DOI: 10.26693/jmbs07.05.090
УДК 616.71-007.234:616.37-002
Ждан В. М., Іваницький І. В., Бабаніна М. Ю., Кирьян О. А.

ОСОБЛИВОСТІ ВЕДЕННЯ ОСТЕОПОРОЗУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Полтавський державний медичний університет, Полтава, Україна

Мета: дослідити вплив золендронової кислоти на мінеральну щільність кісток у пацієнток із остеопорозом та хронічним панкреатитом

Матеріали та методи. В дослідженні прийняли участь 32 пацієнтки із середнім віком 57,7±2,8 років із зниженням мінеральної щільності кісткової тканини та хронічним панкреатитом. Усі досліджені пацієнтки знаходились у менопаузі із середнім строком 4,8±2,5 роки. Для включення в дослідження усім пацієнткам виключали наявність супутніх захворювань.

У дослідження включали пацієнток із наявністю хронічного панкреатиту тривалістю не менш, ніж 10 років та зі збереженою зовнішньосекреторною функцією підшлункової залози за даними рівня фекальної панкреатичної еластази. Визначення мінеральної щільності кісток проводили за допомогою рентгенівського денситометра DEXXUM T методом двоенергетичної абсорбціометрії.

Результати. Ізольоване зниження мінеральної щільності поперекового відділу хребта було діагностоване у 28 пацієнток, у 9 пацієнток відмічалось поєднання зниження мінеральної щільності хребта із зниженням мінеральної щільності стегна, середній критерій Т хребців склав -2,19±0,18, середній критерій Т шийки стегна -1,6±0,5;

З метою збереження та відновлення мінеральної щільності кісткової тканини цим пацієнткам рекомендували зменшити до мінімума фактори, що сприяють втраті кісткової маси, в основному шляхом припинення вживання алкоголю та куріння. Пацієнткам було рекомендовано як можна більше фізичних навантажень під наглядом лікаря-реабілітолога, особливо вправи, спрямовані на поліпшення механіки хребта.

Пацієнтки отримували 5 мг золендронової кислоти внутрішньовенно крапельно однократно та щоденно приймали 1500 мг кальцію та 800 МО вітаміну Д протягом року. Ізольоване зниження мінеральної щільності поперекового відділу хребта було діагностоване у 18 пацієнток, у 5 пацієнток відмічалось поєднання зниження мінеральної щільності хребта із зниженням мінеральної щільності стегна, середній критерій Т хребців склав - 1,2±0,12 (p=0,031), середній критерій Т шийки стегна -0,8±0,1(p=0,025).

Проведене дослідження рівня АЛТ, АСТ, лужної фосфатази, гаммаглутамілтранспептидази, амілази не виявило жодних відхилень від норми.

Після введення золендронової кислоти у 5 пацієнток відмічалось підвищення температури до фебрильних показників протягом 2-3 днів. У жодної з пацієнток протягом періоду спостереження не було виявлено ознак переломів кісток будь-якої локалізації.

Висновки. Введення золендронової кислоти пацієнткам із зниженням мінеральної щільності кісткової тканини на фоні хронічного панкреатиту є безпечним та високоефективним.

Ключові слова: остеопороз, хронічний панкреатит, денситометрія, золендронова кислота.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР кафедри сімейної медицини і терапії Полтавського державного медичного університету «Особливості перебігу, прогнозу та лікування коморбідних станів при захворюваннях внутрішніх органів з урахуванням генетичних, вікових і гендерних аспектів», № держ. реєстрації 0118 U004461.

Вступ. Зниження мінеральної щільності кісток у пацієнток із хронічними захворюваннями підшлункової залози на сьогоднішній день активно досліджується в усьому світі.

Підтримання нормальної мінеральної щільності кісткової тканини в людському організмі є постійним балансуванням між двома протилежними процесами: резорбцією кістки, яка викликається остеокластами та утворенням кісткової тканини, яке відбувається за рахунок остеобластів.

Як наслідок, якщо резорбція перевищує утворення, розвивається втрата кісткової тканини та остеопороз (ОП). [1]. Johansson C. (1998), виступаючи на сесії ВООЗ, присвяченій проблемі кістково-суглобової патології, сказав: «Мінеральна щільність кісткової тканини є достовірнішим предиктором тривалості життя, ніж рівень артеріального тиску або холестерину крові». Таке неоднозначне висловлювання клініциста мало і має під собою вагомі докази. Темпи зростання захворювання настільки великі, що Всесвітня Організація Охорони Здоров'я змушена визнати остеопороз глобальною проблемою сучасності. З урахуванням медичного та соціально-економічного значення проблема остеопорозу поставлена ВООЗ на 4-е місце, поступаючись лише захворюванням серцево-судинної системи, онкопатології та цукровому діабету. [2]. Згідно з визначенням, остеопороз (ОП) являє собою системне метаболічне захворювання скелета, для якого характерне зниження кісткової маси та зміна мікроархітектоніки кістки, що призводить до збільшення її ламкості та підвищеного ризику переломів. Найбільш частою локалізацією остеопоротичних змін і, отже, переломів є хребці, шийка стегна та променева кістка [1, 3]. У той же час вважається, що серед жінок після менопаузи остеопоротичний перелом спостерігається у 14% випадків у віці 50–59 років, у 22% – у віковому періоді 60–69 років, 39% – у 70–79 років та 70% – у 80 та старше. Таким чином, близько 80% пацієнтів з ОП, становлять жінки, а в людей старше 50 років в одному випадку з двох жінок і одного з восьми чоловіків є висока ймовірність розвитку переломів [1, 4]. Тобто, втрата кісткової маси має вікові та гендерні особливості: у жінок без соматичної патології вона відбувається зі швидкістю 0,75–2,4% на рік із 35-річного віку, а у чоловіків – 0,4–1,2% після 50 років [4, 5, 6]. Проведене багатоцентрове дослідження (The Study of Osteoporotic Fractures-SOF) показало, що у жінки з одним переломом в анамнезі рівень смертності з віком збільшується на 23% у порівнянні з аналогічним показником у пацієнтів з постменопаузальним ОП, при цьому відносний ризик смерті підвищується приблизно на 60%. Для порівняння у жінок старше 50 років ризик розвитку раку молочної залози становить 9%, серцево-судинної патології – 40% [2]. У Європі поширеність ОП становить близько 23% у жінок віком від 50 до 84 років. У Великій Британії та країнах Скандинавії за останні 30 років кількість хворих з остеопорозом збільшилась у 3–4 рази. За даними медичного департаменту США, остеопороз щорічно призводить до переломів хребта більш ніж у 500 тис. пацієнтів. Крім того, у 10 млн. жителів країни є доведений остеопороз, ще у 18 млн. – остеопенія. В результаті бачимо досить сумну статистику: кожна 800 людина старше 50 років має перелом шийки стегна, який майже в 100% випадків призводить до інвалідності [1]. Розвиток ОП з найбільшою інтенсивністю формується в осіб із захворюваннями травного тракту, серед яких певне місце посідає хронічний панкреатит (ХП). За останні тридцять років відзначено більш ніж дворазове зростання числа хронічних та гострих панкреатитів. Справжні цифри захворюваності назвати важко: так частота ХП серед населення різних країн варіює від 2 до 6,8%; за даними аутопсії становить – до 5,4%. У розвинених країнах ХП помітно помолодшав: середній вік пацієнтів, у яких встановлюють цей діагноз, знизився з 50 до 39 років, серед хворих на 30% збільшилася частка жінок. У Європі нові випадки захворювання виявляються у 8,2 на 100 тис. населення за рік [2].

Розвиток ХП призводить до формування симптомів мальдігестії та мальабсорбції, що перешкоджає всмоктуванню кальцію та вітаміну D у травному тракті, зумовлюючи втрату кісткової маси. Крім того, додатковий вихід кальцію з депо (кісткової тканини) пов'язаний з його участю в синтезі гормонів ПШ та впливом інсуліну, останній також розглядається як один із кальцій-регулюючих гормонів. Тим самим створюються умови для резорбції кісткової тканини з розвитком остеопенічних станів [5, 6, 7]. У такому разі очікується, що хронічний рецидивуючий характер панкреатиту буде тим предиктором, який призведе до формування ОП.

Бісфосфонати - антикатаболічні препарати, які збільшують кісткову масу та зменшують частоту переломів при постменопаузальному остеопорозі [8, 9]. Їх вплив на перебіг ОП на фоні захворювань підшлункової залози, зокрема хронічного панкреатиту на сьогоднішній день не повністю визначений в основному через невелику кількість досліджень та невелику кількість пролікованих пацієнток [5, 6, 8].

Метою дослідження стало вивчення впливу золендронової кислоти на мінеральну щільність кісток у пацієнток із остеопорозом та хронічним панкреатитом.

Матеріал та методи дослідження. 32 пацієнтки із середнім віком 57,7±2,8 років із зниженням мінеральної щільності кісткової тканини та хронічним панкреатитом. Усі досліджені пацієнтки знаходились у менопаузі із середнім строком 4,8±2,5 роки. Для включення в дослідження усім пацієнткам виключали наявність супутніх захворювань. Дослідження проводились на базі науково-практичного центру кафедри сімейної медицини і терапії Полтавського державного медичного університету.

У дослідження включали пацієнток із наявністю хронічного панкреатиту тривалістю не менш,

ніж 10 років та зі збереженою зовнішньосекреторною функцією підшлункової залози за даними рівня фекальної панкреатичної еластази. Діагноз ХП був підтверджений клінічними (болі у верхній половині живота, рясний кашкоподібний стілець, здуття та бурчання в животі, схуднення) та інструментальними даними (ультразвукове дослідження черевної порожнини та комп'ютерна томографія ПШ).

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнток.

В усіх пацієнток виключалась наявність хронічних ревматологічних захворювань, ендокринологічної патології, яка б могла вплинути на мінеральну щільність кісток. Пацієнтки із вузловими утвореннями щитовидної залози та нормальними показниками гормонального фону були включені у дослідження.

Визначення мінеральної щільності кісток проводили за допомогою рентгенівського денситометра DEXXUM T методом двоенергетичної абсорбціометрії, що представляє собою трансмісію потоку фотонів двох енергетичних рівнів рентгенівського випромінювання через кістки до детектора з аналізатором. Для визначення мінеральної щільності кісток проводили обстеження нижньогрудного та поперекового відділу хребта у прямій проекції, шийок стегнових кісток. Оцінку МЩК хворих проводили за двома критеріями: критерій Т - порівняння виявленої МЩК хворого з нормою, яка відповідає піку кісткової маси (в 30 - 35 років), і критерій Z, що відповідає нормальному значенням МЩК в даній віковій підгрупі. Результати виражалися в стандартних квадратичних відхиленнях (SD): зниження Т-критерію від -1,0, до -2,5 SD відповідало остеопенії, зниження Т-критерію менше -2,5 SD - остеопорозу.

Усі пацієнтки отримували 5 мг золендронової кислоти внутрішньовенно крапельно 1 раз на рік, після чого протягом року щоденно отримували 1500 мг кальцію та 800 МО вітаміну Д. Протягом року за пацієнтками проводилось динамічне спостереження. Повторне обстеження проводилось через 1 рік і включало повторну двоенергетичну рентгенівську абсорбціометрію.

Статистична обробка результатів проводилась за допомогою статистичних програм Statistica 6,0. Для описання якісних ознак розраховувались абсолютні та відносні частоти (n, %). Для опису кількісних показників використовували середнє значення (M)±стандартне відхилення (SD). Для порівняння груп для незалежних змінних використовували U-критерій Манна-Уітні. Для виявлення предикторів нормалізації показників потенційні фактори тестувалися за допомогою бінарного регресійного аналізу, розраховувались відношення шансів (ВШ, odds ratio) та 95% довірчі інтервали (ДІ). Значення вважались статистично значущими при $p<0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Ізольоване зниження мінеральної щільності поперекового відділу хребта було діагностоване у 18 пацієнток, у 5 пацієнток відмічалось поєднання зниження мінеральної щільності хребта із зниженням мінеральної щільності стегна, середній критерій Т хребців склав - 1,2±0,12 (p=0,031), середній критерій Т шийки стегна -0,8±0,1(p=0,025). (**табл. 1, 2**).

Таблиця 1 – Показники мінеральної щільності поперекового відділу хребта у обстежених пацієнток до початку лікування

Ділянка	МЩК (г/см2)	Т – рахунок	Z – рахунок
L1	0,81±0,05	-1,5±0,3	-2,2±0,2
L2	0,93±0,08	-2,2±0,4	-2,8±0,9
L3	0,89±0,09	-2,3±0,4	-1,3±0,7
L4	0,88±0,07	-2,1±0,3	-1,4±0,5

Таблиця 2 – Показники мінеральної щільності стегна у обстежених пацієнток до початку лікування

Ділянка	МЩК (г/см2)	Т – рахунок	Z – рахунок
Шия	0,77±0,09	- 1,9±0,3	-2,7±0,3
Трикутник Уорда*	0,89±0,08	-3,3±0,5	-2,9±0,5
Вертел	0,91±0,06	-1,9±0,9	-1,1±0,5

Примітка: *Трикутник Уорда відноситься до радіопрозорої області між головними стискаючими, вторинними стискаючими і первинними розтягуючими трабекулами в шийці стегнової кістки.

З метою збереження та відновлення МЩКТ цим пацієнткам рекомендували зменшити до мінімума фактори, що сприяють втраті кісткової маси, в основному шляхом припинення вживання алкоголю та куріння. Пацієнткам було рекомендовано як можна більше фізичних навантажень під наглядом лікаря - реабілітолога, особливо вправи, спрямовані на поліпшення механіки хребта.

Через 1 рік після введення 5 мг золендронової кислоти внутрішньовенно крапельно та щоденного прийому 1500 мг кальцію та 800 МО ізольоване зниження мінеральної щільності поперекового відділу хребта було діагностоване у 18 пацієнток,

у 5 пацієнток відмічалось поєднання зниження мінеральної щільності хребта із зниженням мінеральної щільності стегна, середній критерій Т хребців склав - 1,2±0,12 (p=0,031), середній критерій Т шийки стегна -0,8±0,1(p=0,025) (**табл. 3, 4**).

Таблиця 3 – Показники мінеральної щільності поперекового відділу хребта у обстежених пацієнток через рік лікування

Ділянка	МЩК (г/см2)	Т - рахунок	Z – рахунок
L1	1,09 ±0,07	-0,5±0,6	-1,1±0,9
L2	1,11±0,05	-0,9±0,6	-1,2±0,6
L3	1,08±0,03	-1,2±0,5	-0,8±0,2
L4	1,08±0,09	-1,7±0,4	-0,7±0,6

Таблиця 4 – Показники мінеральної щільності стегна у обстежених пацієнток через рік лікування

Ділянка	МЩК (г/см2)	Т - рахунок	Z – рахунок
Шия	0,94±0,05	- 0,9±0,3	-1,5±0,5
Трикутник Уорда	0,91±0,08	-0,7±0,3	-1,3±0,3
Вертел	0,92±0,06	-1,2±0,8	-0,9±0,6

Проведене дослідження рівня АЛТ, АСТ, лужної фосфатази, гаммаглутамілтранспептидази не виявило жодних відхилень від норми.

Після введення золендронової кислоти у 5 пацієнток відмічалось підвищення температури до фебрильних показників протягом 2-3 днів.

У жодної з пацієнток протягом періоду спостереження не було виявлено ознак переломів кісток будь-якої локалізації.

Таким чином, у хворих на ХП спостерігаються зміни у показниках ремоделювання кісткової тканини з розбалансуванням процесів синтезу та резорбції кістки, результатом яких є формування системного остеодефіциту. Очевидно, цей стан обумовлюється не тільки порушенням процесів травлення, що виникають при недостатності ферментативної функції залози, а й активацією запальної ланки цитокінів, які беруть активну участь у процесах ремоделювання кістки. Підхід у лікуванні остеопорозу повинен включати корекцію порушення травлення в результаті зовнішньосекреторної недостатності із застосуванням замісної ферментної терапії підшлункової залози. Замісна ферментна терапія, яка є лікуванням зовнішньосекреторної недостатності, асоціюється з покращенням показників рентгенівської абсорбціометрії та рівня вітаміну D у порівняні з тими пацієнтами, які не отримують подібного лікування. Крім індексу маси тіла, це має покращити дефіцит вітаміну D і засвоєння кальцію, а також покращити загальний стан харчування [1, 2].

У той же час, коригування лише порушення процесів травлення, на жаль не здатне суттєво підвищити мінеральну щільність кісткової тканини [2].

Хронічний характер патологічного процесу при хронічному панкреатиті можна розглядати як фактор, що сприяє порушенню структури кісткової тканини, що підтверджується розвитком остеопенічних станів 83,4% спостережень. У хворих на хронічний панкреатит зміни в кістковій тканині більшою мірою обумовлені посиленням процесів резорбції кістки, ніж порушенням її синтезу [1].

За даними останніх досліджень, патофізіологія захворювань кісток при хронічному панкреатиті є багатофакторною. Фактори ризику вторинного остеопорозу включають вік, низький індекс маси тіла внаслідок ситофобії, порушення травлення через екзокринну недостатність підшлункової залози, що призводить до низького вмісту вітаміну D, а також куріння та зловживання алкоголем. Очевидним зв'язком захворювання кісток із ХП є зовнішньосекреторна недостатність з порушенням травлення жиророзчинних вітамінів, включаючи вітамін D, який відіграє важливу роль у процесі формування кісток [2]. Таким чином, використання бісфосфонатів у пацієнтів з хронічним панкреатитом повинно обов'язково супроводжуватись прийомом препаратів кальцію та корекцією рівня вітаміна Д.

Даних щодо можливих побічних ефектів щодо внутрішньовенного використання бісфосфонатів у пацієнтів із хронічним панкреатитом на сьогоднішній день не багато. Так, у серії великих популяційних досліджень типу «випадок-контроль» використання бісфосфонатів не було пов'язане з підвищеним ризиком будь-яких поширених видів раку, не пов'язаних зі шлунково-кишковим трактом [7], що робить використання цих препаратів безпечним.

Висновки та перспективи подальших досліджень. Введення золендронової кислоти пацієнткам із зниженням МЩКТ на хронічного панкреатиту є безпечним та високоефективним. Подальшими перспективами досліджень є оцінка ефективності та безпечності терапії остеопоротичних змін кісток золендроновою кислотою у чоловіків.

References

1. Pasiyeshvili LM. Khronycheskyy pankreatyt kak predyktor formyrovanyya osteoporoza [Chronic pancreatitis as a predictor of osteoporosis formation]. *Eksp Clin Gastroenterolog*. 2016;10(134):41-44. [Russian]
2. Barkin JA, Barkin JS. Chronic Pancreatitis and Bone Disease. *J Clin Densitom*. 2020 Apr-Jun;23(2):237-243. PMID: 31558406. doi: 10.1016/j.jocd.2019.08.004

3. Zhdan VM, Ivanytskyi IV. Vplyv terapiyi steatohepatytu na dynamiku osteopeniyi v zalezhnosti vid stupenya fibrozu pechinky [Influence of Steataghepatitis Therapy on the Dynamics of Osteopenium Depending on the Liver Fibrous Level]. *Ukr Zh Med Biol Sport*. 2018;3(7):102–106. [Ukrainian]. doi: 10.26693/jmbs03.07.102
4. Stigliano S, Waldthaler A, Martinez-Moneo E, Lionetto L, Robinson S, Malvik M, et al. Vitamins D and K as Factors Associated with Osteopathy in Chronic Pancreatitis: A Prospective Multicentre Study (P-BONE Study). *Clin Transl Gastroenterol*. 2018 Oct 15;9(10):197. PMID: 30323223. PMCID: PMC6189068. doi: 10.1038/s41424-018-0066-8.
5. Zhdan VM, Ivanytskyi IV, Shylkina LM. Vyrazhenist osteopenichnykh zmin v zalezhnosti vid stupenyu fibrozu pechinky [The severity of osteopenic changes depending on the degree of liver fibrosis]. *Molodyi vchenyi*. 2018;10(2):470-472. [Ukrainian]
6. Zhdan VM, Ivanytskyi IV, Ishejkina JO. Viznachennja pokaznikiv mineralnoji shilnosti kistok u pacientiv z fibroznimi zminami parenhimi pechinky [Determination of Indicators of Mineral Bone Density in Patients with Fibrous Changes in Liver Parenchema]. *Ukr Zh Med Biol Sport*. 2021; 5(6): 158–162. [Ukrainian]. doi: 10.26693/jmbs06.05.158
7. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Exposure to bisphosphonates and risk of common non-gastrointestinal cancers: series of nested case-control studies using two primary-care databases. *Br J Cancer*. 2013 Aug 6;109(3):795-806. PMID: 23868009. PMCID: PMC3738131. doi: 10.1038/bjc.2013.383
8. Walsh ME, Fahey T, Moriarty F. Persistence with oral bisphosphonates and denosumab among older adults in primary care in Ireland. *Arch Osteoporos*. 2021 Apr 17;16(1):71. PMID: 33864529. PMCID: PMC8053179. doi: 10.1007/s11657-021-00932-7
9. Dobre R, Niculescu DA, Petca RC, Popescu RI, Petca A, Poiană C. Adherence to Anti-Osteoporotic Treatment and Clinical Implications after Hip Fracture: A Systematic Review. *J Pers Med*. 2021 Apr 24;11(5):341. PMID: 33923261. PMCID: PMC8146075. doi: 10.3390/jpm11050341

UDC 616.71-007.234:616.37-002

Peculiarities of the Management of Osteoporosis in Patients with Chronic Pancreatitis

Zhdan V. M., Ivanytskyi I. V., Babanina M. Yu., Kiryan O. A.

Abstract. *The purpose of the study* was to investigate the effect of zolendronic acid on bone mineral density in patients with osteoporosis and chronic pancreatitis

Materials and methods. 32 patients (average age of 57.7 ± 2.8 years) with decreased bone mineral density and chronic pancreatitis took part in the study. All examined patients were in menopause with an average duration of 4.8 ± 2.5 years.

The study included patients with chronic pancreatitis lasting at least 10 years and with preserved exocrine function of the pancreas according to the level of fecal pancreatic elastase. Inclusion criterion was the absence of other concomitant diseases. Bone mineral density was determined using a DEXXUM X-ray densitometer using dual-energy absorptiometrsy.

Results and discussion. An isolated decrease in the mineral density of the lumbar spine was diagnosed in 28 patients. In 9 patients there was a combination of a decrease in the mineral density of the spine with a decrease in the mineral density of the femur. The average T criterion of the vertebrae was -2.19 ± 0.18. The average T criterion of the femoral neck was 6 ± 0.5.

In order to preserve and restore the mineral density of bone tissue, these patients were recommended to reduce the factors contributing to the loss of bone mass, mainly by stopping the use of alcohol and smoking. The patients were recommended to exercise as much as possible under the supervision of a rehabilitator, especially exercises aimed at improving the mechanics of the spine.

The patients received 5 mg of zolendronic acid intravenously as a single drip and took 1500 mg of calcium and 800 IU of vitamin D daily for a year. An isolated decrease in the mineral density of the lumbar spine was diagnosed in 18 patients, in 5 patients there was a combination of a decrease in the mineral density of the spine with a decrease in the mineral density of the femur, the average T criterion of the vertebrae was 1.2 ± 0.12 (p = 0.031), the average femoral neck was -0.8 ± 0.1 (p = 0.025).

The level of alanine transaminase, aspartate transaminase, alkaline phosphatase, gammaglutamyl transpeptidase, and amylase levels did not reveal any abnormalities.

After the introduction of zolendronic acid, 5 patients experienced an increase in temperature to febrile indicators within 2-3 days. None of the patients showed signs of bone fractures during the observation period.

Conclusion. Administration of zolendronic acid to patients with decreased bone mineral density on the background of chronic pancreatitis is safe and highly effective.

Keywords: osteoporosis, chronic pancreatitis, densitometry, zolendronic acid.

ORCID and contributionship:
Vyacheslav M. Zhdan : 0000-0002-4633-5477 [A,F]
Igor V. Ivanytskyi : 0000-0002-7234-6356 [A,B,C,D,E]
Marina Y. Babanina : 0000-0002-6546-9454 [B]
Olena A. Kirjan : 0000-0003-4855-4208 [B]

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR
Igor V. Ivanytskyi
Poltava State Medical University
Department of Family Medicine and Therapy
23, Shevchenko St., Poltava 36000, Ukraine
tel: +380632235548, e-mail: ivivanytskyi@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 24.08.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування