, ксилол), які впливають на ЦНС; аміак, хлор, сірководень, що чинять непрямий нейротоксичний вплив через гіпоксію або метаболічні порушення. Високі концентрації аміаку викликають головний біль, запаморочення, нудоту, а за критичних рівнів (близько 1500 ppm) – судомні стани, непритомність і параліч дихального центру, що веде до смерті. Сірководень за низьких концентрацій викликає головний біль, загальну слабкість, а за високих – швидко призводить до паралічу нервової системи, зупинки дихання, коми та смерті, блокуючи клітинне дихання, як і ціаніди [2, 4]. Феноли, як токсичні речовини, уражають нервову систему, зумовлюючи симптоми від легкого збудження й запаморочення до пригнічення, апатії та навіть непритомності в разі тяжких отруєнь. Вони також спричиняють головний біль, загальну слабкість, порушують сон та реакцію на світло і звук, а хронічний вплив може призвести до серйозних неврологічних проблем [17].

Будь-які вибухи викликають утворення та підйом у повітря дрібнодисперсного пилу (PM_{2.5}, PM₁₀), що містить уламки бетону (кварцовий пил), мікрочастинки металів, сажу, токсичні залишки згорання. Ці речовини доведено впливають на органи дихання, спричинюючи інтерстиціальне ураження легень. Водночас дрібний пил здатний проникати у кровотік, викликати системне запалення, яке асоціюється з неврологічними розладами (порушення когнітивних функцій, ризик нейродегенеративних хвороб) [16].

Більшість отруйних речовин, які містяться в бойових ракетах, керованих авіаційних бомбах, шахедах, мають спільні механізми нейротоксичної дії у вигляді хронічного нейрозапалення. Під час отруєння або тривалих інфекцій клітини мікроглії активуються, переходять у M1-стан: тіла клітин округлюються, щупальці вкорочуються, і починається викид молекул запалення – цитокінів та вільних радикалів. Молекули запалення руйнують мітохондрії в нейронах, запускають каскад ще потужніших молекул запалення – NF- κ B (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), порушують роботу синапсів і «розмивають» пам'ять, настрої та мотивацію, спричинюють розвиток тривожних розладів, депресії, когнітивного спаду й загального старіння [36].

Інший спільний патогенетичний механізм ураження – це порушення мітохондріальної функції. Це стан, коли клітини не можуть ефективно виробляти енергію (аденозинтрифосфат) через генетичні дефекти мітохондрій або пошкодження, що призводить до мітохон-

дріальних захворювань із широким спектром симптомів, включно з м'язовою слабкістю, неврологічними розладами (епілепсія, деменція, хвороба Паркінсона), проблемами із зором/слухом, серцевими та нирковими захворюваннями, а також проблемами зі шлунково-кишковим трактом [37].

Порушення нейромедіаторного балансу, яке виникає при дії токсинів і сполук, клінічно проявляється когнітивними (пам'ять, увага, орієнтація) та психоемоційними розладами (тривожні розлади, депресія).

Провідне місце серед наслідків займає синдром когнітивного дефіциту (послаблення пам'яті, особливо оперативної; уваги; орієнтації; здатності до навчання в поєднанні з психастенічними станами). Когнітивні розлади є одними з найбільш ранніх ознак стресового впливу на ЦНС загалом і водночас такими, що суттєво позначаються на якості життя та соціальному функціонуванні людини. В умовах бойових дій украй важливим є проведення диференціальної діагностики етіологічних чинників і раннього виявлення токсичного впливу бойових хімічних сполук.

Когнітивні розлади різного ступеня вираженості, часто коморбідні, зокрема із синдромом тривоги, виникають у 40–50% випадків когнітивної дисфункції та нерідко поєднуються із супутніми астеничними станами, що характеризуються ослабленням оперативної пам'яті, уваги й концентрації та можуть справляти суттєвий вплив на десоціалізацію таких пацієнтів [24].

Порушення гематоенцефалічного бар'єра також може бути однією з патогенетичних ланок формування уражень ЦНС у разі дії токсинів та сполук. У літературі ці патофізіологічні зміни описані при вибухо-індукованій травмі головного мозку у воєнних конфліктах [38]. Встановлено, що одним із вагомих первинних ушкоджень, що лежить в основі вторинних змін при легкій вибухо-індукованій травмі головного мозку, є порушення не тільки власне нейронів, а й гематоенцефалічного бар'єра. В експерименті встановили достеменні ознаки порушення гематоенцефалічного бар'єра при застосуванні власного пристрою для відтворення вибухо-індукованої травми головного мозку, що є первинними пошкодженнями в результаті дії вибухової хвилі й лежать в основі запуску вторинних механізмів пошкодження, які зумовлюють процеси нейродегенерації.

Слід зазначити, що в боєприпасах переважно використовуються такі вибухові речовини, як 2,4,6-тринітротолуол (тринітротолуол – ТНТ), 1,3,5-тринітро-1,3,5-триазациклогексан (RDX) та їх суміші [11]. Потенційний вплив цих речовин на людину може призвести до негативних наслідків, включно з пошкодженням життєво важливих органів, як-от печінки та нирок, патологіями еритроцитів і подразненням епітеліальних тканин [9]. Попри небезпеку, у багатьох країнах, включно з Україною, не встановлено екологічних норм щодо цих вибухових речовин як забруднювачів.

Однією з найтоксичніших речовин, яка виділяється при вибуху, є *гексоген* (RDX, циклотриметилен тринітрамін, циклоніт). Це білий кристалічний порошок без запаху, його хімічна формула $C_3H_6N_6O_6$. Надходить в організм з інгаляційним пилом, перорально або через шкіру (обмежено).

Гексоген чинить безпосередній вплив на ЦНС, інгібує зв'язування гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) до рецепторів ГАМК-А, знижується гальмівна передача, виникає гіперзбудливість нейронів, клінічно проявляється судомами [39]. Крім того, гексоген впливає на мітохондрії, спричинює оксидативний стрес та утворення вільних радикалів. Токсичний вплив на серцево-судинну систему характеризується розвитком аритмії через дисбаланс іонів (Na^+ , Ca^{2+}), також впливає на кров із можливим підвищенням метгемоглобіну [39].

Клінічні прояви характеризуються розвитком судом, епілептичних нападів (часто резистентні до стандартної терапії), порушенням свідомості, делірієм або комою, нудотою, блюванням, боєм у животі – у разі гострого отруєння. При хронічній інтоксикації виникають астенія, втомлюваність, зниження когнітивних функцій, розлади настрою, рідше – полінейропатія [33, 39].

Виявлення гексогену та інших нітроамінів (High Melting Explosive – HMX) не є рутинним лабораторним тестом. Їх визначення можливе в спеціалізованих токсикологічних лабораторіях, що проводять дослідження для криміналістичних або військово-медичних цілей. Слід зазначити, що ці речовини та їхні метаболіти швидко виводяться з організму, тому аналіз буде інформативним лише в перші години або дні після впливу.

ТНТ являє собою жовті кристали з характерним запахом, стабільний, легко транспортується, «еталон» вибухової речовини, має температуру плавлення близько $80\text{ }^\circ\text{C}$, що є зручним для лиття в боєприпаси, має низьку розчинність у воді, але добру в органічних розчинниках. Хімічна формула $C_7H_5N_3O_6$. Основні шляхи надходження в організм: з інгаляційним пилом, при контакті зі шкірою та пероральний (через воду/грунт). Патофізіологічні механізми дії ТНТ полягають у першочерговому впливі на кров з утворенням метгемоглобіну, порушенням транспорту кисню, розвитком тканинної гіпоксії, яка призводить до когнітивного дефіциту, головного болю та непритомності [40]. Гепатотоксичність пов'язана з тим, що метаболіти ТНТ зв'язуються з білками та дезоксирибонуклеїновою кислотою (ДНК). Чинить вплив на нервову систему опосередковано через гіпоксію при метгемоглобінемії, викликає вторинний оксидативний стрес, унаслідок ураження периферичних нервів спостерігається сенсомоторна полінейропатія [35, 40].

У випадку гострої інтоксикації виникають подразнення слизових оболонок, жовте забарвлення шкіри, нудота, блювання, абдомінальний біль, розвивається метгемоглобінемія, що клінічно характеризується ціанозом, гіпоксією. Хронічна інтоксикація супроводжується розвитком гепатитів і цирозів через високу гепатотоксичність, анемію (апластичних, гемолітичних), полінейропатії, когнітивного спаду, шкірними проявами у вигляді дерматиту й екземи. Ця речовина має канцерогенний потенціал і віднесена до групи 2В Міжнародного агентства з дослідження раку (International Agency for Research on Cancer – IARC) як можливий канцероген.

Гентил (несиметричний диметилгідразин – НДМГ) – це безбарвна або злегка жовтувата, масляниста рідина з різким аміачним запахом, добре розчинна у воді, спиртах, органічних розчинниках. Хімічна формула $C_2H_8N_2$ ($HN-N(CH_3)_2$). Це високореактивний, сильний

відновник, самозаймистий при контакті з окисниками, є компонентом гіперголічного ракетного палива («Іскандер», «Калібр», «Х-22/Х-32»). Шлях його потрапляння в організм переважно інгаляційний, інколи пероральний (з водою/їжею), також легко проникає через шкіру. Ознаки гострої інтоксикації включають: подразнення слизових оболонок (очі, дихальні шляхи), нудота, блювання, абдомінальний біль, головний біль, запаморочення, порушення координації, судоми, непритомність, кома. Також спричиняє кардіотоксичні ефекти, зокрема аритмію та гіпотензію. У разі хронічної інтоксикації спостерігаються: гепатотоксичність (жировий гепатоз, гепатити, цироз), нефротоксичність, нейротоксичні прояви: астенія, когнітивний дефіцит, полінейропатія. Речовина має підозру на канцерогенність і віднесена до групи 2В за класифікацією IARC як можливий канцероген для людини [41].

Гептил чинить багатокомпонентний вплив на ЦНС: НДМГ є структурним аналогом ГАМК, здатним впливати на ферменти обміну нейромедіаторів, інгібує ГАМК-трансаміназу, внаслідок чого відбувається зниження рівня ГАМК. Це призводить до надмірної збудливості нейронів, що проявляється судомами.

Також гептил порушує мітохондріальне дихання (блокує комплекс I та II електронно-транспортного ланцюга), спричинює оксидативний стрес, утворення вільних радикалів. Унаслідок метаболізму в гепатоцитах утворюються активні радикали та метаболіти (метилгідразин), виникають гепатоцелюлярний некроз, жирова дистрофія [41]. Порушення окисно-відновних процесів у клітинах характеризується гіпоксією навіть за умови нормального парціального тиску кисню. Це нагадує дію ціанідів (блокада цитохром-оксидази), але механізм ширший – множинна блокада ферментів мітохондрій. У разі довготривалого впливу описаний мутагенний ефект (утворення ДНК-аддуктів). Досліди на тваринах показали підвищений ризик пухлин печінки й легень [41].

Октоген (НМХ) – це циклотетраміні з чотирма нітрогрупами (похідний RDX). Хімічна формула $C_4H_8N_8O_8$. Октоген являє собою безбарвний або білий кристал, без запаху, майже нерозчинний у воді, проте розчинний в органічних розчинниках. Використовується у військових боєприпасах високої потужності, детонаторах, ядерних боєзарядах. В організм людини надходить переважно інгаляційно, з пилом, інколи під час випадкового ковтання, рідше – через шкіру. Гостра інтоксикація характеризується судомами, генералізованими епілептичними нападами, сильним головним болем, нудотою, блюванням, запамороченням, порушенням координації. Інколи може викликати гострий гепатит. Для хронічної інтоксикації притаманні: астенія, зниження пам'яті, концентрації уваги, депресивні стани, розвиток сенсомоторних полінейропатій, печінкові та ниркові порушення.

Патофізіологічні механізми токсичного впливу на ЦНС полягають у тому, що октоген, подібно до RDX, блокує ГАМК-А-рецептор-комплекс, що призводить до зниження гальмівної нейротрансмісії та виникнення судом. Октоген спричинює гіперзбудливість кори й гіпокампу, що проявляється резистентними судомами. Також діє на мітохондрії, зумовлюючи порушен-

ня електрон-транспортного ланцюга. Унаслідок цього зростає оксидативний стрес, а вільні радикали викликають ушкодження нейронів і печінки. Метаболіти октогену утворюють зв'язки з макромолекулами, що призводить до ушкодження печінки та нирок [42].

Чадний газ – безбарвний, без запаху, легший за повітря, продукт неповного згорання органічних речовин. Проникає в організм інгаляційним шляхом. Характеризується у 250–300 разів більшою спорідненістю до гемоглобіну, ніж кисень, утворює стійку нерозчинну сполуку карбоксигемоглобін (carbon monoxide hemoglobin – COHb), унаслідок чого виникає тканинна гіпоксія навіть при нормальному pO_2 (partial pressure of oxygen – парціальний тиск кисню) [43, 44]. Додатково блокує мітохондріальну цитохром-оксидазу, що призводить до порушення клітинного дихання. Насичення крові киснем за допомогою звичайного пульсоксиметра може здаватися нормальним (оскільки він не розрізняє оксигемоглобін і карбоксигемоглобін), аналіз газів артеріальної крові покаже метаболічний ацидоз – ознаку гіпоксії тканин, що виникає через нестачу кисню. Гостре отруєння проявляється головним болем, запамороченням, непритомністю, судомами та може завершитися летально [45]. Для відстроченої дії характерний синдром відстрочених неврологічних розладів, що проявляється когнітивними дефіцитами, паркінсонізмом, афективними порушеннями [46–48]. Лабораторна діагностика отруєння чадним газом полягає у визначенні кількісного вмісту COHb у крові. Нормальний рівень у некурців менший за 1%, тоді як у курців може сягати 10%. У разі отруєння цей показник значно зростає.

Свинець (Pb) – це важкий метал, що входить до складу детонаторів, оболонок боєприпасів, та є джерелом ґрунтового й водного забруднення після вибухів. Свинець конкурентно заміщує кальцій у синапсах, порушує нейротрансмісію, інгібує ферменти гемопоезу (δ -АЛК-дегідратаза, ферохелатаза), внаслідок чого розвивається анемія [49]. Також проникає в організм з інгаляційним пилом, водою, через ґрунт, із харчовими продуктами. Тривале надходження в організм у дітей спричинює енцефалопатію, затримку розвитку, когнітивні розлади, а в дорослих – периферичну полінейропатію, астенію, депресію, зниження пам'яті, при хронічній інтоксикації можливий розвиток артеріальної гіпертензії, ниркової недостатності, підвищується ризик розвитку інсульту [50]. Лабораторна діагностика ґрунтується на визначенні концентрації Pb у цільній крові. Діагностичні критерії: > 5 мкг/дл (патологічно), > 45 мкг/дл (клінічно значуще). Додатково можна визначити рівень δ -амінолевулінової кислоти (δ -АЛК) у сечі, цинку-протопорфірину у еритроцитах [49, 52].

Отже, на відміну від прямого ураження уламками, яке ми діагностуємо одразу, наявна «повільна хімічна зброя» – токсичні продукти вибуху – вдихаються разом із повітрям під час і після обстрілу, накопичуються в ґрунті та воді, створюючи довготривалі джерела інтоксикації. Їх дія проявляється не тільки гостро, а й через тижні та місяці у вигляді когнітивного спаду, нейропатії, енцефалопатії.

Основні види отруйних речовин, їх механізми дії, клінічна картина представлені в таблиці.

Основні види отруйних речовин

Токсин/сполука	Джерело (ракет, дрони, вибухівка)	Механізм дії на ЦНС	Клінічні прояви
Чадний газ (CO)	Будь-яке горіння, детонація	Гіпоксія через утворення карбоксигемоглобіну	Головний біль, сплутаність, непритомність, кома
Оксиди азоту (NO, NO ₂)	Вибухові суміші, продукти горіння	Порушення тканинного дихання, оксидативний стрес	Запаморочення, когнітивні розлади, астенія
Синильна кислота (HCN)	Горіння азотних вибухових сумішей	Блокада цитохрому-оксидази → клітинна гіпоксія	Судоми, непритомність, смерть
Тринітротолуол (TNT)	Класичні снаряди, бомби	Кровотворна та нейротоксична дія	Полінейропатія, когнітивний дефіцит
Гексоген (RDX)	Сучасні снаряди, ракети	Інгібіція ГАМК → надмірна збудливість	Судоми, епілептичні напади
Тетрил, октоген	Вибухові речовини високої потужності	Порушення нейрональної передачі	Судоми, енцефалопатія
Гептил (НДМГ)	Ракетне паливо (старі радянські ракети, шахеди)	Мітохондріальна дисфункція, холінергічні розлади	Судоми, делірій, кома, когнітивний дефіцит
Нітратні окисники (N ₂ O ₄ , HNO ₃)	Ракетне паливо	Гіпоксія, ацидоз	Головний біль, астенія, когнітивні порушення
Свинець	Оболонки боєприпасів, пайка	Периферична нейропатія, порушення когніції	Атаксія, тремор, зниження інтелекту
Вольфрам	Сплави в боєприпасах	Нейротоксичність, потенційна канцерогенність	Слабкість, когнітивні порушення
Бензол, толуол, ксилол	Паливо шахедів, продукти горіння	Порушення нейрональної мембрани, мієлотоксичність	Енцефалопатія, полінейропатія, депресія

Примітки: ЦНС – центральна нервова система; НДМГ – несиметричний диметилгідразин; ГАМК – гамма-аміномасляна кислота.

З огляду на фізико-хімічні властивості, механізм дії та клінічні симптоми ураження токсинами й сполуками, що утворюються під час бойових дій, украй актуальною є розробка підходів до ранньої діагностики та медичної тактики стосовно таких хворих.

Важливим є термін направлення постраждалого на консультацію до лікаря-невролога. Так, негайної консультації (перші години – доба) потребує хворий із судомами (одноразовими чи повторними) після впливу диму/газів, коматозних станів, гострої непритомності, що не пояснюється тільки черепно-мозковою травмою. За наявності делірію, психомоторного збудження рекомендована додаткова консультація ще й психіатра.

Консультація в ранній період (1–30 днів після ураження) потрібна у випадку наявності симптомів Delayed Neurological Sequelae (відстрочених неврологічних наслідків) після отруєння монооксидом вуглецю (CO), як-от персистуючого головного болю, запаморочення, вестибулярних порушень, атаксії, а також когнітивних розладів – порушення пам'яті на поточні події, зниження уваги та концентрації.

Середньостроковий нагляд (1–6 міс.) показаний хворим з ознаками полінейропатії (парестезії, загальна слабкість, втрата чутливості) після контактів зі свинцем, вибуховими залишками; пацієнтам з астенично-депресивними симптомами, що не минають після стабілізації загального стану; а також при когнітивних спадах у військових і цивільних, які перебували в зоні обстрілів.

Довгострокового нагляду (6 міс. і більше) потребують пацієнти з прогресуючими когнітивними змінами (синдром, подібний до деменції), персистуючими сенсомоторними невропатіями, підозрою на посттоксичну енцефалопатію (навіть без первинних клінічних проявів у гострому періоді).

Слід дотримуватися короткого правила для лікарів: будь-який постражданий від вибуху/пожежі, в якого через 1–3 тиж. з'явилися когнітивні чи поведінкові симптоми, або розвинулися судоми/невропатія, потребує направлення до невролога.

Таким чином, можна сформулювати алгоритм діагностики токсичних уражень нервової системи від вибухів у період бойових дій. Потрібно враховувати, що діагноз є клінічним і вимагає комплексного підходу, що включає кілька етапів. На першому етапі проводять ретельний збір анамнезу: безпосередню близькість пацієнта до місця вибуху ракети чи дрона, характер вибуху (наявність диму, запах) та час появи симптомів. Здійснюють первинне оцінювання неврологічної симптоматики, визначають наявність гострих симптомів (судоми, порушення свідомості, енцефалопатія, зокрема після впливу гептилу), а також віддалених симптомів, що вказують на «відстрочений неврологічний синдром» (паркінсонізм, атаксія).

На другому етапі проводять токсикологічні дослідження. Цей метод є точним, але він має обмеження: аналіз метаболітів у крові, сечі або інших біологічних рідинах пацієнта дає змогу виявити метаболіти гексогену або інших компонентів вибухових речовин. Однак ці тести не є стандартними, і їх потрібно замовляти спеціально. На цьому етапі існують обмеження, пов'язані зі швидким метаболізмом речовин, тому аналіз ефективний лише в перші години або дні після впливу.

Третій етап передбачає інструментальні методи діагностики, які включають: магнітно-резонансну томографію головного мозку, що допомагає виявити зміни у структурі мозку, які є характерними для токсичних уражень (наприклад, зміни в базальних гангліях після отруєння чадним газом); електроенцефалографію, яка

виявляє зміни в електричній активності мозку, що є наслідком судом чи інших неврологічних порушень.

На четвертому етапі проводять диференціальну діагностику. Необхідно виключити інші можливі причини симптомів, як-от інфекційні захворювання, судинні порушення, травми чи інші неврологічні хвороби.

ВИСНОВКИ

1. Токсини сучасних боєприпасів – це повільна хімічна зброя. Вони діють не лише під час вибуху, а й протягом тривалого часу після нього, формуючи невидимий фронт уражень: енцефалопатії, нейропатії, нейрокогнітивні розлади. Їх основними джерелами є:

складні леткі речовини, які виділяються при згоранні переважно пластику; важкі метали; продукти згорання палива; вивільнення складних токсинів при влучанні в об'єкти хімічної промисловості тощо.

2. На сьогодні встановленими токсинами у вибухових пристроях є: гептил, гексоген/октоген, ТНТ, чадний газ, бензол, толуол, формальдегід, свинець та інші важкі метали. Вони спричинюють різноманітні ураження нервової системи, судомний синдром, гостру гіпоксію мозку, полінейропатію.

3. Для нейротоксинів характерні відстрочені клінічні прояви, когнітивні й емоційні розлади, неврологічні наслідки – полінейропатія.

Відомості про автора

Селюк Ольга Вікторівна – Українська військово-медична академія, м. Київ; тел.: (097) 070-88-08. E-mail: seliuk89@gmail.com
ORCID: 0000-0001-9597-1165

Information about the author

Seliuk Olha V. – Military medical academy of Ukraine, Kyiv; tel.: (097) 070-88-08. E-mail: seliuk89@gmail.com
ORCID: 0000-0001-9597-1165

ПОСИЛАННЯ

- Skalny AV, Aschner M, Bobrovniksky IP, Chen P, Tsatsakis A, Paoliello MMB, et al. Environmental and health hazards of military metal pollution. *Environ Res.* 2021;201:111568. doi: 10.1016/j.envres.2021.111568.
- Shukla S, Mbingwa S, Khanna S, Dalal J, Sankhyani D, Malik A, et al. Environment and health hazards due to military metal pollution: A review. *Environ Nanotechnol Monitor Management.* 2023;20:100857. doi: 10.1016/j.enmm.2023.100857.
- Yashchenko L, Androschuket O, Vasylenko L, Chomoivan Y. Environmental risks of heavy metal pollution in war-affected soils in Ukraine. *Eur J Env Sci.* 2025;15(1):18-27. doi: 10.14712/23361964.2025.3.
- Shafarost Yu, Pogrebniak O, Lut O, Litvin V, Shevchenko O. Chemical military-technogenic load on the soils of military training grounds. *Plant Soil Sci.* 2024;15(2):67-79. doi: 10.31548/plant2.2024.67.
- Geretto M, Ferrari M, De Angelis R, Crociata F, Sebastiani N, Pulliero A, et al. Occupational exposures and environmental health hazards of military personnel. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(10):5395. doi: 10.3390/ijerph18105395.
- Bolognesi C, Migliore L, Lista F, Caroli S, Patriarca M, De Angelis R, et al. Biological monitoring of Italian soldiers deployed in Iraq. Results of the SIGNUM project. *Int J Hyg Environ Health.* 2016;219(1):24-32. doi: 10.1016/j.ijheh.2015.08.001.
- Xia X, Carroll-Haddad A, Brown N, Utell MJ, Mallon CT, Hopke PK. Polycyclic aromatic hydrocarbons and polychlorinated dibenzo-p-dioxins/dibenzofurans in microliter samples of human serum as exposure indicators. *J Occup Environ Med.* 2016;58(8):72-9. doi: 10.1097/JOM.0000000000000743.
- Krengel MH, Zundel CG, Heeren T, Yee M, Spiro A, Proctor SP, et al. Health symptom trajectories and neurotoxicant exposures in Gulf War veterans: the Ft. Devens cohort. *Environ Health.* 2022;21(1):7. doi: 10.1186/s12940-021-00812-0.
- Zundel CG, Heeren T, Grasso CM, Spiro A 3rd, Proctor SP, Sullivan K, et al. Changes in Health Status in the Ft. Devens Gulf War Veterans Cohort: 1997–2017. *Neurosci Insights.* 2020;15:2633105520952675. doi: 10.1177/2633105520952675.
- Jeffrey MG, Krengel M, Kibler JL, Zundel C, Klimas NG, Sullivan K, et al. Neuropsychological Findings in Gulf War Illness: A Review. *Front Psychol.* 2019;10:2088. doi: 10.3389/fpsyg.2019.02088.
- Leal FW, Eustachio JHPP, Fedoruk M, Lisovska T. War in Ukraine: an overview of environmental impacts and consequences for human health. *Front Sustain Resour Manag.* 2024;3:1423444. doi: 10.3389/fsrma.2024.1423444.
- Krainiuk OV, Buts YV, Ponomarenko RV, Asotskiy W, Darmofal EA, Kalynovskiy AY, et al. Environmental consequences of military operations in Ukraine on the example of soil research in the Kharkiv region. *J Geol Geography Geocol.* 2025;34(2):304-17. doi: 10.15421/112526.
- Baliuk SA, Kucher AV, Solokha MO, Solovey VB, Smirnova KB, Momot GF, et al. The impact of armed aggression and hostilities on the current state of soil cover, damage assessment, and restoration measures. *Kharkiv: FOP Brovin O. V.*; 2022. 102 p.
- Orel S, Durach V, Naumko M. Environmental risk assessment of explosive residues toxicological impact on humans on the former combat area. *J Environmetal Probl.* 2022;7(1):14-7. doi: 10.23939/ep2022.01.014.
- Bazzi W, Abou Fayad AG, Nasser A, Haraoui LP, Dewachi O, Abou-Sitta G, et al. Heavy metal toxicity in armed conflicts potentiates AMR in A. baumannii by selecting for antibiotic and heavy metal co-resistance mechanisms. *Front Microbiol.* 2020;11:68. doi: 10.3389/fmicb.2020.00068.
- Juda-Rezler K, Zajusz-Zubek E, Reizer M, Maciejewska K, Kurek E, Bulska E, et al. Bioavailability of elements in atmospheric PM2.5 during winter episodes at Central Eastern European urban background site. *Atmos Environ.* 2021;245:117993. doi: 10.1016/j.atmosenv.2020.117993.
- Block ML, Calderón-Garcidueñas L. Air pollution: mechanisms of neuroinflammation and CNS disease. *Trends Neurosci.* 2009;32(9):506-16. doi: 10.1016/j.tins.2009.05.009.
- United Nations Environment Programme (UNEP). Environmental Impact of the Escalation of Conflict in the Gaza Strip: Second assessment [Internet]. Nairobi: UNEP; 2025. Available from: <https://www.uncclearn.org/wp-content/uploads/library/Environmental-Impact-of-the-Escalation-of-Conflict-in-the-Gaza-Strip.pdf>.
- Dovbeshko T, Borisova G. War-derived air pollution nanohybrids and their membrane-active properties. *Low Temperature Physics.* 2024;50:191-5. doi: 10.1063/1.5024966.
- Rahman Z, Singh VP. The relative impact of toxic heavy metals (THMs) (arsenic (As), cadmium (Cd), chromium (Cr) (VI), mercury (Hg), and lead (Pb)) on the total environment: an overview. *Environ Monit Assess.* 2019;191(7):419. doi: 10.1007/s10661-019-7528-7.
- Landrigan PJ, Fuller R, Acosta NJR, Adeyi O, Arnold R, Basu NN, et al. The Lancet Commission on pollution and health. *Lancet.* 2018;391(10119):462-512. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32345-0.
- Turos OI, Koblianska AV, Petrosian AA. Actual issues of medical and environmental aspects of climate change. *Zaporozhye Med J.* 2025;27(4):312-9. doi: 10.14739/2310-1210.2025.4.329678.
- Borisova T, Komisarenko S. Air pollution particulate matter as a potential carrier of SARS-CoV-2 to the nervous system and/or neurological symptom enhancer: Arguments in favor. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2021;28(30):40371-77. doi: 10.1007/s11356-020-11183-3.
- Garza-Lombó C, Posadas Y, Quintanar L, Gonshebbat ME, Franco R. Neurotoxicity linked to dysfunctional metal ion homeostasis and xenobiotic metal exposure: Redox signaling and oxidative stress. *Antioxid Redox Signal.* 2018;28(18):1669-703. doi: 10.1089/ars.2017.7272.
- Costa LG, Cole TB, Dao K, Chang YC, Coburn J, Garrick JM. Effects of air pollution on the nervous system and its possible role in neurodevelopmental and neurodegenerative disorders. *Pharmacol Ther.* 2020;210:107523. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107523.
- Costa LG, Cole TB, Coburn J, Chang YC, Dao K, Roqué PJ. Neurotoxicity of traffic-related air pollution. *Neurotoxicology.* 2017;59:133-9. doi: 10.1016/j.neuro.2015.11.008.
- Costa LG, Cole TB, Dao K, Chang YC, Garrick JM. Developmental impact of air pollution on brain function. *Neurochem Int.* 2019;131:104580. doi: 10.1016/j.neuint.2019.104580.
- Braithwaite I, Zhang S, Kirkbride JB, Osborn DPJ, Hayes JF. Air pollution (Particulate Matter) exposure and associations with depression, anxiety, bipolar, psychosis and suicide risk: A systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect.* 2019;127(12):126002. doi: 10.1289/EHP4595.

29. Kim H, Kim WH, Kim YY, Park HY. Air pollution and central nervous system disease: A review of the impact of fine particulate matter on neurological disorders. *Front Public Health*. 2020;8:575330. doi: 10.3389/fpubh.2020.575330.
30. Al-Hamdany M. Post-war environmental pollution as a risk factor of congenital disorders in Iraq: A study review. *Iraqi Natl J Med*. 2020;(2):1-12.
31. Kalenik S, Zaczek A, Rodacka A. Air pollution-induced neurotoxicity: The relationship between air pollution, epigenetic changes, and neurological disorders. *Int J Mol Sci*. 2025;26(7):3402. doi: 10.3390/ijms26073402.
32. Stadler T, Temesi Á, Lakner Z. Soil chemical pollution and military actions: A Bibliometric Analysis. *Sustainability*. 2022;14(12):7138. doi: 10.3390/su14127138.
33. Dovbeshko G, Gnatyuk O, Boiko V, Krysanova N, Beskrovnyi O, Pozdnyakova N, et al. War-derived air pollution nanohybrids: interaction of carbon-containing nanoparticles of smoke with various types of pollutants during their simultaneous exposure: physical chemical property and neurotoxicity [Internet]. AMBRA Research Initiative; 2024. Available from: <https://ambra.pwr.edu.pl/tag/war-derived-air-pollution-nanohybrids/>.
34. Punamäki R-L, Diab SY, Vänskä M, AlBarqouni N, Quota SR. Maternal and foetal exposure to potentially toxic metals of modern weaponry and infant cognitive, sensorimotor, and socioemotional development: The role of breastfeeding. *Infant Behav Dev*. 2025;79:102040. doi: 10.1016/j.infbeh.2025.102040.
35. Giordano G, Costa LG. Developmental neurotoxicity: Some old and new issues. *ISRN Toxicol*. 2012;2012:814795. doi: 10.5402/2012/814795.
36. Chao LL, Reeb R, Esparza IL, Abadjian LR. Associations between the self-reported frequency of hearing chemical alarms in theater and regional brain volume in Gulf War Veterans. *Neurotoxicology*. 2016;53:246-56. doi: 10.1016/j.neuro.2016.02.009.
37. Saeed O, Boyer NL, Pamplin JC, Driscoll IR, DellaVolpe J, Cannon J, et al. Inhalation injury and toxic industrial chemical exposure, military medicine. 2018;183(2):130-2. doi: 10.1093/milmed/usy073.
38. Kozlova YuV, Tryasak NS, Klopotyskiy GA, Kozlova KS. Morphological characteristics of the blood-brain barrier in 1 day of experimental blast-induced traumatic brain injury. *Morphologia*. 2022;16(3):148-52. Available from: <http://morphology.dma.dp.ua/article/view/282008>
39. Abadin H, Smith C, Ingeman L. Toxicological Profile for RDX [Internet]. Atlanta (GA): Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US); 2012. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK154150/>.
40. Leffler P, Brännäs E, Ragnvaldsson D, Wingfors H, Berglind R. Toxicity and accumulation of trinitrotoluene (TNT) and its metabolites in Atlantic salmon alevins exposed to an industrially polluted water. *J Toxicol Environ Health A*. 2014;77(19):1183-91. doi: 10.1080/15287394.2014.920756.
41. Prodanchuk MH, Balan HM, Bobylova OO. Potential risk to the environment and human health of 1,1-dimethylhydrazine (heptyl) as an important chemical and environmental safety problem of Ukraine under increasing military, sabotage and terrorist threats. *Ukr J Modern Probl Toxicol*. 2015;(3(71)):35-51.
42. Health Effects Institute. State of Global Air 2024 [Internet]. Special report. Boston (MA): Health Effects Institute; 2024. Available from: <https://www.stateofglobalair.org>.
43. Nedashkivskiy S, Dzuba D, Kalysh M, Bohomol A. Carbon monoxide poisoning. Causes, diagnosis, clinical manifestations and principles of treatment. *Emergency Med*. 2022;18(2):29-33. doi: 10.22141/2224-0586.18.2.2022.1470.
44. Coburn RF. Carbon Monoxide (CO), Nitric Oxide, and Hydrogen Sulfide signaling during acute CO poisoning. *Front Pharmacol*. 2022;12:830241. doi: 10.3389/fphar.2021.830241.
45. Hampson NB. Carbon monoxide poisoning mortality in the United States from 2015–2021. *Clin Toxicol (Phila)*. 2023;61(7):483-91. doi: 10.1080/15563650.2023.2237667.
46. Mattiuzzi C, Lippi G. Worldwide epidemiology of carbon monoxide poisoning. *Hum Exp Toxicol*. 2020;39(4):387-92. doi: 10.1177/0960327119891214.
47. Nañagas KA, Penfound SJ, Kao LW. Carbon Monoxide Toxicity. *Emerg Med Clin North Am*. 2022;40(2):283-312. doi: 10.1016/j.emc.2022.01.005.
48. Prodanchuk MH, Balan HM, Zhminko PG, Stroy AM, Kalysh NM, Chernenko VA. Carbon monoxide: Mechanisms of toxic action, acute poisoning, delayed pathology, and treatment strategy. *Ukr J Modern Toxicol Aspects*. 2025;98(1):38-68. doi: 10.33273/2663-4570-2025-98-1-38-68.
49. Caito S, Aschner M. Chapter 11 – Neurotoxicity of metals. *Handb Clin Neurol*. 2015;131:169-89. doi: 10.1016/B978-0-444-62627-1.00011-1.
50. Jomova K, Alomar SY, Nepovimova E, Kuca K, Valko M. Heavy metals: toxicity and human health effects. *Arch Toxicol*. 2025;99(1):153-209. doi: 10.1007/s00204-024-03903-2.
51. Krisanova N, Pozdnyakova N, Pastukhov A, Dudarenko M, Tarasenko A, Borysov A, et al. Synergistic neurological threat from Cu and wood smoke particulate matter. *Food Chem Toxicol*. 2024;193:115009. doi: 10.1016/j.fct.2024.115009.
52. Ijomone OM, Ijomone OK, Iroegbu JD, Ifenatuoha CW, Olung NF, Aschner M. Epigenetic influence of environmentally neurotoxic metals. *Neurotoxicology*. 2020;81:51-65. doi: 10.1016/j.neuro.2020.08.005.

Стаття надійшла до редакції 22.12.2025. – Дата першого рішення 25.12.2025. – Стаття подана до друку 30.01.2026

RETRACTED ARTICLE:

Апоптоз кардіоміоцитів як фактор ризику розвитку ішемічної хвороби серця (Огляд літератури)

Олена Гринів

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна
<https://orcid.org/0000-0002-9998-6775>

Вікторія Романуха

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна
<https://orcid.org/0009-0006-0036-0729>

Вікторія Рудник

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна
<https://orcid.org/0000-0003-2582-8544>

Надія Барила

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна
<https://orcid.org/0000-0002-7744-2427>

Редакція науково-практичного журналу «Сімейна медицина. Європейські практики» / “Family Medicine. European Practices” повідомляє про відкликання статті:

Гринів О., Романуха В., Рудник В., Барила Н. «Апоптоз кардіоміоцитів як фактор ризику розвитку ішемічної хвороби серця (Огляд літератури)» № 2, 2025 р. (DOI: [10.30841/2786-720X.2.2025.332013](https://doi.org/10.30841/2786-720X.2.2025.332013))
<https://family-medicine.com.ua/article/view/332013>

Відкликання статті ініційовано редакційною радою. Під час проведення внутрішнього редакційного аудиту випусків журналу за 2025 рік встановлено, що зазначена стаття містить значні текстові запозичення, здійснені шляхом перекладу іншомовного джерела без належного цитування та академічного опрацювання, у зв'язку з чим не відповідає критеріям самостійного огляду літератури і має ознаки плагіату.

Рішення про відкликання статті ухвалено відповідно до політики етики та академічної доброчесності журналу, що ґрунтується на міжнародних настановах (COPE Retraction Guidelines (2019, updated 2023)) та відповідних законах України.

Згідно з рекомендаціями COPE, відкликання здійснюється з метою забезпечення достовірності наукового запису та інформування читачів про порушення публікаційної етики.

Редакційна колегія ухвалила:

- повідомити авторів про відкликання статті;
- відкликати статтю з наукового обігу без видалення тексту з архіву з метою збереження цілісності наукового запису, позначивши кожну сторінку тексту «Retracted» («Відкликано»);
- ця стаття не підлягає подальшому цитуванню як наукова публікація;
- оприлюднити це повідомлення з метою забезпечення прозорості редакційної політики – на офіційному сайті та в журналі;
- повідомити відповідні наукометричні бази та установи.

Редакція журналу підтверджує свою відданість принципам академічної доброчесності та міжнародним етичним нормам. Ми вдосконалюємо процедури перевірки та рецензування рукописів з метою запобігання подібним випадкам у майбутньому.

Дата відкликання: 13 лютого 2026 р.

**Головна редакторка журналу
«Сімейна медицина. Європейські практики»
професорка Людмила Хімюн**

RETRACTED ARTICLE: Cardiomyocyte Apoptosis as a Risk Factor for Ischemic Heart Disease Development (Literature Review)

Olena Hryniv

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-9998-6775>

Viktoriia Romanukha

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine
<https://orcid.org/0009-0006-0036-0729>

Viktoriia Rudnyk

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0003-2582-8544>

Nadiia Baryla

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-7744-2427>

The Editorial Board of the scientific and practical journal “Family Medicine. European Practices” announces the retraction of the article:

Hryniv O., Romanukha V., Rudnyk V., Baryla N. “Apoptosis of cardiomyocytes as a risk factor for the development of ischemic heart disease (Literature review)” No. 2, 2025. (DOI: 10.30841/2786-720X.2.2025.332013)

<https://family-medicine.com.ua/article/view/332013>

The retraction process is initiated by Editorial board.

During the internal editorial audit of the 2025 issues, it was established that the above-mentioned article contains substantial textual borrowings obtained through translation of a foreign-language source without proper citation and academic processing. The article therefore demonstrates clear signs of academic plagiarism and does not meet the criteria for an independent scientific literature review, despite the declared publication type and the authors .

The decision to retract the article was made in accordance with the journal's editorial ethics and academic integrity policy, based on the COPE Retraction Guidelines (2019, updated 2023) and applicable laws of Ukraine.

In line with the COPE recommendations, the retraction has been issued to maintain the integrity of the scientific records and to inform readers about violations of publication ethics.

The Editorial Board has decided to:

- notify the authors about the retraction;
- retract the article from the scientific record without removing it from the archive, in order to preserve the integrity of the records, marking each page of the article as “Retracted”;
- this article should not be cited as a scientific literature;
- publish this retraction notice to ensure transparency of the editorial process on the journal's website and in the print issue;
- inform relevant bibliographic and scientometric databases and affiliated institutions.

The Editorial Board reaffirms its commitment to the principles of academic integrity and international ethical standards. Editorial manuscripts evaluation and peer-review procedures will be further strengthened to prevent similar cases in the future.

Retraction date: 13 February 2026

Editor-in-Chief
“Family Medicine. European Practices”
Profesor Liudmyla Khimion

PREPARATION OF ARTICLES

These guidelines for authors are developed in accordance with Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals formulated by the International Committee of Medical Journal Editors ([link](#)).

The Editorial Board of the Journal «Family medicine. European practices» accepts manuscripts on the condition that they have not been submitted for publication to other journals and meet the design requirements for scientific articles. Manuscripts in English and Ukrainian are accepted. Articles in English are published without Ukrainian translation.

In order to send a submission, the author (a representative from a group of authors) should register at <https://family-medicine.com.ua>.

Manuscripts should be submitted as a Microsoft Word (.docx) file, attached to the email sent to the editorial office. Preferably the last name of the author (the first author) in the file title should be written in Latin characters. Text pages should be in A4 format with a 2 cm margin on the left, top and bottom sides and 1 cm margin on the right. The font type should be Times New Roman, font size – 14, line spacing – 1.5. Text alignment – to page width; text emphasis – bold or italics. Correct use of dashes (–) and hyphens (-) is encouraged.

Manuscripts should be accompanied by a free-form application letter signed by the authors. Authors should sign the last page of the manuscript and indicate the contribution of each author to the manuscript.

An article should consist of the following elements: title, text, abstract in Ukrainian and English with a list of keywords, references, information about the authors.

Title

The following information should be provided:

- UDC (Universal Decimal Classification)
- Full name of the authors
- Title (titles of scientific articles should be informative, convey the main premise of the article (no more than 150 characters))
- Full name of the organization (including legal address, without abbreviations)
- ORCID (<https://orcid.org>).

Text

The text of the article should correspond in structure and content to the chosen type of scientific publication (original article, review article, description of clinical cases, materials of scientific medical forums).

No abbreviations are allowed in the article, except those commonly accepted in scientific literature.

All measurements should be given in the SI unit system. Abbreviations used in the article should be numbered after the first occurrence. Illustrations (tables, figures) should be placed in the text after the first mention.

Bibliographical references should have numbers in square brackets, which correspond to the numbers in the reference list of cited literature.

All tables, illustrations, and references used should be added to the article.

Tables should be given a title and a sequential number. All tables should be mentioned in the article. Tables should be placed in the body of the article immediately after the paragraph where they are mentioned. Notes to the table should be placed under it.

Abstract

Abstracts should be attached to the article in Ukrainian and English. Abstracts in all languages must contain the title of the article, names of the authors (initials and last name), names of the organizations (full name, without abbreviations), city, country

and a list of keywords. Abstracts should be at least 1,800 characters long.

The text of the abstract is an independent and full-fledged source of information with a brief and coherent summary of the publication, highlighting the content of the article. References to literature sources, figures and tables in the abstract are not allowed.

Abstracts of original articles should be structured and include the following sections (subheadings): Purpose of research, Materials and Methods, Results, Conclusions and Keywords. Abstracts of review articles do not need to be structured. Abstracts of articles describing clinical cases can be structured with the following subheadings: Introduction, Clinical case, Conclusions and Keywords.

References

The list of references is written in Latin characters according to the standards of the National Library of Medicine (NLM). Sources in Ukrainian are given in the same spelling as listed and registered on the English-language pages of the journal websites. If a source does not have a name in English, it should be transliterated.

The list of references needs to be formatted in accordance with the Vancouver style in English.

References in the text should be put in square brackets, full bibliographic description of the source should be given in the list of references (in order of mention in the text).

Only peer-reviewed sources (articles of scientific journals and monographs) used in the text of the article should be added to the list of references. If it is necessary to refer to an article in the media or text from an online source, information about the source should be included in the reference.

The list of references should include at least 25 sources in research papers and 40–50 sources in theoretical papers or reviews.

It is preferable to cite sources published not earlier than 5–10 years ago. At least half of the sources on the list should be articles by foreign authors. Use of materials published by journals which are indexed in international scientometric bases such as Scopus, Web of Science and bibliographic database MEDLINE is welcomed. It is obligatory to specify DOI of all cited sources, which can be found at www.crossref.org. If the author or the year of publication can't be identified, it is better to avoid citing such a source due to its unreliability.

Authors should read and follow Elsevier's guidelines for manuscript and references at this link. The following sources will also be useful: Bookshelf Citing Medicine and Recommendations on Bibliographic References in Research Papers. It is convenient to form a list of sources using such software products as reference managers: Web of Science (EndNote), Scopus (Mendeley) and Zotero.

Information about the authors

Information about the authors should be given at the end of the manuscript in Ukrainian and English without abbreviations:

- Last name, first name, patronymic (in full).
- Academic degree, academic rank, name of the institution where the author works by main place of work.
- Work address including postal code, office telephone number (personal, if desired).
- E-mail address of every author.
- ORCID identifier (<https://orcid.org>).

The editorial office uses the information provided by the author about himself, which he does not edit or clarify, and is not responsible for incorrectly specified information about the author.