



Міністерство освіти і науки України
The Ministry of Education and Science of Ukraine

EASTERN UKRAINIAN MEDICAL JOURNAL

СХІДНОУКРАЇНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Том 8 № 1' 2020
Volume 8 № 1' 2020

Заснований у 1994 році
Founded in 1994

Суми, Сумський державний університет
Sumy, Sumy State University

З 17.11.2018 р. відбулась офіційна зміна назви видання з «Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень» на «Eastern Ukrainian Medical Journal»

Журнал публікує статті, які розглядають актуальні питання клінічних та експериментальних медичних досліджень, випадки з медичної практики та огляд літератури, підготовлені професорсько-викладацьким складом, аспірантами, здобувачами університету та інших ВНЗ, а також вченими та спеціалістами інших наукових установ України та за її межами.

Для викладачів ВНЗ, наукових працівників, аспірантів.

Рекомендовано до друку вченою радою
Сумського державного університету
протокол № 10 від 19.03.2020 р.

Адреса редакційної колегії:

вул. Р.-Корсакова, 2, м. Суми,
Україна 40007

The address of the editorial board:

2 R.-Korsakova St., Sumy 40007
Ukraine

Tel. (0542) 662-318
e-mail: eumj@med.sumdu.edu.ua
<http://eumj.med.sumdu.edu.ua>

Свідоцтво про реєстрацію
КВ № 19908-9708 ПР від 04.03.2013 р.

Президією ВАК України (наказ № 455
від 15 квітня 2014 р.) журнал зареєстровано
як наукове видання з медичних наук

Сміян О. І. – **головний редактор**, д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна; e-mail: o.smiyan@med.sumdu.edu.ua

Бергілевич О. М. – **заступник редактора**, д-р вет. наук, доцент, Сумський державний університет, Суми, Україна; e-mail: o.bergylevych@med.sumdu.edu.ua

Васильєва О. Г. – **секретар редакційної колегії**, канд. мед. наук, Сумський державний університет, Суми, Україна; e-mail: ol.vasilyeva@med.sumdu.edu.ua

Атаман О. В., д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Винниченко І. О., канд. мед. наук, Сумський обласний клінічний онкологічний диспансер, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Гарбузова В. Ю., д-р біол. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Кириленко С. Д., канд. біол. наук, Державний університет Кампінас, Кафедра структурної та функціональної біології, Кампінас, Бразилія;

Лобода А. М., д-р мед. наук, доцент, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Майданник В. Г., д-р мед. наук, академік НАМН України, Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ, Україна;

Москаленко Р. А., канд. мед. наук, доцент, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Погорєлов М. В., д-р мед. наук, доцент, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Smiyan O. I. - Editor-in-Chief, Doctor of Medical Sciences, Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine; e-mail: o.smiyan@med.sumdu.edu.ua

Berhilevych O. M. - Deputy Editor, Doctor of Veterinary Sciences, Associate Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine; e-mail: o.bergylevych@med.sumdu.edu.ua

Vasylieva O. G. - Editorial Secretary, PhD, Sumy State University, Sumy, Ukraine; e-mail: ol.vasilyeva@med.sumdu.edu.ua

Ataman O. V., Doctor of Medical Sciences, Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

Vynnychenko I. O., PhD, Sumy Regional Clinical Oncology Center, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

Harbuzova V. Yu., Doctor of Biological Sciences, Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

Kirilenko S. D., PhD, State University of Campinas, Department of Structural and Functional Biology, Campinas, Brazil;

Loboda A. M., Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

Maidannyk V. G., Doctor of Medical Sciences, Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine;

Moskalenko R. A., PhD, Associate Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

Pogorielov M. V., Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

Рейлі Гвендолін, кандидат наук, науковий співробітник відділу тканинної інженерії, Шеффілдський Університет, Шеффілд, Великобританія;

Романюк А. М., д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Сінгер Б. Б., канд. мед. наук, Інститут анатомії Університету Дуйсбург-Ессена, Німеччина;

Сміянов В. А., д-р мед. наук, доцент, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Средкова М. П., д-р мед. наук, професор, Медичний університет м. Плевен, Плевен, Болгарія;

Суходуб Л. Ф., д-р фізико-математичних наук, професор, чл.-кор. НАН України, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Усоніс В., д-р мед. наук, професор, Вільнюський університет, Вільнюс, Литва;

Фал А. М., д-р мед. наук, професор, Національний інститут Громадського Здоров'я, Варшава, Польща;

Циркунов В. М., д-р мед. наук, професор, Гродненський державний медичний університет, Гродно, Білорусь;

Чемич М. Д., д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна.

Reilly Gwendolen, PhD., Academic Staff Member at the Department of Tissue Engineering, Sheffield University, Sheffield, UK;

Romaniuk A. M., Doctor of Medical Sciences, Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

Singer B. B., PhD, Institute of Anatomy, University of Duisburg-Essen, Germany;

Smiyanov V. A., Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

Sredkova M. P., Doctor of Medical Sciences, Professor, Medical University of Pleven, Pleven, Bulgaria;

Sukhodub L. F., Dr. Sci. in Physics and Mathematics, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Ukraine, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

Usonis V., Dr. Med. Habil., Professor, Vilnius University, Vilnius, Lithuania;

Fal A. M., Doctor of Medical Sciences, Professor, National Institute of Public Health, Warsaw, Poland

Tsyркunov V. M., Doctor of Medical Sciences, Professor, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus;

Chemych M. D., Doctor of Medical Sciences, Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine.

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

CLINICAL MEDICINE

Л. М. Гончарук, О. І. Федів, В. Т. Кулачек, Я. М. Телекі	
ФІБРИНОЛІТИЧНА ТА ПРОТЕОЛІТИЧНА АКТИВНІСТЬ ПЛАЗМИ КРОВІ ПРИ ПЕПТИЧНІЙ ВИРАЗЦІ ШЛУНКА З УРАХУВАННЯМ ПАТОГЕННИХ ШТАМІВ HELICOBACTER PYLORI	1
В. С. Личко	
СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ЛОКАЛЬНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ ПІД ЧАС ГОСТРОЇ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ	8
В. В. Барановська, А. М. Романенко, Л. М. Захарцева	
ГІСТОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХРОМОФОБНОЇ КАРЦИНОМИ НИРКИ	15
М. О. Абрагамович, О. О. Абрагамович, О. П. Фаюра, Л. Р. Фаюра	
ОСОБЛИВОСТІ РЕДОКС-ГОМЕОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ ЗАЛЕЖНО ВІД ТЯЖКОСТІ СИНТРОПІЧНИХ КОМОРИДНИХ УРАЖЕНЬ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ	24
М. Є. Хоміцький	
ТИПОЛОГІЯ ПАТОПЕРСОНОЛОГІЧНИХ ТРАНСФОРМАЦІЙ У ХВОРИХ НА ШИЗОАФЕКТИВНИЙ РОЗЛАД	34
Є. Л. Коваленко, О. К. Мелеховець	
ВИКОРИСТАННЯ НИЗЬКОІНТЕНСИВНОЇ ВНУТРІШНЬОВЕННОЇ ЛАЗЕРНОЇ ТЕРАПІЇ У КОМПЛЕКСНОМУ ПІДХОДІ ДО КОРЕКЦІЇ ФАКТОРІВ РИЗИКУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ	43

L. M. Honcharuk, O. I. Fediv, V. T. Kulachek, Y. M. Teleki	
FIBRINOLYTIC AND PROTEOLYTIC ACTIVITY OF BLOOD PLASMA IN PEPTIC ULCER OF THE STOMACH, TAKING INTO ACCOUNT THE PATHOGENIC STRAINS OF HELICOBACTER PYLORI	
V. S. Lychko	
MODERN TREATMENT METHODS OF THE LOCALIZED INFLAMMATORY RESPONSE IN ACUTE CEREBRAL ISCHEMIA	
V. V. Baranovska, A. M. Romanenko, L. M. Zakhartseva	
HISTOLOGICAL FEATURES OF CHROMOPHOBE RENAL CELL CARCINOMA	
O. O. Abrahamovych, O. O. Abrahamovych, O. P. Fayura, L. R. Fayura	
REDOX-HOMEOSTASIS FEATURES IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS DEPENDENT ON SEVERITY OF THE INTERNAL ORGANS SYNTROPIC COMORBID LESIONS	
M. Ye. Khomitskyi	
TYPOLGY OF PATHOPERSONOLOGICAL TRANSFORMATIONS IN PATIENTS WITH SCHIZOAFFECTIVE DISORDER	
Ye. L. Kovalenko, O. K. Melekhovets	
INTRAVENOUS LASER THERAPY IN A COMPREHENSIVE APPROACH TO THE CORRECTION OF RISK FACTORS OF ARTERIAL HYPERTENSION	

**О. І. Сміян, П. І. Січненко, О. П. Мощич,
В. А. Горбась, С. В. Гірін, О. В. Іванушко,
О. О. Мощич**

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ АЛГОРИТМУ
КОМПЛЕКСНОЇ ОЦІНКИ СТАНУ ОРГАНІЗМУ
У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНОЮ
ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

52

О. А. Голубовська, В. І. Висоцький

ДЕЯКІ АСПЕКТИ ВЕДЕННЯ ВІЛ-
ІНФІКОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ З ПАТОЛОГІЄЮ
ОРГАНІВ ТРАВНОЇ СИСТЕМИ В КОНТЕКСТІ
ПРАКТИКИ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ

72

І. М. Фуштей, К. Л. Ніколаєва, Є. В. Сідь

РІВНІ МАРКЕРІВ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ
ВІДПОВІДІ У ПАЦІЄНТІВ З ЛЕГЕНЕВОЮ
ГІПЕРТЕНЗІЄЮ НА ФОНІ ХОЗЛ

84

**O. I. Smiyan, P. I. Sichnenko, O. P. Moshchych,
V. A. Gorbas, S. V. Girin, O. V. Ivanushko,
O. O. Moshych**

EXPERIENCE IN APPLICATION OF
THE COMPLEX ORGANISM ASSESSMENT
IN CHILDREN WITH CHRONIC
GASTRODUODENAL PATHOLOGY

O. A. Golubovska, V. I. Vysotskyi

SOME ASPECTS OF MANAGEMENT OF HIV-
INFECTED PATIENTS WITH PATHOLOGY OF
DIGESTIVE SYSTEM IN CONTEXT OF
FAMILY MEDICINE PRACTICE

I. M. Fushtey, K. L. Nikolaieva, E. V. Sid'

LEVELS OF SYSTEMIC INFLAMMATORY
RESPONSE MARKERS IN PATIENTS WITH
PULMONARY HYPERTENSION AND COPD

СУЧАСНА МЕДИЧНА ОСВІТА

MODERN MEDICAL EDUCATION

О. Є. Січкоріз

ВИВЧЕННЯ ДУМКИ ЛІКАРІВ-ІНТЕРНІВ
ЩОДО ПРОБЛЕМ ТА ПЕРСПЕКТИВ
ПРОФЕСІЙНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ В РАМКАХ
РЕФОРМУВАННЯ СИСТЕМИ ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я

91

М. Ю. Юсюк, А. М. Юсюк, Л. А. Юсюк

РЕФОРМА СИСТЕМИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я В
УКРАЇНІ ТА ЗАРУБІЖНИЙ ДОСВІД
МОДЕЛЕЙ ФІНАНСУВАННЯ

100

O. Ye. Sichkoriz

ASSESSMENT OF THE OPINION OF INTERNS
ON PROBLEMS AND PROSPECTS OF
PROFESSIONAL ACTIVITIES IN THE
FRAMEWORK OF THE HEALTH CARE
SYSTEM. REFORM

M. Yu. Yusiuk, A. M. Yusiuk, L. A. Yusiuk

HEALTH SYSTEM REFORM IN UKRAINE
AND FOREIGN EXPERIENCE OF FINANCING
MODELS

ТЕОРЕТИЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

THEORETICAL & EXPERIMENTAL MEDICINE

С. М. Звягін, Ю. В. Лахтін

РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ЕМАЛІ ПРИ
СУПРАОКЛЮЗІЙНИХ КОНТАКТАХ
ОКРЕМИХ ЗУБІВ У ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ

108

S. M. Zviahin, Yu. V. Lakhtin

RESISTANCE OF ENAMEL IN SUPRA-
OCCLUSION CONTACTS OF INDIVIDUAL
TEETH IN RATS OF VARIOUS AGES

Abstract

L. M. Honcharuk,
O. I. Fediv,
V. T. Kulachek,
Y. M. Teleki,

*Higher State Educational
Institution of Ukraine «Bukovynian
State Medical University»*

**FIBRINOLYTIC AND PROTEOLYTIC ACTIVITY OF BLOOD
PLASMA IN PEPTIC ULCER OF THE STOMACH, TAKING
INTO ACCOUNT THE PATHOGENIC STRAINS
OF HELICOBACTER PYLORI**

The **purpose** of the study is to investigate changes in fibrinolytic and proteolytic activity of blood plasma in patients with peptic ulcer (PU) taking into account pathogenic *Helicobacter pylori* (Hp) strains.

Materials and methods. 93 patients with PU were examined, of which 30 patients with PU and concomitant Hp cag A⁺/vac A⁺ (group I), 31 patients with PU and concomitant Hp cag A⁻/vac A⁻ (group II), 32 patients with PU without concomitant HP infection (group III). The control group consisted of 30 healthy individuals. Fibrinolytic activity of blood plasma was investigated with the help of lysis of azofibrin (fibrin associated with the azo dye orange), which in the alkaline medium turns a bright red color. The level of total (TFA), enzymatic (FFA) and non-enzymatic fibrinolytic activity (NFA) was evaluated. Proteolytic activity of blood plasma was determined by the lysis of azoalbumin, azocasein and azokol.

Research results. The study of fibrinolytic activity of blood plasma showed that the total fibrinolytic activity of blood plasma (TFA) in all groups was significantly higher compared to the control indicators: in patients of group I by 61.5 %, in patients by 40.9 %, in patients of group III by 30.3 %, with a significant intergroup difference between the groups. The growth of TFA was mainly due to FFA. In patients of group I, FFA increased by 2.06 times ($p < 0.05$), and in patients of group II – by 1.79 times ($p < 0.05$), in patients of group III – by 1.52 times ($p < 0.05$) compared with the control. In patients with group I, FFA increased by 12.5 % ($p < 0.05$) compared with group II. In all patients examined, there was an increase in the proteolytic activity of blood plasma, in particular in group I, the lysis of azoalbumin, azocasein and azocolol increased significantly 2.94 times, 2.83 times and 1.90 times, respectively, and in the patients of group II the investigated indicators increased accordingly 1.87-fold ($p < 0.05$), 1.96-fold ($p < 0.05$) and 1.40-fold ($p < 0.05$), in patients of group III, respectively 1.55 times ($p < 0.05$), 1.59 times ($p < 0.05$) and 1.18 times, compared to these values in almost healthy subjects. Significantly more significant changes in proteolysis were detected in the presence of pathogenic Hp strains.

Conclusion. Increased proteolytic and fibrinolytic activity of blood plasma is observed in patients with PU. The presence of concomitant Hp in PU leads to more pronounced changes in proteolysis and fibrinolysis. Pathogenic strains of Hp *cag cag A⁺/vac A⁺* cause significantly more abnormalities in hemostasis.

Keywords: peptic gastric ulcer, *Helicobacter pylori* strains, fibrinolytic and proteolytic activity.

Corresponding author: ludmylahoncharuk@gmail.com

Резюме

Л. М. Гончарук,

О. І. Федів,

В. Т. Кулачек,

Я. М. Телекі,

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», Театральна пл, 2, м. Чернівці, Україна, 58002

ФІБРИНОЛІТИЧНА ТА ПРОТЕОЛІТИЧНА АКТИВНІСТЬ ПЛАЗМИ КРОВІ ПРИ ПЕПТИЧНІЙ ВИРАЗЦІ ШЛУНКА З УРАХУВАННЯМ ПАТОГЕННИХ ШТАМІВ *HELICOBACTER PYLORI*

Мета роботи – з'ясувати зміни фібринолітичної та протеолітичної активностей плазми крові у пацієнтів із пептичною виразкою шлунка (ПВШ) із урахуванням патогенних штамів *Helicobacter pylori* (Hp).

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 93 хворих із ПВШ, з яких 30 пацієнтів із ПВШ та супутньою Hp *cag A⁺/vac A⁺* (група I), 31 особа із ПВШ та супутньою Hp *cag A⁻/vac A⁻* (група II), 32 хворих із ПВШ без супутньої Hp-інфекції (група III). Групу контролю склали 30 практично здорових осіб. Фібринолітичну активність плазми крові досліджували за допомогою лізису азофібрину (фібрину, асоційованого з азобарвником помаранчевого кольору), що в лужному середовищі забарвлюється в яскраво-червоний колір. Оцінювали рівень сумарної (СФА), ферментативної (ФФА) та неферментативної фібринолітичної активностей (НФА). Протеолітичну активність плазми крові визначали за лізисом азоальбуміну, азоказеїну та азоколу.

Результати дослідження. Дослідження фібринолітичної активності плазми крові показало, що СФА у всіх групах була достовірно вища порівняно із показниками контролю: у хворих I групи на 61,5 %, у II – на 40,9 %, у хворих III групи на 30,3 %, із наявністю вірогідної міжгрупової різниці між групами. Зростання СФА відбувалось в основному за рахунок ФФА. У хворих I групи ФФА зростав у 2,06 раза ($p < 0,05$), а у осіб II групи – у 1,79 раза ($p < 0,05$), у хворих III групи – у 1,52 ($p < 0,05$) у порівнянні із контролем. У хворих I групи ФФА зростала на 12,5 % ($p < 0,05$) порівняно із II групою. У всіх обстежених хворих встановлено зростання показників протеолітичної активності плазми крові, зокрема у I групі лізис азоальбуміну, азоказеїну та азоколу достовірно зростали відповідно у 2,94 раза, 2,83 раза та 1,90 раза, а у хворих II групи досліджувані показники підвищувались відповідно у 1,87 раза ($p < 0,05$), у 1,96 раза ($p < 0,05$) та у 1,40 раза ($p < 0,05$), у хворих III групи відповідно у 1,55 раза ($p < 0,05$), у 1,59 раза ($p < 0,05$) і у 1,18 раза порівняно із даними показниками у практично здорових. Встановлено достовірно істотніші зміни протеолізу при наявності патогенних штамів Hp.

Висновок. У хворих із ПВШ спостерігається підвищення протеолітичної та фібринолітичної активностей плазми крові.

Наявність супутньої Нр при ПВШ, призводить до більш виражених змін протеолізу та фібринолізу. Патогенні штами Нр sag A⁺/vac A⁺ зумовлюють достовірно істотніші порушення в ланці гемостазу.

Ключові слова: пептична виразка шлунка, штами *Helicobacter pylori*, фібринолітична та протеолітична активність.

Автор, відповідальний за листування: ludmylahoncharuk@gmail.com

Вступ

Пептична виразка шлунка (ПВШ) належить до найпоширеніших захворювань шлунково-кишкового тракту. Згідно даних літератури, 6,0–10,0 % населення світу хворіють на ПВШ, а смертність, внаслідок ускладнень даного захворювання, коливається від 6 до 9,7 на 100 тис. населення. За статистичними даними, майже 5 млн. населення України страждає на дане захворювання [1]. *Helicobacter pylori* (Нр) є основним етіологічним чинником в розвитку різноманітних захворювань шлунково-кишкового тракту: від безсимптомного носійства до ПВШ та раку шлунка [2, 3, 4, 5]. За даними Всесвітньої організації гастроентерологів у країнах Східної Європи та Азії інфікованість дорослого населення даною бактерією складає 70–80 % [6]. В Україні від 80 до 90 % дорослого населення інфіковані Нр. Важкість клінічного перебігу хелікобактеріозу залежить від ступеню патогенності штамів збудника, що визначається наявністю цитотоксичних генів. Штами Нр, що мають в своєму складі генотипи sagA, vac A, ice A, bab A призводять до розвитку ПВШ та раку шлунка [7, 8, 9]. Присутність vac A⁺ штамів підсилює стійкість бактерії до антибактеріальних лікарських засобів, спричиняє утворення пор в цитоплазматичній мембрані клітин епітелію, що призводить до їх вакуалізації. Штами sag A⁺ сприяють розвитку інтенсивної клітинної відповіді: запаленню слизової оболонки, підвищують продукцію цитокінів, сприяють клітинній проліферації та загибелі клітин [10]. Метою дослідження стало оцінити зміни фібринолітичної та протеолітичної активності плазми крові при ПВШ з урахуванням патогенних штамів *Helicobacter pylori*.

Матеріали та методи дослідження. Було обстежено 93 хворих із ПВШ. Розподіл хворих на групи здійснювався залежно від наявності патогенних штамів Нр:

- група I – 30 пацієнтів із ПВШ та супутньою Нр sag A⁺/vac A⁺
- група II – 31 особа із ПВШ та супутньою Нр sag A⁻/vac A⁻
- група III – 32 хворих із ПВШ без супутньої Нр-інфекції.

Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб (ПЗО), репрезентативних за віком та статтю.

Всім хворим для діагностики ПВШ було проведено фіброгастродуоденоскопію (ФГДС) з прицільною біопсією за загальноприйнятою методикою за допомогою фіброгастродуоденоскопа «Olympus». Наявність Нр визначали шляхом інвазивної експрес-діагностики інфекції за уреазною активністю біоптату, отриманого під час ендоскопічного дослідження слизової оболонки шлунка за допомогою діагностичних наборів ХЕЛПІЛ®-тест («АМА», Санкт-Петербург), морфологічними дослідженнями (забарвлення азур-П-еозином) [11] та за допомогою імунохроматографічного тесту на виявлення антигенів Нр у зразках фекалій (CegTest Biotec, S. L., Іспанія, «Фармаско»). Визначали штами Нр в калі, крові та біоптатах методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Фібринолітичну активність плазми крові досліджували за рівнем сумарної (СФА), ферментативної (ФФА) та неферментативної фібринолітичної активностей (НФА) з використанням реактивів фірми «Danish Ltd.» (м. Львів). Метод базується на лізисі азофібрину (фібрину, асоційованого з азобарвником помаранчевого кольору), що в лужному середовищі забарвлюється в яскраво-червоний колір [12].

$$\text{СФА} = E_{440} \times 40 \text{ (мл/год)}$$

$$\text{НФА} = E_{440} \times 40 \text{ (мл/год)}$$

$$\text{ФФА} = \text{СФА} - \text{НФА}$$

Визначення протеолітичної активності плазми крові проводили за методом К. Н. Веремесенко, О. П. Голобородько та ін. [13]. Метод ґрунтується на визначенні лізису

азоальбуміну (низькомолекулярних білків), азоказеїну (високомолекулярних білків) та азоколу (колагену).

Результати дослідження. Аналіз результатів досліджень свідчить про те, що у всіх обстежених хворих спостерігається підвищення інтенсивності фібринолітичної активності плазми крові. При цьому у хворих із Нр-позитивними ПВШ, спостерігали дещо інтенсивніше зростання даних показників. Так,

у хворих I групи СФА зростала на 61,5 % ($p < 0,05$), а у хворих II групи – на 40,9 % ($p < 0,05$), у порівнянні із ПЗО (табл. 1). У хворих III групи також відмічали зростання СФА на 30,3 % ($p < 0,05$), ніж у здорових. Встановлено достовірно істотніше зростання СФА у хворих із патогенними штамами Нр у порівнянні із даним показником у пацієнтів із ПВШ без супутньої Нр.

Таблиця 1 – Фібринолітична активність плазми крові при пептичній виразці шлунка, залежно від наявності *Helicobacter pylori* та патогенності штамів *Helicobacter pylori* ($M \pm m$)

Показники, що вивчалися	Нр sag A ⁺ /vac A ⁺ ПВШ (група I), n = 30	Нр sag A ⁻ /vac A ⁻ ПВШ (група II), n = 31	Нр «-» ПВШ (група III), n = 32	ПЗО (група IV) n = 30
СФА, мл/год	1,97 ± 0,04 p(зд) < 0,001	1,72 ± 0,05 p(зд) < 0,001 p(шт) = 0,003	1,59 ± 0,05 p(зд) < 0,001 p(Нр) = 0,026	1,22 ± 0,06
НФА, мл/год	0,98 ± 0,04 p(зд) < 0,001	0,88 ± 0,04 p(зд) < 0,044	0,80 ± 0,04	0,74 ± 0,05
ФФА, мл/год	0,99 ± 0,05 p(зд) < 0,001	0,86 ± 0,05 p(зд) < 0,001	0,73 ± 0,04 p(зд) < 0,001 p(Нр) = 0,045	0,48 ± 0,03

Примітка: n - абсолютна кількість хворих; p (зд) – рівень вірогідності розбіжності порівняно із практично здоровими особами; p (шт) – рівень вірогідності розбіжності між патогенними та непатогенними штамми Нр; p (Нр) – рівень вірогідності розбіжності залежно від наявності Нр

Надмірна активація фібринолітичної системи відбувається в основному за рахунок ферментативного фібринолізу. У хворих I групи показник ФФА зростав у 2,06 раза ($p < 0,05$), а у осіб II групи – у 1,79 раза ($p < 0,05$), а у хворих III групи – у 1,52 ($p < 0,05$) у порівнянні із ПЗО. У хворих I групи ФФА зростала на 12,5 % ($p < 0,05$) порівняно із II групою. Показник НФА у хворих із ПВШ також дещо підвищувався. Так, у обстежуваних із Нр sag A⁺/vac A⁺ НФА підвищувалась у 1,32 раза ($p < 0,05$), а в осіб із Нр sag A⁻/vac A⁻ даний показник зростав у 1,18 раза ($p < 0,05$) порівняно із ПЗО.

У обстежених хворих спостерігали також зростання необмеженого протеолізу, що підтверджувалось достовірним підвищенням інтенсивності лізису низькомолекулярних білків (азоальбуміну), високомолекулярних білків (азоказеїну) та колагенолітичної активності крові (азоколу) у порівнянні з групою практично здорових осіб (табл. 2). Наявність супутньої гелікобактерної інфекції,

ймовірно, сприяє вираженішому дисбалансу в системі протеолітичної активності плазми крові у хворих із ПВШ. У хворих I групи лізис азоальбуміну, азоказеїну та азоколу достовірно зростали відповідно у 2,94 раза, 2,83 раза та 1,90 раза, а у хворих II групи досліджувані показники протеолітичної активності плазми крові підвищувались відповідно у 1,87 раза ($p < 0,05$), у 1,96 раза ($p < 0,05$) та у 1,40 раза ($p < 0,05$) порівняно із даними показниками у ПЗО. У пацієнтів I групи рівень лізису азоальбуміну зростав у 1,89 раза ($p < 0,05$), рівень лізису азоказеїну у 1,77 раза ($p < 0,05$), ніж у хворих III групи. У хворих із Нр sag A⁻/vac A⁻ рівні лізису азоальбуміну, азоказеїну та азоколу були достовірно вищими відповідно у 1,20 раза, 1,23 раза та 1,18 раза, ніж у хворих із Нр-негативними ПВШ.

Обговорення результатів. Система фібринолізу відіграє важливу роль у підтриманні гемостазу, забезпечуючи нормальний кровообіг у судинах, підтримує кров у рідкому стані, перешкоджаючи

внутрішньосудинному тромбоутворенню. Збільшення фібринолізу свідчить про зниження здатності крові до згортання та схильність до розвитку геморагічних проявів. Підвищення

фібринолітичної активності плазми крові за рахунок ферментативного фібринолізу свідчить про високу активність плазміногену та його активаторів.

Таблиця 2 – Протеолітична активність плазми крові при пептичній виразці шлунка, залежно від наявності *Helicobacter pylori* та патогенності штамів *Helicobacter pylori* (M ± m)

Показники, що вивчалися	Hr sag A ⁺ /vac A ⁺ ПВШ (група I), n = 30	Hr sag A ⁻ /vac A ⁻ ПВШ (група II), n = 31	Hr «-» ПВШ (група III), n = 32	ПЗО (група IV) n = 30
Інтенсивність лізису азоальбуміну мл/год	3,18 ± 0,12 p(зд) < 0,001 p(шт) < 0,001	2,03 ± 0,11 p(зд) < 0,001	1,68 ± 0,09 p(зд) < 0,001 p(Hp) = 0,01	1,08 ± 0,07
Інтенсивність лізису азоказеїну, мл/год	4,39 ± 0,24 p(шт) < 0,001 p(ур) < 0,001	3,04 ± 0,14 p(зд) < 0,001	2,47 ± 0,13 p(зд) < 0,001 p(Hp) = 0,002	1,55 ± 0,10
Інтенсивність лізису азоколу, мл/год	1,45 ± 0,06 p(зд) < 0,001 p(шт) < 0,001	1,07 ± 0,06 p(зд) < 0,001	0,90 ± 0,06	0,76 ± 0,06

Примітка: n - абсолютна кількість хворих; p (зд) – рівень вірогідності розбіжності порівняно із практично здоровими особами; p (шт) – рівень вірогідності розбіжності між патогенними та непатогенними штамми Hp; p (Hp) – рівень вірогідності розбіжності залежно від наявності Hp

Підсилення інтенсивності фібринолітичної активності плазми крові, ймовірно, носить компенсаторний характер у відповідь на порушення мікроциркуляції в СО ТК. У літературі є відомості щодо зв'язку фібринолізу із протеолізом. Істотне збільшення інтенсивності необмеженого протеолізу в плазмі крові є наслідком надходження протеолітичних ензимів у системний кровотік, що спричинює глибокі порушення регуляції агрегатного стану крові за рахунок активації плазмових факторів коагуляційного гомеостазу, фібринолізу і тромбоцитів на тлі ушкодження

ендотеліальних клітин. Протеолітична система в нормі забезпечує неспецифічний розпад білків, підтримуючи фізіологічне функціонування органів та тканин організму. Можна стверджувати про виникнення порушень у діяльності протеїназно-інгібіторної системи плазми крові, що проявляється зростанням активності протеаз. Зростання протеолітичної активності плазми крові зумовлює патологічні процеси у слизовій оболонці травного каналу та сприяє появі ерозивно-виразкових уражень.

Висновки

1. У хворих із пептичною виразкою шлунка спостерігається підвищення протеолітичної та фібринолітичної (в основному за рахунок ферментативного компоненту) активностей плазми крові, що свідчить про порушення в ланці гомеостазу.

2. Наявність супутньої *Helicobacter pylori*

при пептичній виразці шлунка, з огляду на отримані дані, ймовірно, призводить до більш виражених змін протеолізу та фібринолізу. Присутність патогенних штамів *Helicobacter pylori* sag A⁺/vac A⁺ сприяє достовірно істотнішій інтенсифікації системи протеолізу та фібринолізу.

Перспективи подальших досліджень

У подальшому планується дослідити питання чутливості *Helicobacter pylori* у хворих із пептичною виразкою шлунка, з урахуванням

виявлених патогенних штамів, до антибіотиків та визначити шляхи подолання резистентності до антибактеріальних лікарських засобів.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

1. Гончарук Людмила Михайлівна, к. мед. н., доцент кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (ludmylahoncharuk@gmail.com, 050 538 14 56);
2. Федів Олександр Іванович, д. мед. н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»;
3. Кулачек Вероніка Тарасівна, к. мед. н., доцент кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (kulacheknika@gmail.com, 050 803 66 63);
4. Телекі Яна Михайлівна, к. мед. н., доцент кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», (jana_med@ua.fm, 050 664 89 12).

References (список літератури)

1. Mykhalskyi AV, Mykhalska YuA. [Features of physical therapy of gastric ulcer and duodenum at different stages of rehabilitation]. *Visnyk Kamianets-Podilskoho natsionalnoho universytetu imeni Ivana Ohienka. Fizychnye vykhovannia, sport i zdorovia liudyny*. 2018;(11):246-253. Режим доступу: <http://nbuv.gov.ua/UJRN/>
2. Dudnykova EV, Hylys EV, Zazian VH, Zazian AV, Chernova MS. [Influence of Helicobacter Pylori Dupa pathogenicity factors on the character of morphological pattern of gastric mucosa in diseases of the upper gastrointestinal tract in children]. *Kubanskyi nauchnyi medytsynskyi vestnyk*. 2016;(3):59-62. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2016-3-59-62>
3. Pozdeev OK, Pozdeeva AO, Valeeva YuV, Huliae PE. [Mechanisms of interaction of Helicobacter pylori with gastric mucosa epithelium. and pathogenicity factors contributing to successful colonization]. *Infektsiya i immunitet*. 2018;8(3):273-283. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2018-3-273-283>
4. Fadieienco HD, Kolesnikova OV. [Helicobacter pylori eradication: how to improve the effectiveness of therapy?]. *Suchasna gastroenterologhiia*. 2015;2(82):66-72. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/SGastro_2015_2_11.
5. Bastos J, Peleteiro B, Pinto H, Marinho A, Guimarães JT, Ramos E, et al. Prevalence, incidence and risk factors for Helicobacter pylori infection in a cohort of Portuguese adolescents (EpiTeen). *Dig Liver Dis*. 2013;45(4):290-5. doi: 10.1016/j.dld.2012.11.009.
6. Kanovska LV, Kaushanska OV, Bedyk NM, Novytska IO. [Helicobacter pylori as an urgent problem of modern gastroenterology (literature review)]. *Molodyi vchenyi*. 2016;(2):156-160. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/molv_2016_2_40
7. Baudron CR, Franceschi F, Salles N, Gasbarrini A. Extragastric diseases and Helicobacter pylori. *Helicobacter*. 2013;(18 Suppl 1):44-51. doi: 10.1111/hel.12077.
8. Bridge DR, Merrell DS. Polymorphism in the Helicobacter pylori CagA and VacA toxins and disease. *Gut Microbes*. 2013;4(2):101-17. doi: 10.4161/gmic.23797.
9. Kim A, Servetas SL, Kang J, Kim J, Jang S, Cha HJ, et al. Helicobacter pylori bab Paralogs Distribution and Association with cagA, vacA, and homA/B Genotypes in American and South Korean Clinical Isolates. *PLoS One*. 2015;10(8):0137078. doi: 10.1371/journal.pone.0137078.

10. Ysaeva HSh, Valyeva RY. [Biological properties and virulence of *Helicobacter pylori*]. *Kllynycheskaia mykrobiolohyia y antymykrobnaia khymyoterapyia*. 2018;(1):14-22.
11. Venerucci F. *Histopathology kits: methods and applications* Bologna, Milan: Bio-Optica, 2001.95 p.
12. Kravchenko NA, Yarmysh NV. [Biochemical and molecular genetic mechanisms of regulation of nitric oxide synthesis by endothelial NO synthase in normal and cardiovascular pathology]. *Ukrainskyi terapevtychnyi zhurnal*. 2007;(1):82-89.
13. Veremeenko KN, Holoborodko OP, Kyzym AY. *Proteoliz v norme y pry patolohy* [Proteolysis is normal and pathologists]. K: Zdorovia, 1988.198p.

(received 31.01.2020, published online 29.03.2020)

(одержано 31.01.2020, опубліковано 29.03.2020)

Abstract

V. S. Lychko,
Sumy State University, 2,
Rymskogo-Korsakova st., 40007
Sumy, Ukraine

**MODERN TREATMENT METHODS OF THE LOCALIZED
INFLAMMATORY RESPONSE IN ACUTE CEREBRAL
ISCHEMIA**

The article shows the results of a complex study of the leading index changes of the cytokine profile in patients with the brain infarction (BI) in the course of therapy with human cryopreserved cord blood serum (CCBS). Plasma levels of proinflammatory cytokines (interleukine-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α)) as well as anti-inflammatory factors – IL-4, IL-10 were tested in the blood serum of 350 patients in the mentioned medical condition on the 1st, 10th and 21st days of therapy.

All patients were divided into 2 groups: the 1st one (n = 175) got undifferentiated therapy with the additional administration of acetylsalicylic acid (ASA); the 2nd one (n = 175) got the therapy of 1st group complemented by administration of 1 ml of CCBS within 10 days. Additionally there were 2 more clinical sub-groups distinguished by National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) according to disease severity level: A group (n = 183) included patients in medium severity condition; B group (n = 167) comprised patients in critical condition. Plasma levels of IL-4, IL-6, IL-10 and TNF- α were specified by means of enzyme-linked immunosorbent analysis.

Summing up the above-mentioned, it is certain that the imbalance in immune system functioning, represented by a simultaneous lytic level increase of both proinflammatory (IL-6, TNF- α) and anti-inflammatory (IL-4, IL-10) cytokines, is observed shortly after the start of BI.

Additional administration of CCBS in a therapeutic complex caused more considerable and more rapid stabilization of proinflammatory factor values, which were ultimately close to the control ones. This substantially influenced the course of disease and its prognosis. The research showed no accurate reduction in anti-inflammatory cytokines levels of IL-4 and IL-10 which indicated intensive localized inflammatory response even at the end of the acute period of disease. However, comparing the mentioned values with those of the patients who were not additionally treated with CCBS, lower value levels have to be acknowledged. It may be explained by a more efficient and incipient reduction of proinflammatory cytokines concentration in the course of disease, which in its turn results in normalization of IL-4 and IL-10 levels.

Keywords: immune monitoring, cytokine, inflammation, ischemia, interleukine, imbalance.

Corresponding author: volodychko@gmail.com

Резюме

В. С. Личко,
Сумський державний
університет, вул.Римського-
Корсакова, 2, м. Суми, Україна,
40007

СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ЛОКАЛЬНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ ПІД ЧАС ГОСТРОЇ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ

В статті наведені результати комплексного вивчення особливостей змін провідних показників цитокінового профілю хворих на інфаркт головного мозку (ІГМ) в динаміці лікування кріоконсервованою сироваткою кордової крові (КСКК) людини. Були досліджені плазмові рівні як прозапальних цитокінів (інтерлейкін-6 (ІЛ-6), фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α)), так і протизапальних чинників – ІЛ-4, ІЛ-10 в сироватці крові 350 хворих з даною патологією на 1-шу, 10-ту і 21-шу добу лікування.

Всі хворі були розділені на 2 групи: 1-ша (n = 175), що отримувала недиференційовану терапію з додатковим призначенням ацетилсаліцилової кислоти (АСК); 2-га (n = 175) – терапія 1-ої групи, що була доповнена введенням 1 мл КСКК протягом 10 діб. За допомогою National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) також було виділено 2 клінічні підгрупи за ступенем тяжкості: А (n = 183) – хворі в стані середнього ступеня тяжкості; В (n = 167) – хворі в тяжкому стані. Визначення плазмових рівнів ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, ФНП- α проводили методом твердофазного імуоферментного аналізу.

В результаті було отримано дані про те, що вже з перших годин ІГМ спостерігається дисбаланс у функціонуванні імунної системи, який проявляється в одночасному літичному підвищенні рівнів як прозапальних (ІЛ-6, ФНП- α), так і протизапальних (ІЛ-4, ІЛ-10) цитокінів.

Додаткове застосування у лікувальному комплексі КСКК викликало більш значну та швидку стабілізацію значень прозапальних чинників, які були максимально наближені до контрольних, що суттєво впливало на перебіг і прогноз захворювання. Достовірного зниження рівнів протизапальних цитокінів ІЛ-4 та ІЛ-10 у ході дослідження виявити не вдалося, що говорить про вираженість локальної запальної реакції навіть на кінець гострого періоду захворювання. Але порівнюючи значення їх із групою хворих, що додатково не отримували КСКК, доводиться констатувати все ж таки більш низькі рівні даних показників. Можливо це пояснюється більш чітким і раннім зниженням концентрацій прозапальних цитокінів у динаміці захворювання, що в свою чергу призводить до нормалізації рівнів ІЛ-4 і ІЛ-10.

Ключові слова: імунологічний моніторинг, цитокін, запалення, ішемія, інтерлейкін, дисбаланс.

Автор, відповідальний за листування: volodlychko@gmail.com

Introduction

The localized inflammatory response of the brain tissue within acute anoxia occurs due to rapid formation of cytokines, which are specific bioregulatory glycoproteins. By their functional properties they are divided into pro- and anti-

inflammatory units [1, 2].

Interleukine-6 (IL) is one of the main triggers of the cytokine system in acute brain infarction (BI), which acts as a potent promotor of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis via the transmembrane receptors gp130 [3], and is synthesized not only by the cells of the immune

system (monocytes, macrophages, lymphocytes, microglial cells), but also by endotheliocytes, astrocytes and unstriated myocytes of blood vessels [4, 5].

Except being a mediator of inflammatory processes, tumor necrosis factor- α (TNF- α) is also a key molecule in regulation of normal differentiation, development and metabolism of different tissues [6, 7]. Due to its binding to the targeting membrane receptors at molecular level the signaling events are started that result in activating the transcription factors which in their turn control the activity of genes which encode the fusion of proinflammatory cytokines and cause a programmed cell death [8, 9].

TNF- α promotes the universal transcription factor NF- κ B, a group of multifunctional intracellular signaling pathways involving mitogen-activated protein kinases which control gene expression of immune response, apoptosis, proliferation, cell cycle control and angiogenesis [10, 11].

In the course of BI the presence of cerebral endothelium is frequently distinguished. That is TNF- α which makes special importance in its progression. TNF- α is proved to promote endothelium permeability, increase procoagulative capacity and reduce anticoagulative features along with accumulation of immune cells in tissues. TNF- α can also start the signaling events which result in activating the endotheliocytes apoptosis in vitro [6, 12].

In the course of acute cerebral ischemia an extensive induction of TNF- α is caused by the oxidative stress and glutamate excitotoxicity after the very first hour of neurologic disorder onset [13].

In the human's body there also exists an antagonist of the proinflammatory cytokine system which deactivates acute stress reactions. These effects can be realized due to the hyperproduction of anti-inflammatory triggers [14], one of which is IL-4. It is involved in T-helpers differentiation, controls the production of TNF- α , IL-1 β , IL-6 and IL-8, activates the macrophages, and strengthens their cytotoxic capabilities. In the course of acute hypoxia of brain tissue the maximum value of IL-4 gene expression is reached in first 6 hours, while the factor synthesis peaks in 48 hours. The highest production of IL-4 in vitro is observed on the 3rd day [15].

The mentioned cytokine promotes expression of the products of class II major histocompatibility system as well as antigen-presenting cells. To some extent it can be regarded as a functional analogue of interferon- γ [16, 17]. IL-4 causes an anti-

inflammatory effect by deactivating the functions of macrophages and their secretion of IL-1, IL-6, IL-8 and TNF- α [18].

Another important anti-inflammatory cytokine is IL-10, which is primarily produced by such immune cells as T-helpers, B-lymphocytes, monocytes and macrophages. An acute cerebral hypoxia causes the hyperproduction of IL-10 by these cells [19].

It acts as an inflammation inhibitor due to synthesis depression of other cytokines, chemokines and adhesive molecules, primarily of TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12 and others. This cytokine can depress the effector functions of macrophages, T-killers, neutrophils, synthesis of interferon- γ , the process of expression of adhesion molecules and alternatively stimulate chemotaxis, proliferation and thymocytes maturation [20, 21].

Being a protective factor for vascular endothelium, IL-10 greatly decreases the action of angiotonin II in the course of BI, which is always activated by the outputs of oxidative stress. It can modulate the reconstruction of vessels, reduce adhesion of leucocytes, improve leucocytal and endothelial interaction and provide vasodilatation by increased production of NO [22, 23].

Various immunoinflammatory reflexes are observed almost in all kinds of acute cerebrovascular pathology, while BI is the classic case of amicrobic inflammatory process which starts along with forming the necrotic zone of brain tissue and directly influences the damage severity. The intensity of system reactions in the course of inflammation is mainly determined by the levels of proinflammatory cytokines, prostaglandins, kinin and some hormones with leading values of IL-6 and TNF- α [24]. The initial rapid increase of their content in blood is the appropriate response of the immune system to the caused damage and has to promote the recruitment of immunodefence. Therefore, the immune monitoring in BI follow-up is prior in this case. It makes possible to estimate the level of damage and to make prognosis of the further course and outcome of disease [1, 25].

The objective was to perform a complex study of the character of changes of cytokine profile based on the patients' medical condition in acute brain infarction in the course of therapy with CCBS in order to estimate its immune modulating properties.

Methods and materials. The levels of proinflammatory (IL-6 and TNF- α) and anti-inflammatory (IL-4 and IL-10) cytokines were studied in the blood serum of 350 patients in

mentioned medical condition during their hospitalization on the 1st, 10th and 21st days of therapy in order to determine the degree of changes of cytokine profile in the course of BI.

The patients with BI were treated with a solution of human cryopreserved cord blood serum (CCBS) “Cryocell-cryocord”, which contained a set of different hemopoietins, growth factors, adaptogens and reproductive immune response-modulating agents. The solution was developed and produced by SI of ISC of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Academy of Medical Sciences and Ministry of Health Care of Ukraine (Kharkiv, Ukraine).

According to the medicamentous therapy all patients were randomly divided into 2 groups before the start of treatment: the 1st one (n = 175) got undifferentiated treatment with the additional administration of ASA; the 2nd one (n = 175) got undifferentiated therapy with the additional administration of ASA complemented by administration of 1 ml of CCBS solution intravenously within 10 days. Both groups of patients had the same clinical features of disease, comorbidity, age and sex.

The patients were graded by National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) according to their disease condition and the degree of neurologic deficit by 15 indexes, which were stated in points rated at the first hours of disease and in the course of therapy on the 10th and 21st day. Thus, all patients were divided into 2 clinical sub-groups: A group (n = 183) included patients in medium severity condition (an average point scaled by NIHSS in the 1st group was 11.74 ± 0.33 and 11.61 ± 0.22 in the 2nd one); B group (n = 167) comprised patients in critical condition (an average point scaled by NIHSS in the 1st group was 23.11 ± 0.37 and 24.06 ± 0.29 in the 2nd one).

Plasma levels of IL-4, IL-6, IL-10 and TNF- α were specified by enzyme-linked immunosorbent analysis. The statistical results were processed by Statistica 6.0 program.

Results. The analysis showed that average values of IL-6 proved to be the highest in blood serum of the patients with BI at the moment of hospitalization. At the same time these values exceeded the indexes of the control group almost ten-fold (34.33 ± 2.9 pg/ml in patients with severe BI compared to 3.51 ± 0.28 pg/ml in the control group, $p < 0.001$). Patients with medium severity condition of BI had 5 times higher IL-6 indexes (17.62 ± 2.3 pg/ml, $p <$

0.001) than the control group. The detected changes can indicate a considerable and early stress of the cytokine system in all patients, which is maximal in severe BI.

All severity-specific sub-groups of both groups had a firm reduction of plasma levels of IL-6 after the therapy compared to the indexes at the moment of hospitalization ($p < 0.05$). In A sub-groups of both groups the levels of IL-6 were close to each other on the 10th day of disease. There was a certain reduction of indexes compared to those of the 1st day after the acute neurological symptoms onset by 15.5 % and 37.3 %, respectively. It is attributable to the fact that in the not-critical brain tissue injury the levels of proinflammatory cytokines can approach to the stated values within a shorter period of time than in severe conditions. Apparently it takes place due to the early activation of anti-inflammatory factors.

On the 10th day reliably lower values of IL-6 were detected in patients with severe BI of the 2nd group in comparing to the corresponding indexes of the patients not treated with CCBS ($p < 0.05$) additionally. As for the percentage correlation the levels of IL-6 in patients with severe BI of the 2nd group reliably reduced by 48.5% on the 10th day of disease whereas the 1st group showed the reduction only by 30.1 %. Still a considerable difference in 18.4% can be indicative of the anti-inflammatory effects of CCBS being presented even in considerable injuries.

On the 21st day of therapy the levels of IL-6 were close to the control values almost in all groups of patients. It was clearly observed in patients of the 2nd group of A sub-group additionally treated with CCBS.

Seriously ill patients of both groups showed the highest TNF- α values (20.15 ± 0.71 and 21.06 ± 0.50 pg/ml correspondingly). This fact indicated the maximal strain of the cytokine system in the course of severe BI. Patients in severe condition of all sub-groups and patients in medium severity condition in the 1st group had tendency to reduction of TNF- α values on the 10th day of BI comparing to initial indexes registered on the 1st day, but it was not statistically significant. While analyzing the indexes of the 2nd group, the reduction of TNF- α levels was also noticed in patients of both severity-specific sub-groups on the 10th day of disease, which was statistically significant only in the severe condition group of patients ($p < 0.05$).

A certain reduction of TNF- α level was also observed in patients of the 2nd sub-group on the 21st

day of therapy, but its average value (7.24 ± 0.22 pg/ml) was a bit higher than that of A sub-group (5.34 ± 0.15 pg/ml). The patients of the 2nd group with severe BI additionally treated with CCBS had a considerably lower level of TNF- α than the patients of the 1st group ($p < 0.05$): 7.24 ± 0.22 pg/ml and 12.63 ± 0.47 pg/ml, correspondingly.

The study showed that patients with severe BI had the highest level of anti-inflammatory cytokine IL-4 in blood serum at the moment of hospitalization. Besides, its level was almost 3,6 times higher than the indexes in the control group (5.28 ± 0.34 pg/ml in both sub-groups compared to 1.48 ± 0.21 pg/ml of the control group, $p < 0.001$). Patients in medium severity condition of BI also had higher IL-4 indexes than those of the control group, but only by 2.5 times (3.74 ± 0.69 pg/ml, $p < 0.05$). The detected changes can be indicative of a functional strain of the anti-inflammatory system in all patients with BI which is fully observed in the course of severe conditions.

On the 10th day of therapy lower values of IL-4 were detected in patients with severe BI of the 2nd group in comparing to the corresponding indexes of the 1st group ($p < 0.05$). As for the percentage correlation, the levels of IL-4 in patients with severe BI of the 2nd group reliably reduced by 28.3% on the 10th day of disease whereas the 1st group showed the reduction only by 17.9 %.

On the 21st day of the therapy the changes in levels of the mentioned index proved to be positive, since the values were close to the control ones almost in all groups of patients. It was firmly stated in patients of the 2nd group of A sub-group additionally treated with CCBS. Patients with severe BI had the highest level values of IL-4 (3.25 ± 0.29 pg/ml) on the 21st day of a standard medical therapy, which still exceeded the control indexes by 2.2 times.

Besides, the patients with acute BI had the highest level of IL-10 in blood plasma on the 1st day of the therapy, while it exceeded the indexes of the control group almost by 4,4 times (2.52 ± 0.44 pg/ml in both sub-groups compared to 0.57 ± 0.17 pg/ml of the control group, $p < 0.001$). Patients in medium severity condition of BI had 3.5 times higher IL-10 indexes (2.00 ± 0.16 pg/ml, $p < 0.05$) than the patients in the control group.

Conclusions

Summing up the above-mentioned, it is certain that the imbalance in immune system functioning, represented by a simultaneous lytic level increase

In the course of the therapy all severity-specific sub-groups of both groups had reduction of IL-6 levels in blood plasma compared to the indexes of the first day. On the 10th day of the therapy, the patients in medium severity condition of BI had a slight reduction of index values compared to those stated at the moment of hospitalization, still it was not statistically significant. Similar findings proved to be in both groups of patients with severe condition ($p > 0.05$).

On the 21st day of the therapy the changes in levels of IL-10 in blood serum gradually reduced almost in all groups of patients, but the values didn't even get close to those of the control group. A certain reduction of IL-10 levels was stated only when comparing the values studied at the moment of hospitalization and on the 21st day of disease in both sub-groups of the group of patients which were additionally treated with CCBS in 3,6 and 2 times, correspondingly.

The direct correlation relationship between an average clinical result scaled by NIHSS and values of IL-6 ($r = + 0.89$; $p < 0.05$), TNF- α ($r = + 0.89$; $p < 0.05$) IL-4 ($r = + 0.95$; $p < 0.05$) and IL-10 ($r = + 0.97$; $p < 0.05$) was fixed in the course of statistical analysis. This correlation persisted throughout the therapy and was indicative of dependence of cytokine levels in blood plasma and a patient state in disease onset.

The direct correlation relationship between the levels of IL-6 and IL-4 ($r = +0.87$; $p < 0.05$), TNF- α and IL-4 ($r = +0.86$; $p < 0.05$), IL-6 and IL-10 ($r = + 0.91$; $p < 0.05$) as well as TNF- α and IL-10 ($r = + 0.88$; $p < 0.05$) is indicative of the potent simultaneous activation of pro- and anti-inflammatory cytokine systems in the course of BI.

Discussion. The measured changes of the cytokine system enable us to regard them as a special incipient and adaptable body mechanism in acute BI. The disease severity level is one of the key factors, which can substantially influence the degree of changes of leading pro- and anti-inflammatory factors. The results of the experiment suggest that CCBS has a powerful immunomodulating effect due to involving the interferons and anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-8 and IL-10).

of both proinflammatory (IL-6, TNF- α) and anti-inflammatory (IL -4, IL -10) cytokines, is observed shortly after the start of BI.

The detected characteristics confirm the direct

relation of the indicated factors to the early onset of both activation and suppression of the localized starting reaction because of the ischemic injury of brain tissue and their further functioning in the pathogenetic mechanisms of the acute cerebral ischemia progression.

Additional administration of CCBS in a therapeutic complex caused more considerable and more rapid stabilization of IL-6 and TNF- α values, which were ultimately close to the control ones. This substantially influenced the course of disease and its prognosis. The research showed no accurate

reduction in anti-inflammatory cytokines levels of IL-4 and IL-10, which indicated intensive localized inflammatory response even at the end of the acute period of disease. However, comparing the mentioned values with those of the patients who were not additionally treated with CCBS, lower value levels have to be acknowledged. It may be explained by a more efficient and incipient reduction of proinflammatory cytokines concentration in the course of disease, which in its turn results in normalization of IL-4 and IL-10 levels.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References (список літератури)

- Boehme AK, McClure LA, Zhang Y et al. [Inflammatory markers and outcomes after lacunar stroke levels of inflammatory markers in treatment of stroke study]. *Stroke*. 2016; 47 (3): 659–667. doi: 10.1161/strokeaha.115.012166.
- Ludewig P, Winneberger J, Magnus T. [The cerebral endothelial cell as a key regulator of inflammatory processes in sterile inflammation]. *Journal of Neuroimmunology*. 2019; 326: 38–44. doi: 10.1016/j.jneuroim.2018.10.012.
- Taga T, Kishimoto T. [gp130 and the interleukin-6 family of cytokines]. *Annual Review of Immunology*. 1997; 15: 797–819. doi: 10.1146/annurev.immunol.15.1.797.
- Erta M, Quintana A, Hidalgo J. [Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system]. *International Journal of Biological Sciences*. 2012; 8(9): 1254–1266. doi: 10.7150/ijbs.4679.
- Whiteley W, Jackson C, Lewis S et al. [Inflammatory markers and poor outcome after stroke: a prospective cohort study and systematic review of interleukin-6]. *Plos Medicine*. 2009; 6(9). e1000145. doi: 10.1371/journal.pmed.1000145.
- Chen AQ, Fang Z, Chen XL et al. [Microglia-derived TNF- α mediates endothelial necroptosis aggravating blood brain-barrier disruption after ischemic stroke]. *Cell Death & Disease*. 2019; 10: 1–18. doi: 10.1038/s41419-019-1716-9.
- Aggarwal BB. [Signalling pathways of the TNF superfamily: A double-edged sword]. *Nature Reviews Immunology*. 2003; 3(9): 745–756. doi: 10.1038/nri1184.
- Gelinas L, Falkenham A, Oxner A et al. [Highly purified human peripheral blood monocytes produce IL-6 but not TNF α in response to angiotensin II]. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2011; 12(3): 295–303. doi: 10.1177/1470320310391332.
- Leonoudakis D, Zhao P, Beattie EC. [Rapid tumor necrosis factor α -induced exocytosis of glutamate receptor 2-lacking AMPA receptors to extrasynaptic plasma membrane potentiates excitotoxicity]. *Journal of Neuroscience*. 2008; 28(9): 2119–2130. doi: 10.1523/jneurosci.5159-07.2008.
- Rath PC, Aggarwal BB. [TNF-induced signaling in apoptosis]. *Journal of Clinical Immunology*. 1999; 19(6): 350–364. doi: 10.1023/a:1020546615229.
- Montgomery SL, Bowers WJ. [Tumor necrosis factor- α and the roles it plays in homeostatic and degenerative processes within the central nervous system]. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. 2012; 7(1): 42–59. doi: 10.1007/s11481-011-9287-2.
- Zhang HR, Park YJ, Wu JX et al. [Role of TNF- α in vascular dysfunction]. *Clinical Science*. 2009; 116(3-4): 219–230. doi: 10.1042/cs20080196.
- Zou JY, Crews FT. [TNF α potentiates glutamate neurotoxicity by inhibiting glutamate uptake in organotypic brain slice cultures: neuroprotection by NF κ B].

- inhibition]. *Brain Research*. 2005; 1034(1-2): 11–24. doi: 10.1016/j.brainres.2004.11.014.
14. Zhao WH, Xie WJ, Xiao Q et al. [Protective effects of an anti-inflammatory cytokine, interleukin-4, on motoneuron toxicity induced by activated microglia]. *Journal of Neurochemistry*. 2006; 99(4): 1176–1187. doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.04172.x.
 15. Lee YW, Kuhn H, Hennig B et al. [IL-4-induced oxidative stress upregulates VCAM-1 gene expression in human endothelial cells]. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2001; 33(1): 83–94. doi: 10.1006/jmcc.2000.1278.
 16. Lewis DB, Yu CC, Meyer J et al. [cellular and molecular mechanisms for reduced interleukin-4 and interferon-gamma production by neonatal T-cells]. *Journal of Clinical Investigation*. 1991; 87(1): 194–202. doi: 10.1172/jci114970.
 17. Garg SK, Kipnis J, Banerjee R. [IFN-gamma and IL-4 differentially shape metabolic responses and neuroprotective phenotype of astrocytes]. *Journal of Neurochemistry*. 2009; 108(5): 1155–1166. doi: 10.1111/j.1471-4159.2009.05872.x.
 18. Paul WE. [Interleukin-4 – a prototypic immunoregulatory lymphokine]. *Blood*. 1991; 77(9): 1859–1870.
 19. Garcia JM, Stillings SA, Leclerc JL et al. [Role of interleukin-10 in acute brain injuries]. *Frontiers in Neurology*. 2017; 8:244. doi: 10.3389/fneur.2017.00244.
 20. Kang H, Yang PY, Rui YC. [Adenovirus viral interleukin-10 inhibits adhesion molecule expressions induced by hypoxia/reoxygenation in cerebrovascular endothelial cells]. *Acta Pharmacol Sin*. 2008; 29(1): 50–56. doi: 10.1111/j.1745-7254.2008.00718.x.
 21. Liesz A, Suri-Payer E, Veltkamp C et al. [Regulatory T cells are key cerebroprotective immunomodulators in acute experimental stroke]. *Nature Medicine*. 2009; 15(2): 192–199. doi: 10.1038/nm.1927.
 22. Kinzenbaw DA, Chu Y, Pena Silva RA et al. [Interleukin-10 protects against aging-induced endothelial dysfunction]. *Physiol Rep*. 2013; 1(6): e00149. doi: 10.1002/phy2.149.
 23. Dace DS, Khan AA, Kelly J et al. [Interleukin-10 promotes pathological angiogenesis by regulating macrophage response to hypoxia during development]. *Plos One*. 2008; 3(10). doi: 10.1371/journal.pone.0003381.
 24. Wang Q, Tang XN, Yenari MA. [The inflammatory response in stroke]. *Journal of Neuroimmunology*. 2007; 184(1-2): 53–68. doi: 10.1016/j.jneuroim.2006.11.014.
 25. Hu XM, Li PY, Guo YL et al. [Microglia/macrophage polarization dynamics reveal novel mechanism of injury expansion after focal cerebral ischemia]. *Stroke*. 2012; 43(11): 3063–3074. doi: 10.1161/strokeaha.112.659656.

(received 31.01.2020, published online 29.03.2020)

(одержано 31.01.2020, опубліковано 29.03.2020)

Abstract

V. V. Baranovska¹,
A. M. Romanenko²,
L. M. Zakhartseva¹,

¹*Bogomolets National Medical University;*

²*Institute of Urology of National Academy of Medical Science of Ukraine*

HISTOLOGICAL FEATURES OF CHROMOPHOBE RENAL CELL CARCINOMA

Introduction. Renal neoplasms are a common disease. Differential diagnostics of different tumor subtypes for prognosis and treatment is necessary given that some of them, like renal cell oncocytoomas, are benign, and others, like chromophobe renal cell carcinomas, are malignant. Unfortunately, the histological similarity between these tumors makes accurate diagnostics difficult. In some cases, additional diagnostic methods such as immunohistochemistry should be used. The aim of our study is to analyze the histological characteristics of chromophobe renal cell carcinomas and renal oncocytoomas, in order to specify their pathognomonic features, allowing for the confirmation of the diagnosis.

Materials and methods. We used data from histories of disease and histological postoperative material of 198 patients with chromophobe renal cell carcinoma and renal oncocytooma. After the diagnosis was confirmed, we described the histological features of the tumors and calculated their relative prevalence amongst the renal oncocytooma and chromophobe renal cell carcinoma tissues. To conclude, we identified the histological features that are more likely to be present in the case of chromophobe renal cell carcinoma.

Conclusions. Chromophobe renal cell carcinomas are present in 31 % of our samples. Tumors are more prevalent in patients in their sixth and seventh decade. Most chromophobe renal cell carcinomas are unilateral.

Chromophobe renal cell carcinomas have a polymorphic histological structure. The classic variant of chromophobe renal cell carcinoma is more common than the eosinophilic one. A mixed variant of chromophobe renal cell carcinoma is present in a minority of cases. The most common features of ChRCC are solid and alveolar growth patterns, clear and reticular cytoplasm, raisinoid nuclei.

After comparing the relative prevalence of various histological features in renal oncocytoomas to those present in chromophobe renal cell carcinomas, we are able to ascertain that chromophobe renal cell carcinomas tend to exhibit the following features significantly more often than renal oncocytoomas: differing nuclear size, raisinoid nuclei, reticular cytoplasm, clear cytoplasm.

The particular features mentioned in the preceding paragraph, can be present on a small subset of the tumor tissue, and are thus, often missed

during analysis, which can lead to misdiagnosis. In order to mitigate this risk, we recommend analyzing a big sample of tumor tissue and using additive methods such as immunohistochemistry with biomarkers CD 10 (56C6), CD 68 (KP1), Cytokeratin 7 (OV-TL 12/30), CD117/c-kit, Vimentin (Vim3B4), S-100 (4C4.9).

Keywords: chromophobe renal cell carcinoma, differential diagnostics, immunohistochemical method, eosinophilic renal neoplasms.

Corresponding author: baranowskawira@gmail.com

Резюме

В. В. Барановська¹,

А. М. Романенко²,

Л. М. Захарцева¹,

¹НМУ імені О.О.Богомольця;

²ДУ "Інститут урології" НАМН
України

ГІСТОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХРОМОФОБНОЇ КАРЦИНОМИ НИРКИ

Вступ і мета. Пухлини нирок є розповсюдженим станом, при якому диференційна діагностика гістологічних варіантів є принциповою для визначення прогнозу та лікування. В той самий час, це може викликати складності через гістологічну подібність різних видів новоутворень. Для вирішення цього питання необхідним є використання додаткових методів на зразок імуногістохімічної діагностики. Метою нашого дослідження є вивчення різноманіття будови хромофобної карциноми та виявлення патогномонічних гістологічних рис для її верифікації.

Матеріали та методи. Досліджено історії хвороби та гістологічні препарати оперативного видалених пухлин нирки 198 пацієнтів із діагнозом онкоцитом нирки або хромофобної карциноми нирки. Після підтвердження діагнозу визначено наявність різних гістологічних характеристик хромофобної карциноми нирки і розраховано вірогідність їх переважання в порівнянні з онкоцитомою нирки. З огляду на це, визначено ті гістологічні характеристики хромофобної карциноми нирки, вірогідність прояву яких була найвищою.

Висновки. Хромофобна карцинома нирки зустрічається в третині досліджуваних пухлин нирки, здебільшого серед пацієнтів на шостій та сьомій декаді життя. Частіше пухлина одностороння та безсимптомна.

Хромофобна карцинома нирки має різноманітну гістологічну будову, що ускладнює її діагностику. Класичний варіант хромофобної карциноми нирки спостерігається частіше за еозинофільний. Складним для діагностики хромофобної карциноми нирки є змішаний варіант, який має структури, схожі на інші види нирковоклітинних пухлин. Найбільш частими гістологічними рисами хромофобної карциноми нирки були солідний чи альвеолярний патерни росту, світла цитоплазма з ретикулярною структурою та родзиноподібне ядро.

При порівнянні розповсюдженості різних гістологічних рис при хромофобній карциномі нирки з онкоцитомою нирки було виявлено, що в хромофобній карциномі нирки більш вірогідним є виявлення наступних (за ступенем зростання вірогідності): різні розміри ядра в одній пухлині, родзиноподібні ядра, ретикулярна цитоплазма, світла цитоплазма.

Характерні для хромофобної карциноми риси можуть займати незначну площу. Це призводить до необхідності проводити дослідження великої кількості пухлинної тканини та застосовувати

імуногістохімічне дослідження з використанням наступної панелі антитіл: CD 10 (56C6), CD 68 (KP1), Cytokeratin 7 (OV-TL 12/30), CD117/c-kit, Vimentin (Vim3B4), S-100 (4C4.9).

Ключові слова: хромофобна карцинома нирки, диференційна діагностика, імуногістохімічний метод, еозинофільні пухлини нирок.

Автор, відповідальний за листування: baranowskawira@gmail.com

Вступ

Пухлини нирки входять до списку 10 найбільш розповсюджених злоякісних новоутворень серед населення України, займаючи суттєве місце в структурі смертності [1]. Гістологічна верифікація пухлини, гістологічний варіант та ступінь диференціації мають велике значення для протокової терапії та клінічного прогнозування новоутворень нирки [2, 3]. Незважаючи на використання сучасних методів дослідження, диференційна діагностика доброякісних та злоякісних пухлин нирки буває складною, що пов'язано з великою кількістю гістологічних варіантів. Найчастіше виникають проблеми з диференційною діагностикою онкоцитом нирки (ОН), яка є доброякісною, та хромофобної карциноми нирки (ХКН), а також еозинофільного варіанту світлоклітинної карциноми та онкоцитарного варіанту папілярної карциноми. Велике практичне значення цієї диференційної діагностики зумовлено тим, що ОН і ХКН відносяться до тієї групи пухлин нирок, де точний діагноз визначає необхідність хірургічного лікування [4].

Мета: вивчити різноманіття гістологічної будови ХКН та встановити патогномонічні гістологічні риси для її верифікації.

Матеріали та методи. Досліджено історії хвороби та гістологічні препарати хірургічно видалених пухлин нирки 198 пацієнтів, які перебували на лікуванні в Інституті урології з 1999 по 20116 рр. з діагнозом ОН або ХКН. Вік пацієнтів з ОН і ХКН варіював від 37 до 84

років (середній вік — 59,3). Розподіл за статтю: 53 % чоловіки, 47 % жінки. Для аналізу двовимірного розміру пухлин ми використали умовну величину “Розмірний індекс” (PI), що відповідає добутку двох вимірів пухлини по двом перпендикулярним осям (“висота” та “ширина”), які в свою чергу було визначено за допомогою УЗД, КТ і макроскопічного дослідження.

Для верифікації діагнозу проведено гістологічне дослідження мікропрепаратів. Ступінь диференціації пухлин встановлювався згідно з трирівневою системою градації хромофобних пухлин [5]. Серед гістологічних характеристик було проаналізовано патерни росту пухлин, що переважали, наявність некротичних осередків і крововиливів, характеристику строми, наявність запальної реакції та сполучнотканинної капсули, а також форму пухлинних клітин, різні характеристики цитоплазми, особливості структури ядра. Після гістологічного аналізу ми розраховували розповсюдженість вищезгаданих рис при ХКН за формулою, вказаною нижче, та порівнювали її із розповсюдженістю аналогічних рис при ОН, розрахованих попередньо таким самим чином. Після цього ми порівнювали отримані дані та розраховували коефіцієнт дельта, що відповідає частоті виявлення визначеної риси при ХКН в порівнянні з ОН. Серед цих ознак ми відібрали як найбільш діагностично значимі ті, які мали коефіцієнт дельта вище за 2,0 та вибірку більше 20.

Розповсюдженість ознаки серед ХКН	Верифіковані випадки ХКН із даною ознакою (n)
	Всі верифіковані випадки ХКН (43)
Розповсюдженість ознаки серед ОН	Верифіковані випадки ОН із даною ознакою (n)
	Всі верифіковані випадки ОН (123)
Коефіцієнт дельта	Розповсюдженість ознаки серед ХКН
	Розповсюдженість ознаки серед ОН

Результати

Клінічні дані

При дослідженні історій хвороб пацієнтів із ХКН проаналізовано віковий та статевий розподіл пухлини серед пацієнтів, симптоми, з якими відбулася маніфестація пухлин, їх локалізацію та стадію, варіант хірургічного лікування, а також розміри пухлин (за даними УЗД, КТ і макроскопічного дослідження післяопераційного матеріалу) з її макроскопічними особливостями.

Серед пацієнтів із ХКН співвідношення жінок до чоловіків становило 1:1. Вік пацієнтів із ХКН варіював від 28 до 82 років, середній вік становив 59,3 роки (серед чоловіків — 57,4 роки, серед жінок — 61,1 рік).

Симптоми, з якими відбулася маніфестація пухлини, були різними. 47,4 % пацієнтів із ХКН не мали жодних симптомів. 10,5 % мали гематурію, 21,5 % — біль в поперековій ділянці, 21,5 % — відчуття дискомфорту та тяжкості в попереку, 5,3 % — немотивовану втрату ваги протягом 2 місяців. В 5,3 % випадків відмічались скарги і на біль, і на гематурію. 71,4 % пацієнтів мали стадію T₁N₀M₀, 28,6 % — T₂N₀M₀.

Всім пацієнтам призначено хірургічне

лікування. Енуклеацію пухлини проведено в 5,3 %, нефректомію — 47,4 % (з них лапароскопічно 11 %), резекцію нирки з пухлиною — 47,4 % (з них лапароскопічно 44,4 %).

За даними інструментальних методів дослідження (УЗД, КТ), 52,6 % ХКН були лівосторонніми, 36,8 % — правосторонніми, в 10,5 % випадків спостерігалось двостороннє ураження. 29,4 % ХКН були локалізовані на межі між середнім і нижнім сегментом нирки, в той час як на межі між верхнім і середнім сегментом знайдено 23,5 % пухлин. Локалізація пухлини виключно в верхньому сегменті відмічена у 23,5 % пацієнтів із ХКН, в середньому — 17,6 %, в нижньому — 5,9 %.

Ми проаналізували розмір пухлин, виміряний за допомогою КТ, УЗД і макроскопічного дослідження післяопераційного матеріалу. Середній діаметр пухлини за даними КТ становив 5,5 см, за даними УЗД — 5,9 см, за даними макроскопічного дослідження — 6,1 см. За УЗД-даними, РІ ХКН варіював від 1,44 см² до 238,56 см², за даними КТ — від 3,99 см² до 148,92 см², за даними макроскопічного дослідження — від 2,25 см² до 540,00 см² (див. Таблиця 1).

Таблиця 1 – Розміри пухлини у пацієнтів з ХКН

Метод дослідження	Показник	Розмірний індекс, см ²
За даними УЗД	Мінімальний	1,44
	Максимальний	238,56
	Середній	48,30
	Медіана	17,39
За даними КТ	Мінімальний	3,99
	Максимальний	148,92
	Середній	38,73
	Медіана	20,91
За даними макроскопічного дослідження	Мінімальний	2,25
	Максимальний	540,00
	Середній	65,26
	Медіана	10,50

При дослідженні макроскопічних характеристик післяопераційного матеріалу, крім вищеописаного розміру пухлин, проаналізовано колір, наявність макроскопічно видимих крововиливів, некрозів, кіст і

рубцювання. По 29,4 % ХКН мали жовтий і коричневий колір, 25 % випадків — тілесний, 17,6 % — колір охри. 35,2 % ХКН мали крововилив у пухлинну тканину, рідше — некроз

(17,6 %), кісти (17,6 %), рубець в центрі (11,7 %).

Гістологічне дослідження

З усіх пацієнтів 31 % мали діагноз ХКН, 69 % — ОН. Для верифікації гістологічного діагнозу проведено дослідження препаратів, зафарбованих гематоксилином та еозином. Після встановлення гістологічного варіанту та ступеня диференціації ХКН проаналізовано основні гістологічні патерни росту пухлини, а саме: гніздчатий, альвеолярний, гландулярний, кістозний, тубулярний, трабекулярний, солідний, папілярний, саркоматоїдний. Окрім цього, визначено наявність міксоїдних змін строми, гіалінозу, капсули, фіброзування, а також запальної реакції.

Найбільш розповсюдженими патернами при ХКН в нашому дослідженні були солідний (58 %), альвеолярний (33 %) і кістозний (26 %). Дещо рідше зустрічалися гландулярний (21 %), трабекулярний (19 %) і гніздчатий (12 %) патерни. Найбільш рідкісними були наступні патерни росту: саркоматоїдний (2 %), тубулярний (5 %), папілярний (7 %). Комбінація двох або більше патернів росту мала місце в 69,8 % випадків і спостерігалася здебільшого за рахунок альвеолярного, солідного, гніздчатого та кістозного компонентів.

В 47 % ХКН було виявлено крововиливи в пухлинну тканину, в 19 % — осередки коагуляційного некрозу. При мікроскопічному дослідженні строми пухлини було виявлено, що в 47 % випадків мав місце гіаліноз пухлинної тканини, в 40 % — ділянки міксоїдної дегенерації. В 42 % пухлина мала сформовану сполучнотканинну капсулу, а в 14 % капсула була частково присутньою: мала ділянки переривання за рахунок нормальної ниркової тканини. Фіброзні зміни у власне пухлинній тканині мали місце в 23 % ХКН. Запальна реакція спостерігалася здебільшого на периферії пухлини в 35 % випадків, причому в більшості випадків мала місце лімфоцитарна інфільтрація (33 %), рідше — макрофагальна (2 %).

При аналізі цитологічних рис ХКН визначено варіанти структури цитоплазми (щільна, гранулярна, ретикулярна, гранулярна або світла), особливості ядра та ядерного вмісту.

В близько половині (49 %) випадків цитоплазма ХКН була щільною, 40 % пухлин мали світлоклітинні осередки. Цитоплазма 37 %

ХКН мала гранулярну структуру, а в 35 % — ретикулярну.

При дослідженні структури ядра визначено варіанти його форми (родзиноподібне, овальне, округле, багатокутне, ядра форми кавових зерен, сигароподібні, гігантські), а також наявність видимих на збільшенні $\times 100$ ядерців, виражену гранулярність ядерного вмісту за рахунок хроматину, наявність гіперхромного ядра, наявність ядер різного розміру та внутрішньоядерних вакуоль.

В 72 % випадків ядро ХКН було родзиноподібним, в 56 % — округлим, 35 % — багатокутним, 19 % — овальним. В поодиноких випадках ядра були гігантськими (5 %) або мали форму кавових зерен (5 %), сигароподібну форму (2 %). Ядерця на збільшенні $\times 100$ спостерігались в 30 % ХКН, внутрішньоядерна гранулярність за рахунок хроматину — в 65 %, внутрішньоядерна вакуолізація — в 12 %. Гіперхромні ядра мали місце в 65 % ХКН, а значні варіації в розмірах ядра в одній пухлині — в 26 %.

20 досліджених випадків (46,5 %) було віднесено до класичного варіанту ХКН, 16 (37,2 %) — до еозинофільного, 7 (16,3 %) — до змішаного. До grade 1 віднесено 18 ХКН (41,9 %), grade 2 (55,8 %) — 24, grade 3 — 1 (2,3 %), згідно з трирівневою градацією хромофобних пухлин.

Нами проведено аналіз розповсюдженості вищеописаних гістологічних характеристик ХКН в порівнянні з їх розповсюдженістю при ОН. Визначено коефіцієнт «Дельта», який вказує наскільки є вірогідною експресія певної гістологічної риси в ХКН в порівнянні з ОН (див. Таблиця 2). Дельта від 2 до 5 спостерігалася серед наступних рис: вакуолізація ядер, варіабельність розміру ядра в одній пухлині, сигароподібні ядра, ліпіди в пухлинній тканині. Дельта від 5 до 8 спостерігалася при наявності гігантських ядер, наявності ядер родзиноподібної форми та ретикулярної цитоплазми. Дельта 12,26 мала місце по відношенню до світлої цитоплазми пухлинних клітин. До ознак з дельтою 2 і вище та загальною вибіркою більше 20 належали світла цитоплазма, ретикулярна цитоплазма, родзиноподібні ядра та варіабельність розміру ядра в одній пухлині.

Таблиця 2 – Значимі морфологічні риси при диференційній діагностиці ХКН

Ознака	Загальна кількість випадків	ОН	ХКН	ОН, %	ХКН, %	Дельта
Світла цитоплазма	21	4	17	3	40	12,16
Ретикулярна цитоплазма	21	6	15	5	35	7,15
Родзиноподібні ядра	46	15	31	12	72	5,91
Гігантські ядра	3	1	2	1	5	5,72
Ліпіди	14	7	7	6	16	2,86
Сигароподібні ядра	2	1	1	1	2	2,86
Різний розмір ядер	23	12	11	10	26	2,62
Вакуолізація ядер	12	7	5	6	12	2,04

Обговорення результатів

В дослідженні проведено аналіз історій хвороб та післяопераційного гістологічного матеріалу за 17 років. Дані щодо статевого та вікового розподілу в нашому дослідженні не відрізнялись від даних, описаних в сучасній літературі. Moch, H. et al. не виділяють статевого переважання при ХКН [6]. Такі самі дані було отримано в нашому дослідженні, де співвідношення жінок до чоловіків становило 1:1. За даними Reutomaure M et al., середній вік пацієнтів із ХКН становить 58 років [7]. Середній вік пацієнтів в нашому дослідженні був незначно вищим — 59,3 роки, причому серед жінок ХКН діагностувалася пізніше, ніж серед чоловіків (61,1 рік проти 57,4).

В нашому дослідженні близько половини (47,4 %) пацієнтів з ХКН мали безсимптомний перебіг пухлини до її виявлення, а інша половина хворих мала варіабельні симптоми на зразок болювого синдрому, дискомфорту, гематурії тощо. В той самий час, було описано значно більший відсоток пухлин, що є безсимптомними. Наприклад, Sung Sun Kim et al. описали, що ХКН є випадковою знахідкою в 86,4 %, а в 13,6 % проявляється неспецифічними симптомами [8].

Зазвичай пацієнтів із ХКН виявляють на ранніх стадіях захворювання, з них 82 % мають стадію pT₁ і pT₂ [9]. В нашому дослідженні всі пацієнти мали стадію T₁ або T₂, причому T₁ зустрічалася частіше (71,4 %). Також, при дослідженні характеристик пухлини за допомогою КТ в нашому дослідженні середнім діаметром ХКН було 5,5 см, що є більшим у порівнянні з опублікованими в літературі розмірами. Наприклад, Ren W et al. описали, що, за даними КТ, серед-

ній діаметр ХКН становить 3,9±1,0 см [10]. В той самий час, в отриманих нами даних щодо розміру пухлин спостерігались розбіжності, пов'язані з різними способами вимірювання: якщо при КТ середній РІ становив 38,73 см², то при УЗД він був 48,3 см², а при макроскопічному дослідженні — 65,26 см².

Деякі автори описують наявність метастазів вже на момент встановлення діагнозу у 1,8–4,9 % хворих на ХКН [17]. Zimpfer, A. et al. зазначають, що серед цих пацієнтів прогноз асоційований з розміром пухлини, інвазією в дрібні судини, некрозами пухлинної тканини та наявністю ділянок з саркоматозним диференціюванням [17]. В нашому дослідженні жоден з пацієнтів не мав метастатичних уражень.

Було описано кілька різних гістологічних варіантів ХКН. Зазвичай виділяють класичний, еозинофільний і змішаний варіанти [10]. Для класичного варіанту характерна наявність великих клітин багатокутної форми, заповнених ретикулярною оптично прозорою цитоплазмою, що становлять близько 80 % клітин пухлини [3, 11, 12]. Класичний варіант, згідно з даними Melanie von Brandenstein et al., асоціюється з некротичними та саркоматозними змінами, високою швидкістю росту та метастазуванням [10]. В нашому дослідженні до цього варіанту було віднесено близько половини ХКН (46,5 %). Типова для класичної ХКН світла цитоплазма в нашому дослідженні спостерігалася в 40 % випадків. При порівнянні розповсюдженості цієї ознаки при ХКН з ОН ми отримали найвищий коефіцієнт дельта (12,6), що свідчить про те, що вірогідність виявлення світлоклітинних змін при ХКН в 12 разів вища. В той самий час, при виявленні класичної ХКН більш доцільно прово-

дити диференційну діагностику зі світлоклітинною нирковоклітинною карциною, адже для ОН світлоклітинні зміни цитоплазми не характерні.

При еозинофільному варіанті ХКН 80 % пухлини становлять еозинофільні клітини зі щільними білковими гранулами в цитоплазмі з можливою появою перинуклеарного засвітлення у вигляді вінчика та периферичною акцентуацією цитоплазми [12, 13]. До цієї групи було віднесено 37,2 % ХКН з нашої вибірки. Решта (16,3 %) припадала на змішаний варіант.

При аналізі гістологічних рис ХКН в нашому дослідженні спостерігались певні відмінності в порівнянні з опублікованими даними. Найбільш притаманним для ХКН, згідно з даними Nasir *et al.*, є альвеолярний патерн, хоча класифікація новоутворень нирок ВООЗ 2016 р. вказує на солідний патерн як на той, що переважає [8, 13, 14]. Згідно даним, опублікованим в класифікації ВООЗ, також може зустрічатися гніздчастий і тубулярний патерни, рідше — дрібногніздчастий, більш характерний для ОН, і тубулокістозний, ще рідше — трабекулярний і папілярний [8]. У нашому дослідженні в ХКН переважав солідний патерн росту (58 %), що співпадає з даними ВООЗ 2016 р., а альвеолярний спостерігався лише в третині пухлин. За даними Kim, S. S. *et al.*, більше ніж в 80 % випадків ХКН спостерігається комбінація двох або більшої кількості різних патернів [9]. За нашими даними, комбінації різних патернів росту спостерігались за рахунок найбільш розповсюджених варіантів (солідний, кістозний, альвеолярний, гніздчастий) і мали місце в 69,8 % ХКН. Саркоматоїдний патерн, наявність якого є обґрунтованим несприятливим прогностичним фактором, був найбільш рідкісним — 2 %. В той самий час, Foix, M. P. *et al.* зазначають, що саркоматоїдне

диференціювання може спостерігатися в 8 % випадків ХКН [13].

Ядро ХКН, за більшістю даних, може мати круглу чи роздиноподібну форму [11]. Серед пухлин з нашого дослідження 72 % мали роздиноподібні ядра, 56 % — округлі. Din, N. U. *et al.* пишуть, що можливою є поява двоядерних клітин, яких в жодній пухлині з нашої вибірки не спостерігалось. У дослідженні Din, N. U. *et al.* в 13 % ХКН спостерігалася наявність ядерних псевдовключень, що співпадає з нашими даними: в 12 % спостерігалася внутрішньоядерна вакуолізація [11]. Окрім того, ми визначили, що вірогідність виявлення родзиноподібних ядер при ХКН в 5,96 разів вища в порівнянні з ОН, а ретикулярної структури цитоплазми — в 7,21.

Так як стереотип щодо доцільності використання системи градації за Фурманом з визначенням ступеня ядерної атипії при ХКН було спростовано, для нашого дослідження було використано трирівневу систему градації хромофобних пухлин (Chromophobe Tumor Grading System), рекомендовану Міжнародним товариством уропатологів (International Society of Urologic Pathologists) [5, 17, 18]. В дослідженні ступеня диференціації хромофобних пухлин Finley DS *et al.* до категорії grade 1 віднесли 48,8 % ХКН, до grade 2 — 36,5 %, grade 3 — 14,7 % [18]. В нашому дослідженні розподіл ХКН за ступенем диференціації відрізнявся за рахунок переважання пухлин з категорії grade 2 (55,8 %), в той час як до grade 1 було віднесено 41,9 %, а до grade 3 — 2,3 %. До категорії grade 2, що переважала, було віднесено пухлини з наявністю географічного ядерного скупчення та відсутністю анаплазії. Лише 1 випадок, де спостерігались саркоматоїдні ділянки, було віднесено до групи grade 3.

Висновки

1. Хромофобна карцинома нирки зустрічається в третині досліджуваних пухлин, здебільшого серед пацієнтів на шостій та сьомій декаді життя. Частіше пухлина одностороння та безсимптомна.

2. Хромофобна карцинома нирки має різноманітну гістологічну будову, що ускладнює її діагностику. Класичний варіант хромофобної карциноми нирки спостерігається частіше за еозинофільний. Складним для діагностики хромофобної карциноми нирки є змішаний варіант,

який має структури, схожі на інші види нирковоклітинних пухлин. Найбільш частими гістологічними рисами хромофобної карциноми нирки були солідний чи альвеолярний патерни росту, світла цитоплазма з ретикулярною структурою та родзиноподібне ядро.

3. При порівнянні проявів різних гістологічних рис при ХКН з ОН з урахуванням розміру вибірки було виявлено, що в ХКН більш вірогідним є виявлення наступних (за ступенем зростання вірогідності): різні розміри ядра в одній пухлині, родзиноподібні ядра, ретикулярна цитоплазма, світла цитоплазма.

4. Для гістологічної верифікації ХКН необхідно враховувати наявність осередків типової структури, які можуть займати незначну площу. На тлі цього виникає необхідність проводити диференційну діагностику з іншими пухлинами на зразок ОН і різних видів нирковоклітинної карциноми (папілярної, світлоклітинної). Для

цього слід проводити аналіз великої кількості пухлинної тканини та застосовувати імуногістохімічне дослідження з використанням наступної панелі антитіл: CD 10 (56C6), CD 68 (KP1), Cytokeratin 7 (OV-TL 12/30), CD117/c-kit, Vimentin (Vim3B4), S-100 (4C4.9).

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

1. Барановська Віра Вікторівна, асистент кафедри патологічної анатомії №1 НМУ імені О. О. Богомольця (0634301553; baranowskawira@gmail.com);
2. Романенко Аліна Михайлівна, академік НАМН і член-кореспондент НАН України, завідувач лабораторії патології ДУ "Інститут урології" НАМН України (0674441955; romanenkoa5@hotmail.com);
3. Захарцева Любов Михайлівна, доктор медичних наук, завідувач кафедри патологічної анатомії №1 НМУ імені О. О. Богомольця (0509581681; lmzakhartseva@gmail.com).

References (список літератури)

1. Fedorenko ZP, Michailovich YY, Goulak LO, Gorokh YL, Ryzhov AY, Soumkina OV, Koutsenko LB. [BULLETIN OF NATIONAL CANCER REGISTRY OF UKRAINE KYIV - 2019]
2. Shapiro DD, Abel EJ. (2018). [Predicting aggressive behavior in small renal tumors prior to treatment]. *Annals of translational medicine*, 6 (Suppl 2). doi: 10.21037/atm.2018.12.46
3. Tomaszewski JJ, Uzzo RG, Smaldone MC. (2014). [Heterogeneity and renal mass biopsy: a review of its role and reliability]. *Cancer biology & medicine*, 11(3), 162. doi: 10.7497/j.issn.2095-3941.2014.03.002
4. Ng KL, Rajandram R, Morais C, Yap NY, Samarutunga H, Gobe GC, Wood ST. (2014). [Differentiation of oncocytoma from chromophobe renal cell carcinoma (RCC): can novel molecular biomarkers help solve an old problem?]. *Journal of Clinical Pathology*, 67(2), 97-104. doi: 10.1136/jclinpath-2013-201895
5. Badowska-Kozakiewicz AM, Budzik MP, Koczkodaj P, Przybylski J. (2016). [Selected tumor markers in the routine diagnosis of chromophobe renal cell carcinoma]. *Archives of medical science: AMS*, 12(4), 856. doi: 10.5114/aoms.2015.51188
6. Moch, H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. (2016). [The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs—part A: renal, penile, and testicular tumours]. *European urology*, 70(1), 93-105. doi: 10.1016/j.eururo.2016.02.029
7. Peyromaure M, Misrai V, Thiounn N, Vieillefond A, Zerbib M, Flam TA, Debré B. (2004). [Chromophobe renal cell carcinoma: analysis of 61 cases]. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 100(7), 1406-1410.
8. Kim SS, Choi YD, Shim MK, Kim J, Cho YM, Jang JJ, Choi C. (2012). [Microscopic and nuclear morphometric findings of chromophobe renal cell carcinoma, renal oncocytoma, and tumor with overlapping histology]. *Annals of diagnostic pathology*, 16(6), 429-435. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2012.03.002
9. Zimpfer A, Janke S, Hühns M, Schneider B, Kundt G, Zettl H, Erbersdobler A. (2014). [C-kit overexpression is not associated with KIT gene mutations in chromophobe renal cell carcinoma or renal oncocytoma]. *Pathology-Research and Practice*, 210(8), 521-525. doi: 10.1016/j.prp.2014.04.013
10. Ren W, Xue B, Qu J, Liu L, Li C, Zu X. (2018). [Localized chromophobe renal cell carcinoma: preoperative imaging judgment

- and laparoscopic simple enucleation for treatment]. *International braz j urol*, 44(5), 922-932. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2017.0519
11. Din NU, Fatima S, Ahmad Z. (2013). [Chromophobe renal cell carcinoma: a morphologic and immunohistochemical study of 45 cases]. *Annals of diagnostic pathology*, 17(6), 508-513. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2013.06.005.
12. von Brandenstein M, Puetz K, Schlosser M, Löser H, Kallinowski JP, Gödde D, Fries JW. (2015). [Vimentin 3, the new hope, differentiating RCC versus oncocytoma]. *Disease markers*, 2015. doi: 10.1155/2015/368534
13. Foix MP, Dunatov A, Martinek P, Mundó EC, Suster S, Sperga M, Alaghebandan R. (2016). [Morphological, immunohistochemical, and chromosomal analysis of multicystic chromophobe renal cell carcinoma, an architecturally unusual challenging variant]. *Virchows Archiv*, 469(6), 669-678. doi: 10.1007/s00428-016-2022-x
14. Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R, Kirkali Z. (2006). [2004 WHO classification of the renal tumors of the adults]. *European urology*, 49(5), 798-805. doi: 10.1016/j.eururo.2005.11.035
15. Delahunt B, Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, McCredie MR, Martignoni G, Eble JN, Jordan TW. (2007). [Fuhrman grading is not appropriate for chromophobe renal cell carcinoma]. *The American journal of surgical pathology*, 31(6), 957-960. doi: 10.1097/01.pas.0000249446.28713.53
16. Finley DS, Shuch B, Said JW, Galliano G, Jeffries RA, Afifi AA, Beldegrun AS. (2011). [The chromophobe tumor grading system is the preferred grading scheme for chromophobe renal cell carcinoma]. *The Journal of urology*, 186(6), 2168-2174. doi: 10.1016/j.juro.2011.07.068
17. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, Zhou M. (2013). [The International Society of Urological Pathology (ISUP) vancouver classification of renal neoplasia]. *The American journal of surgical pathology*, 37(10), 1469-1489. doi: 10.1097/PAS.0b013e318299f2d1

(received 18.02.2020, published online 29.03.2020)

(одержано 18.02.2020, опубліковано 29.03.2020)

Abstract

M. O. Abrahamovych¹,
O. O. Abrahamovych¹,
O. P. Fayura¹,
L. R. Fayura²,

¹Danylo Halytsky Lviv National
Medical University;

²Institute of Cell Biology of Na-
tional Academy of Science of
Ukraine

REDOX-HOMEOSTASIS FEATURES IN PATIENTS WITH
LIVER CIRRHOSIS DEPENDING ON SEVERITY OF THE
INTERNAL ORGANS SYNTROPIC COMORBID LESIONS

Relevance and purpose. Oxidative stress, as an imbalance in the anti-/prooxidants system, is a direct cause or one of the most important pathogenetic links of many diseases. Liver cirrhosis is not an exception. With its decompensation the syntropic comorbid lesions that worsen prognosis and often cause the death of patients of working age occur. However, despite the prevalence of studying the pathogenetic mechanisms of liver cirrhosis, the relationship between the content of pro- and antioxidants in the blood and the presence of comorbidities in different C. H. Child – R. N. Pugh classes is still insufficiently studied. Therefore, the aim of the study is to identify the redox homeostasis features in patients with liver cirrhosis depending on the internal organs syntropic comorbid lesions severity.

Materials and methods. The study was conducted in two stages. 75 patients (23 females (30.7%), 52 males (68.3%) (mean age – 47.2 ± 10.4 years) were included in the randomized trial with the preliminary stratification by the presence of liver cirrhosis. All of them were hospitalized and treated at the Department of Internal Medicine 1 at Danylo Halytsky Lviv National Medical University and the Gastroenterology Department of Lviv Regional Clinical Hospital – Lviv Regional Hepatology Center. All patients underwent the complex comprehensive clinical laboratory and instrumental examination of all organs and systems in accordance with the requirements of the modern medicine. To study the redox homeostasis state the contents of catalase and thiobarbituric acid products, in particular malondialdehyde, were determined. At the first stage, we determined the levels of malondialdehyde and catalase in the cirrhotic patients and syntropic comorbid lesions of the internal organs. According to the second stage we studied the dependence between the characteristic parameters of redox homeostasis changes and the severity of syntropic comorbidities in the cirrhotic patients using the correlation analysis. The actual material was handled on a personal computer in Excel 2010, Statistica 6.0, RStudio v. 1.1.442 and R Commander v.2.4-4 using descriptive statistics. The results obtained in the case of normal distribution were presented as $M \pm \sigma$, where n is the number of patients examined in the group, in case of abnormal distribution – Me [25.0%; 75.0%]. The difference was considered statistically significant if $p < 0.05$.

Results. In accordance with the first stage of the study, it was found that the malondialdehyde content was highest in patients with liver cirrhosis and varicose veins of the esophagus (VVE) of 3 degree, cirrhotic gastropathy (CGP) of 3 degree, varicose hemorrhoid veins (VHV) of 2 degree, cirrhotic cardiomyopathy of 3 degree, arterial hypotension of 2 degree, hepatopulmonary syndrome of 3 degree, hepatic encephalopathy (HE) of 3 degree, osteoporosis of 3 degree, anemia of 3 degree. The content of catalase was the lowest in patients with liver cirrhosis and with 3 degree VVE, 3 degree CGP, 3 degree VHV, 3 degree arterial hypotension, 3 degree hepatopulmonary syndrome, 3 degree HE, 2 degree osteoporosis, 2 degree anemia. In accordance with the second stage of the study it was revealed that the severity of VVE, CGP, VHV, cirrhotic cardiomyopathy, hepatopulmonary syndrome of hepatic encephalopathy, osteoporosis significantly increases with malondialdehyde content increasing. In its turn the content of catalase decreases with the VVE, CGP, VHV, cirrhotic cardiomyopathy, arterial hypotension, hepatopulmonary syndrome, osteoporosis severity increase.

Conclusions. Patients with liver cirrhosis have some features of redox homeostasis disorders with increasing of malondialdehyde and decreased of catalase content, depending on the severity of the synthropic comorbid lesions of the internal organs, the correlation of which is most pronounced in the presence of hepatopulmonary syndrome, osteoporosis and cirrhotic cardiomyopathy.

Keywords: liver cirrhosis, oxidative stress, antioxidants, prooxidants, comorbid lesions.

Corresponding author: fayurchuk@ukr.net

Резюме

М. О. Абрагамович¹,
О. О. Абрагамович¹,
О. П. Фаюра¹,
Л. Р. Фаюра²,

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького;

²Інститут біології клітини Національної академії наук України

ОСОБЛИВОСТІ РЕДОКС-ГОМЕОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ ЗАЛЕЖНО ВІД ТЯЖКОСТІ СИНТРОПІЧНИХ КОМОРБІДНИХ УРАЖЕНЬ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ

Актуальність і мета. Оксидативний стрес, як порушення балансу у системі анти- і прооксидантів, є безпосередньою причиною або однією з важливих патогенетичних ланок виникнення багатьох захворювань. Не винятком є і цироз печінки (ЦП), з декомпенсуванням якого виникають синтропічні коморбідні ураження, які погіршують прогноз та часто стають причиною смерті хворих працездатного віку. Проте, незважаючи на поширеність вивчення патогенетичних механізмів ЦП, і досі недостатньо є вивчений взаємозв'язок між вмістом про- і антиоксидантів у крові та наявністю коморбідностей у відповідності до тяжкості ЦП за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю. Тому метою дослідження є виявити особливості редокс-гомеостазу у хворих на ЦП залежно від тяжкості синтропічних коморбідних уражень внутрішніх органів.

Матеріали і методи. Дослідження проведено у два етапи. До дослідження за рандомізованим принципом із попередньою стратифікацією за наявністю ЦП залучено 75 хворих (23 жінки (30,7 %), 52 чоловіки (69,3 %), середній вік – 47,2 ± 10,4 років), які перебували на комплексному клінічно-лабораторно-інструментальному обстеженні та стаціонарному лікуванні у створеному на базі кафедри внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного універси-

тету імені Данила Галицького та гастроентерологічного відділу Львівської обласної клінічної лікарні Львівському обласному гепатологічному центрі. Усім хворим проведено комплексне клінічно-лабораторне та інструментальне обстеження всіх органів та систем відповідно до вимог сучасної медицини. З метою визначення показників редокс-системи вивчали вміст каталази та продуктів тіобарбітурової кислоти, а саме малонового діальдегіду (МДА). На першому етапі нами проводилося визначення вмісту МДА та каталази у хворих на ЦП та різного ступеня тяжкості синтропічні коморбідні хвороби. Другий етап дослідження полягав у визначенні залежності між характерними змінами параметрів редокс-гомеостазу та тяжкістю синтропічних коморбідних уражень у хворих на ЦП з використанням кореляційного аналізу.

Фактичний матеріал опрацьовано на персональному комп'ютері в програмах Excel 2010, Statistica 6.0, RStudio v. 1.1.442 та R Commander v.2.4-4 із використанням описової статистики. Отримані результати у випадку нормального розподілу представили у вигляді $M \pm \sigma$, n – кількість обстежених хворих у групі, у випадку ненормального розподілу – Me [25,0 %; 75,0 %]. Статистично достовірною вважали різницю, якщо $p < 0,05$.

Результати. У відповідності до першого етапу дослідження виявлено, що вміст МДА був найвищим у хворих на ЦП з варикозно розширеними венами стравоходу (ВРВС) 3 ступеня, цирозною гастропатією (ЦГП) 3 ступеня, варикозно розширеними гемороїдальними венами (ВРГВ) 2 ступеня, цирозною кардіоміопатією (ЦКМП) 3 ступеня, артеріальною гіпотензією 2 ступеня, гепатопульмональним синдромом 3 ступеня, печінковою енцефалопатією (ПЕ) 3 ступеня, остеопорозом 3 ступеня, анемією 3 ступеня. Вміст каталази був найнижчим у хворих на ЦП з ВРВС 3 ступеня, ЦГП 3 ступеня, ВРГВ 3 ступеня, ЦКМП 3 ступеня, артеріальною гіпотензією 3 ступеня, гепатопульмональним синдромом 3 ступеня, ПЕ 3 ступеня, остеопорозом 3 ступеня, анемією 2 ступеня. У відповідності до другого етапу дослідження виявлено, що зі збільшенням вмісту МДА достовірно наростає тяжкість ВРВС, ЦГП, ВРГВ, ЦКМП, гепатопульмонального синдрому печінкової енцефалопатії, остеопорозу. Зі зменшенням вмісту каталази наростає тяжкість ВРВС, ЦГП, ВРГВ, ЦКМП, артеріальної гіпотензії, гепатопульмонального синдрому, остеопорозу.

Висновки. У хворих на ЦП є особливості порушень редокс-гомеостазу з підвищенням вмісту МДА та зменшенням вмісту каталази залежно від тяжкості синтропічних коморбідних уражень внутрішніх органів, кореляція яких найбільш виражена за наявності гепатопульмонального синдрому, остеопорозу та ЦКМП.

Ключові слова: цироз печінки, оксидативний стрес, антиоксиданти, прооксиданти, коморбідні ураження.

Автор, відповідальний за листування: fayurchuk@ukr.net

Вступ

Оксидативний стрес, як порушення балансу у системі анти- і прооксидантів, є безпосередньою причиною або однією з важливих патогенетичних ланок виникнення багатьох захворювань. Не

винятком є і цироз печінки (ЦП) – хронічна поліетіологічна хвороба, яка проявляється структурною перебудовою паренхіми печінки у вигляді вузликової трансформації і фіброзу [1, 2], внаслідок некрозу гепатоцитів, появою шунтів між порталною та центральними венами в обхід ге-

патоцитів з виникненням портальної гіпертензії (ПГ) і печінкової недостатності [3, 4]. Тяжкість ЦП у хворого визначається наявністю позапечіночних коморбідних уражень інших органів та систем, які погіршують прогноз та часто стають причиною смерті хворих працездатного віку. Проте, незважаючи на поширеність вивчення патогенетичних механізмів ЦП, і досі недостатньо є вивченою залежність між вмістом про- і антиоксидантів у крові та наявністю коморбідностей різного ступеня тяжкості [5, 6, 7]. Тому метою дослідження є виявити особливості редокс-гомеостазу у хворих на ЦП залежно від тяжкості синтропічних коморбідних уражень внутрішніх органів.

Матеріали і методи. Дослідження проведено у два етапи. Отримавши письмову згоду на проведення обстеження відповідно до принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України до дослідження за рандомізованим принципом із попередньою стратифікацією за наявністю ЦП (накази МОЗ України № 593 від 12.12.2004 р., № 271 від 13.06.2005 р., № 433 від 03.07.2006 р., № 436 від 03.07.2006 р., № 128 від 19.03.2007 р., № 647 від 30.06.2010 р., № 280 від 11.05.2011 р.) залучено 75 хворих (23 жінки (30,7 %), 52 чоловіки (69,3 %), середній вік – $47,2 \pm 10,4$ років), які перебували на комплексному клінічно-лабораторно-інструментальному обстеженні та стаціонарному лікуванні у створеному на базі кафедри внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету та гастроентерологічного відділу Комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня» Львівському обласному гепатологічному центрі.

Серед усіх осіб 50 пацієнтів (66,7 %) хворіли на ЦП алкогольного генезу, вірус гепатиту С був причиною хвороби у шести пацієнтів (8,0 %). У 25,3 % випадків (19 осіб) діагностовано ураження печінки змішаного генезу – поєднані (наприклад, етанол і вірус гепатиту С – в 11 осіб (14,7 %)) ураження. Не вдалося виявити причину ЦП в однієї особи (1,3 %). Серед усіх пацієнтів у класі А за критеріями Ч. Г. Чайлд–Р. Н. П'ю було 19 хворих (25,3 %) (3 жінки (33,3 %), 16 чоловіків (84,2 %), середній вік – $43,8 \pm 9,9$ років), В – 29 хворий (38,7 %) (9 жінок (31,0 %), 20 чоловіків (69,0 %), середній вік – $45,6 \pm 9,4$ років), С – 27 хворих (36,0 %) (11 жінок (40,7 %), 16 чоловіків (59,3 %), середній вік – $51,3 \pm 10,8$ років).

Усім хворим проведено комплексне клінічно-лабораторне обстеження серцево-судинної (Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 03.07.2006 р. № 436 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія»»), дихальної (Накази Міністерства охорони здоров'я України № 433 від 03.07.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія»», № 128 від 19.03.2007 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія»»), кровотворної (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 647 від 30.06.2010 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим зі спеціальності «Гематологія»»), кістково-суглобової (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 676 від 12.10.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія»»), нервової (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 487 від 17.08.2017 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної за спеціальністю «Неврологія»») систем.

Серед показників редокс-гомеостазу визначали вміст малонового діальдегіду (МДА) та каталази (КАТ). З метою визначення вмісту МДА використовували методику, яка ґрунтується на активації пероксидного окиснення ліпідів йонами двовалентного заліза (Fe^{2+}) до кількості, яка реєструється спектрофотометрично з використанням реактивів Sigma-Aldrich, США. За високої температури, у кислому середовищі МДА реагує з 2-тіобарбітуровою кислотою, утворюючи забарвлений триметиновий комплекс, що володіє максимумом поглинання за 532 нм [8]. З метою визначення вмісту КАТ використовували методику, яка базується на здатності пероксиду водню (H_2O_2) утворювати зі солями молібдену стійкий забарвлений комплекс зі застосуванням реактивів Sigma-Aldrich, США. Інтенсивність забарвлення пероксидних сполук молібдену залежить від кількості H_2O_2 в розчині. КАТ, розкладаючи H_2O_2 , зменшує інтенсивність забарвлення в пробі [9].

На першому етапі нами проводилося визначення вмісту МДА та КАТ у хворих на ЦП та різного ступеня тяжкості синтропічних коморбідних хвороб.

Другий етап дослідження полягав у визначенні залежності між характерними змінами параметрів редокс-гомеостазу та тяжкістю синтропічних

коморбідних уражень у хворих на ЦП з використанням кореляційного аналізу.

Фактичний матеріал опрацьовано на персональному комп'ютері в програмах Excel 2010, Statistica 6.0, RStudio v. 1.1.442 та R Commander v.2.4-4 із використанням описової статистики. Кожен показник проходив перевірку на нормальність розподілу. Для порівняння вибірок із нормальним розподілом застосовували t-критерій Стюдента (Вільяма Сілі Госсета), порівняння трьох і більше груп - ANOVA (з пост-хок Дж. Тьюкі). Для порівняння вибірок з ненормальним розподілом застосовували критерій Г. Б. Манна – Д. Р. Уїтні, порівняння трьох і більше груп – В. Краскала – В. А. Уолліса (з пост-хок О. Дж. Дана). Для виявлення та оцінювання

взаємозв'язків між кількісними показниками проводили кореляційний аналіз методом параметричної кореляції з визначенням лінійного коефіцієнта кореляції К. Пірсона (r-Pearson) у випадку нормального розподілу та коефіцієнта кореляції Ч. Спірмена (r-Spearman) у випадку ненормального розподілу з подальшою якісною характеристикою тісноти зв'язку за шкалою Р. Е. Чеддока. Статистично достовірною вважали різницю, якщо $p < 0,05$.

Результати дослідження. У відповідності до першого етапу дослідження проводиться визначення вмісту МДА та КАТ у хворих на ЦП зі синтропічними коморбідними ураженнями різного ступеня тяжкості (таблиця 1).

Таблиця 1 – Вміст малонового діальдегіду та каталази у хворих на цироз печінки зі синтропічними коморбідними ураженнями різного ступеня тяжкості

№ за/ч	Синтропічні коморбідні ураження печінки, N = 75	МДА, мкмоль/л; M ± σ	КАТ, Од/мл; Me (25 %; 75 %)
1.	Варикозно розширені вени стравоходу (ВРВС) 1 ступеня	6,89 ± 2,77	16,98 (8,78; 30,23)
	ВРВС 2 ступеня	8,83 ± 3,63	14,79 (8,83; 26,50)
	ВРВС 3 ступеня	10,48 ± 3,44	10,85 (5,72; 21,14)
2.	Цирозна гастропатія (ЦГП) 1 ступеня	7,83 ± 3,05	17,00 (9,38; 29,53)
	ЦГП 2 ступеня	9,41 ± 3,80	14,26 (8,56; 24,59)
	ЦГП 3 ступеня	10,68 ± 3,03	11,68 (5,81; 21,53)
3.	Варикозно розширені гемороїдальні вени (ВРГВ) 1 ступеня	8,47 ± 3,75	20,64 (9,66; 31,5)
	ВРГВ 2 ступеня	9,62 ± 4,19	10,56 (5,81; 20,64)
	ВРГВ 3 ступеня	9,47 ± 1,13	9,71 (5,29; 14,85)
4.	Цирозна кардіоміопатія (ЦКМП) 1 ступеня	8,92 ± 4,08	14,84 (8,78; 27,10)
	ЦКМП 2 ступеня	10,04 ± 1,72	11,75 (5,89; 22,00)
	ЦКМП 3 ступеня	12,59 ± 2,38	9,51 (4,60; 12,48)
5.	Артеріальна гіпотензія 1 ступеня	8,54 ± 3,97	14,5 (8,67; 26,04)
	Артеріальна гіпотензія 2 ступеня	10,27 ± 3,75	14,79 (8,72; 27,70)
	Артеріальна гіпотензія 3 ступеня	8,92 ± 3,48	11,68 (5,81; 21,53)
6.	Гепатопульмональний синдром 1 ступеня	5,17 ± 1,72	26,50 (17,04; 60,82)
	Гепатопульмональний синдром 2 ступеня	8,37 ± 2,59	20,31 (8,33; 30,47)
	Гепатопульмональний синдром 3 ступеня	11,13 ± 3,73	9,51 (4,60; 12,48)
7.	Печінкова енцефалопатія (ПЕ) 1 ступеня	8,31 ± 3,77	14,79 (8,83; 26,50)
	ПЕ 2 ступеня	8,92 ± 3,49	14,50 (8,50; 26,50)
	ПЕ 3 ступеня	12,28 ± 1,48	10,16 (7,40; 16,95)
8.	Остеопороз 1 ступеня	7,29 ± 2,94	17,00 (8,83; 30,47)
	Остеопороз 2 ступеня	8,90 ± 2,85	14,79 (8,61; 24,01)
	Остеопороз 3 ступеня	11,19 ± 3,82	9,61 (4,94; 14,30)
9.	Анемія 1 ступеня	8,23 ± 3,13	14,5 (8,42; 27,70)
	Анемія 2 ступеня	9,22 ± 3,83	12,42 (7,63; 22,27)
	Анемія 3 ступеня	10,17 ± 3,18	17,00 (8,33; 30,47)

За результатами другого етапу дослідження виявлено, що вміст МДА є найвищим у хворих на ЦП зі синтропічними коморбідними ураженнями шлунково-кишкового каналу – ВРВС 3 ступеня ($10,48 \pm 3,44$ мкмоль/л), ЦГП 3 ступеня ($10,68 \pm 3,03$ мкмоль/л), ВРГВ 2 ступеня ($9,62 \pm 4,19$ мкмоль/л); серцево-судинної системи – ЦКМП 3 ступеня ($12,59 \pm 2,38$ мкмоль/л), артеріальною гіпотензією 2 ступеня ($10,27 \pm 3,75$ мкмоль/л); дихальної системи – гепатопульмональним синдромом 3 ступеня ($11,13 \pm 3,73$ мкмоль/л); нервової системи – ПЕ 3 ступеня ($12,28 \pm 1,48$ мкмоль/л); кістково-суглобової системи – остеопорозом 3 ступеня ($11,19 \pm 3,82$ мкмоль/л); кровотворної системи – анемією 3 ступеня ($10,17 \pm 3,18$ мкмоль/л). Вміст КАТ є найнижчим у хворих на ЦП зі синтропічними коморбідними ураженнями шлунково-кишкового каналу – ВРВС 3 ступеня ($10,85$

($5,72; 21,14$) Од/мл), ЦГП 3 ступеня ($11,68 (5,81; 21,53)$ Од/мл), ВРГВ 3 ступеня ($9,71 (5,29; 14,85)$ Од/мл), серцево-судинної системи – ЦКМП 3 ступеня ($9,51 (4,60; 12,48)$ Од/мл), артеріальною гіпотензією 3 ступеня ($11,68 (5,81; 21,53)$ Од/мл); дихальної системи – гепатопульмональним синдромом 3 ступеня ($9,51 (4,60; 12,48)$); нервової системи – ПЕ 3 ступеня ($10,16 (7,40; 16,95)$ Од/мл); кістково-суглобової системи – остеопорозом 3 ступеня ($9,61 (4,94; 14,30)$ Од/мл); кровотворної системи – анемією 2 ступеня ($12,42 (7,63; 22,27)$ Од/мл).

У відповідності до другого етапу дослідження проводиться визначення залежності між характерними змінами параметрів редокс-гомеостазу та тяжкістю синтропічних коморбідних уражень у хворих на ЦП з використанням кореляційного аналізу (таблиця 2).

Таблиця 2 – Взаємозв'язок між вмістом показників редокс-гомеостазу та тяжкістю синтропічних коморбідних уражень у хворих на цироз печінки

№ за/п	Показники редокс-гомеостазу Синтропічні коморбідні ураження	МДА	КАТ
1.	ВРВС	$r = 0,28; p = 0,01$	$r = -0,30; p = 0,005$
2.	ЦГП	$r = 0,34; p = 0,001$	$r = -0,31; p = 0,004$
3.	ВРГВ	$r = 0,26; p = 0,02$	$r = -0,32; p = 0,003$
4.	ЦКМП	$r = 0,39; p = 0,0002$	$r = -0,24; p = 0,03$
5.	Артеріальна гіпотензія	$r = 0,20; p = 0,08$	$r = -0,26; p = 0,02$
6.	Гепатопульмональний синдром	$r = 0,6; p < 0,001$	$r = -0,54; p < 0,001$
7.	Печінкова енцефалопатія	$r = 0,24; p = 0,03$	$r = -0,18; p = 0,1$
8.	Остеопороз	$r = 0,53; p < 0,001$	$r = -0,47; p < 0,001$
9.	Анемія	$r = 0,02; p = 0,9$	$r = -0,04; p = 0,7$

Зі збільшенням вмісту МДА достовірно наростає тяжкість коморбідних уражень шлунково-кишкового каналу - ВРВС ($r = 0,28$ (прямий слабкий кореляційний зв'язок); $p = 0,01$), ЦГП ($r = 0,34$ (прямий помірний кореляційний зв'язок); $p = 0,001$), ВРГВ ($r = 0,26$ (прямий слабкий кореляційний зв'язок); $p = 0,02$); серцево-судинної системи – ЦКМП ($r = 0,39$ (прямий помірний кореляційний зв'язок); $p = 0,0002$); дихальної системи – гепатопульмональний синдром ($r = 0,6$ (прямий значний кореляційний зв'язок); $p < 0,001$); нервової системи – печінкова енцефалопатія ($r = 0,24$ (прямий слабкий кореляційний зв'язок); $p = 0,03$); кістково-суглобової системи наростає тяжкість остеопорозу ($r = 0,53$ (прямий значний кореляційний зв'язок); $p < 0,001$). Зі

зменшенням вмісту КАТ наростає тяжкість коморбідних уражень шлунково-кишкового каналу – ВРВС ($r = -0,30$ (зворотній помірний кореляційний зв'язок); $p = 0,005$), ЦГП ($r = -0,31$ (зворотній помірний кореляційний зв'язок); $p = 0,004$), ВРГВ ($r = -0,32$ (зворотній помірний кореляційний зв'язок); $p = 0,003$); серцево-судинної системи – ЦКМП ($r = 0,24$ (прямий слабкий кореляційний зв'язок); $p = 0,03$); артеріальною гіпотензії ($r = -0,26$ (зворотній слабкий кореляційний зв'язок); $p = 0,02$); дихальної системи – гепатопульмональний синдром ($r = -0,54$ (зворотній значний кореляційний зв'язок); $p < 0,001$); кістково-суглобової системи – наростає тяжкість остеопорозу ($r = -0,47$ (зворотній помірний кореляційний зв'язок); $p < 0,001$).

Обговорення результатів. Поряд з порушенням редокс-гомеостазу у хворих нарастає тяжкість позапечінкових коморбідних синтропічних уражень, що дозволяє припустити їх причинно-наслідковий зв'язок. АФК (прооксиданти) у хворих на ЦП, утворюючись в мітохондріях гепатоцитів, клітинах К. В. фон Купфера, тобто локально у печінковому руслі, зумовлюють посилення синтезу ендотеліну-1, деактивацію оксиду азоту (NO) з утворенням активних форм нітрогену, виникнення локальної вазоконстрикції та подальше компенсаторне утворення NO. АФК та реактивні сполуки азоту [10, 11] зумовлюють окисне пошкодження, нітрування білків і S-нітрозилювання білків, ліпідів і дезоксирибонуклеїнової кислоти [12, 13], а отже масивне ураження печінкової тканини [14, 15]. У відповідь на зменшення вмісту NO у мікроциркуляторному руслі печінки з наростанням тяжкості її ураження і підвищення портального тиску компенсаторно посилюється системна продукція NO [16–18], що стає основною причиною периферійної вазодилатації. Компенсаторно у хворих на ЦП спостерігається гіперактивність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), зумовлена виникненням гіпоперфузії нирок внаслідок неадекватної периферійної вазодилатації, гіпотонії з утворенням надмірної кількості реніну [19, 20], ангіотензину II та альдостерону, у результаті чого відбувається активація симпатичної нервової системи (СНС) [21, 22]. Вплив надміру ангіотензину II опосередковується виникненням дисфункції ендотелію, вазоконстрикцією, затримкою води натрієм, генерацією АФК, медіаторів запалення і профіброзних цитокінів [23, 24, 25]. У результаті активації СНС відбувається посилення утворення адреналіну, норадреналіну, ацетилхоліну, проте внаслідок ендотеліальної дисфункції рецептори ендотеліоцитів стають нечутливими до них і регуляція процесів переходить на нейрогуморальний рівень. Як результат неадекватної периферичної вазодилатації, з компенсаторною активацією симпатoadреналової і РААС, підвищенням вмісту вазопресину, – збільшується об'єм циркулюючої крові, ударного і хвилинного об'ємів крові, що сприяє розкриттю венозних шунтів в легенях, порушенню оксигенації крові, що, поряд зі збільшенням фагоцитарної активності легень та продукуванням фагоцитами O_2^- , ста-

ють причиною виникнення гіпоксемії та гепатопульмонального синдрому [26]. Поряд із цим утворюються портокавальні колатералі, що проявляється розширенням вен нижньої третини стравоходу і шлунка, нижньої частини прямої кишки і пупкових вен серпоподібною зв'язки [27–31]. Шунтування крові повз печінку з накопиченням аміаку [32, 33] та ушкодження АФК аксонів нейронів і вегетативних ядер головного мозку стають причиною виникнення печінкової енцефалопатії – метаболічно індукованого, з можливістю регресії, порушення функцій головного мозку [19, 35]. Наростання печінково-клітинної недостатності, портокавальне шунтування, викид в судинне русло вазоактивних речовин (гістаміну, серотоніну) стають причиною гіперкінетичного кровообігу, що призводить до виникнення ЦКМП, гіпотонії, а депонування крові у селезінці внаслідок венозного застою [23], у свою чергу, призводить до спленомегалії та гіперспленізму, а отже, синергічно зі зниженням синтезу тромбопоетину та факторів згортання крові у цирозній печінці – до виникнення тромбоцитопенії і коагулопатій [36, 37]. Збільшення утворення АФК з подальшим синтезом асиметричного диметиларгініну та активних форм нітрогену зумовлює виражену вазоконстрикцію та гіпоперфузію нирок, а отже медулярну гіпоксію, що сприяє пошкодженню тубулярних клітин нирок [33] і виникненню гепаторенального синдрому. Встановлено, що у пацієнтів з алкогольним ЦП вмісти асиметричного та симетричного диметиларгінінів, корелюють зі ступенем ниркової недостатності [39–42]. Окрім того, тубулярні епітеліальні клітини не здатні синтезувати антиоксидант глутатіон, на відміну від інших клітин нефрона, тому є одними з найбільш чутливих до АФК. Внаслідком гепатоцелюлярної недостатності виникає дефіцит активних метаболітів вітаміну D, вторинний гіперпаратиреоз та дисбаланс в утворенні про- та протизапальних цитокінів, що є джерелом синтезу АФК. Це в комплексі призводить до виникнення остеопору [43].

Отже, у результаті тригерного впливу оксидативного стресу у хворих на ЦП виникають синтропічні коморбідні ураження, які реалізуються через ендотеліальну та вегетативну дисфункції.

Висновки

У хворих на ЦП є особливості порушень редокс-гомеостазу з підвищенням вмісту МДА та зменшенням вмісту КАТ залежно від тяжкості синтропічних коморбідних уражень внутрішніх органів, кореляція яких найбільш виражена за наявності гепатопульмонального синдрому, остеопорозу та ЦКМП.

Перспективи подальших досліджень

Вивчення спектру порушень редокс-гомеостазу у хворих на цироз печінки та синтропічними коморбідними ураженнями внутрішніх органів є перспективним напрямом дослідження, оскільки отримані результати дозволять медикаментозно впливати на відповідні ланки їх патогенезу, попереджуючи їх виникнення або наростання тяжкості.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Абрагамович Мар'яна Орестівна – д. м. н., професор кафедри сімейної медицини, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, тел. – 0505007477, e-mail: marjana2003@ukr.net;

Абрагамович Орест Остапович – д. м. н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, тел. – 0506652995, e-mail: docorest@gmail.com;

Фаюра Оксана Петрівна – магістр медицини, асистент кафедри внутрішньої медицини № 1, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, тел. – 0968141749, e-mail: fayurchuk@ukr.net;

Фаюра Любов Романівна – старший науковий співробітник, кандидат біологічних наук, Відділ молекулярної генетики та біотехнології, Інститут біології клітини Національної академії наук України, тел. – 0965799914, e-mail: fayural@gmail.com.

References (список літератури)

1. Schuppan D, Afdhal NH. *Liver Cirrhosis*. Lancet. 2008;371(9615):838–851. doi: 10.1016/s0140-6736(08)60383-9.
2. Sherlock S: Disorders of the liver and the biliary system. Blackwell: Oxford, 1989. 749 pp.
3. Abrahamovych OO, Abrahamovych MO, Tolopko SYa, Dovhan YP, Ferko MR, Fayura OP. Ultrasound Doppler-flowmetric signes of portal hypertension in patients with liver cirrhosis, complicated with edematous-ascitic syndrome. *Gastroenterologia Polska*. 2013;20(4):139-142.
4. Parnes E. Ya. Tsyroz pecheny. *Ros. med. zhurnal*. 1999;1:45–51.
5. Abrahamovych MO, Abrahamovych OO. Klasyfikatsiia tsyroz pechinky: retrospektyvnyi pohliad na problemu ta suchasne yii vyrishennia z urakhuvanniam syntropichnykh ko- ta polimorbidnykh urazhen khvoroho. *Medytsyna transportu Ukrainy*. 2013;2:10-16.
6. Abrahamovych OO, Fayura OP, Abrahamovych UO. Komorbidnist: suchasnyi pohliad na problemu; klasyfikatsiia (povidomlennia druhe). *Lvivskyi klinichnyi visnyk*. 2016;1:31-39. doi: 10.25040/lkv2016.01.031.
7. Abrahamovych OO, Fayura OP, Abrahamovych UO. Komorbidnist: suchasnyi pohliad na problemu; klasyfikatsiia (povidomlennia pershe). *Lvivskyi klinichnyi visnyk*. 2015;4:56-64. doi: 10.25040/lkv2015.04.056.
8. Tymrbulatov RR, Seleznev EY. Metod povysheniya intensivnosti svobodnoradykalnoho okysleniya lypidosoderzhashchykh komponentov krovy y eho dyagnostycheskoe znachenye. *Lab. delo*, 1981;4:209–211.
9. Koroliuk MA, Yvanova LY, Maiorova YH, Tokarev VE. Metod opredeleniya aktyvnosti katalazy. *Laboratornoe delo* 1983;10:16–18.
10. Vairappan B. Endothelial dysfunction in cirrhosis: Role of inflammation and oxidative stress. *World J Hepatol*. 2015;7(3):443–459. doi:10.4254/wjh.v7.i3.443.

11. Gracia-Sancho J, Lavina B, Rodriguez-Vilarrupla A, et al. Increased oxidative stress in cirrhotic rat livers: A potential mechanism contributing to reduced nitric oxide bioavailability. *Hepatology*. 2008;47(4):1248–1256. doi:10.1002/hep.22166.
12. Lee JH, Yang ES, Park JW. Inactivation of NADP+-dependent isocitrate dehydrogenase by peroxynitrite. Implications for cytotoxicity and alcohol-induced liver injury. *J. Biol. Chem.* 2003;278:51360–51371. doi: 10.1074/jbc.m302332200.
13. Ridnour LA, Thomas DD, Mancardi D, Espey MG, Miranda KM, Paolocci N, Feelisch M, Fukuto J, Wink DA. The chemistry of nitrosative stress induced by nitric oxide and reactive nitrogen oxide species. Putting perspective on stressful biological situations. *Biol. chem.* 2004;385:1–10. doi: 10.1515/bc.2004.001.
14. Balasubramaniyan V, Wright G, Sharma V, Davies NA, Sharifi Y, Habtesion A, Mookerjee RP, Jalan R. Ammonia reduction with ornithine phenylacetate restores brain eNOS activity via the DDAH-ADMA pathway in bile duct-ligated cirrhotic rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012;302:G145–G152. doi:10.1152/ajpgi.00097.2011.
15. MacMicking JD, Nathan C, Hom G, Chartrain N, Fletcher DS, Trumbauer M, Stevens K, Xie QW, Sokol K, Hutchinson N. Altered responses to bacterial infection and endotoxic shock in mice lacking inducible nitric oxide synthase. *Cell*. 1995;81:641–650. doi:10.1016/0092-8674(95)90085-3.
16. Guarner C, Soriano G, Tomas A, Bulbena O, Novella MT, Balanzo J, Vilardell F, Mourelle M, Moncada S. Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: relationship to endotoxemia. *Hepatology*. 1993;18:1139–1143.
17. Morales-Ruiz M, Jimenez W, Perez-Sala D, Ros J, Leivas A, Lamas S, Rivera F, Arroyo V. Increased nitric oxide synthase expression in arterial vessels of cirrhotic rats with ascites. *Hepatology*. 1996;24:1481–1486. doi:10.1053/jhep.1996.v24.pm0008938184.
18. Garcia-Estan J, Ortiz MC, Lee SS. Nitric oxide and renal and cardiac dysfunction in cirrhosis. *Clin. Sci. (Lond)*. 2002;102:213–222.
19. Zhou WC, Zhang QB, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J. Gastroenterol.* 2014, 20, 7312–7324. doi:10.3748/wjg.v20.i23.7312.
20. Shim KY, Eom YW, Kim MY, Kang HY, Baik SK. Role of the renin-angiotensin system in hepatic fibrosis and portal hypertension. *Korean J. Intern. Med.* 2018;33:453–461. doi:10.3904/kjim.2017.317.
21. Rajagopalan S, Kurz S, Münzel T, Tarpey M, Freeman BA, Griendling KK, Harrison DG. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J. Clin. Invest.* 1996;97:1916–1923. doi:10.1172/JCI118623.
22. Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, Ikenaka Y, Noguchi R, Nakatani T, Tsujinoue H, Fukui H. Angiotensin-II type 1 receptor interaction is a major regulator for liver fibrosis development in rats. *Hepatology*. 2001;34:745–750. doi:10.1053/jhep.2001.28231.
23. Grace JA, Klein S, Herath CB, Granzow M, Schierwagen R, Masing N, Walther T, Sauerbruch T, Burrell LM, Angus PW, et al. Activation of the MAS receptor by angiotensin-(1-7) in the renin-angiotensin system mediates mesenteric vasodilatation in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;145:874–884.e5. doi:10.1053/j.gastro.2013.06.036.
24. Pugsley MK. The angiotensin-II (AT-II) receptor blocker olmesartan reduces renal damage in animal models of hypertension and diabetes. *Proc. West Pharmacol. Soc.* 2005;48:35–38.
25. Jacobs BP, Dennehy C, Ramirez G, Sapp J, Lawrence VA. Milk thistle for the treatment of liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Med.* 2002;113(6):506–515. doi:10.1016/s0002-9343(02)01244-5.
26. Abrahamovych O, Abrahamovych M, Tolopko S, Fayura O, Ferko M. Character and Frequency of the Variations of Co- and Polymorbid Syntropic Extrahepatic Lesions and Their Dependence on the

- Hepatopulmonary Syndrome Severity Degree in Cirrhotic Patients. *Georgian Medical News*. 2016;11 (260):34–41.
27. Shah V, Toruner M, Haddad F, Cadelina G, Papapetropoulos A, Choo K, Sessa WC, Groszmann RJ. Impaired endothelial nitric oxide synthase activity associated with enhanced caveolin binding in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroent*. 1999;117(5):1222–1228. doi:10.1016/s0016 5085(99)70408-7.
28. Kwok W, Lee SH, Culbertson C, Korneszcuk K, Clemens MG. Caveolin-1 mediates endotoxin inhibition of endothelin-1-induced endothelial nitric oxide synthase activity in liver sinusoidal endothelial cells. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2009;297(5):G930–G939. doi:10.1152/ajpgi.00106.2009.
29. Shentu TP, He M, Sun X, Zhang J, Zhang F, Gongol B, Marin TL, Zhang J, Wen L, Wang Y, Geary GG, Zhu Y, Johnson DA, Shyy JY. AMP-Activated Protein Kinase and Sirtuin 1 Coregulation of Cortactin Contributes to Endothelial Function. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2016;36(12):2358–2368. doi:10.1161/ATVBAHA.116.307871.
30. Simões E Silva AC, Miranda AS, Rocha NP, Teixeira AL. Renin angiotensin system in liver diseases: Friend or foe? *World J. Gastroenterol*. 2017;23(19):3396–3406.
31. Jiang ZY, Zhou QL, Chatterjee A, Feener EP, Myers MG, White MF, King GL. Endothelin-1 modulates insulin signaling through phosphatidylinositol 3-kinase pathway in vascular smooth muscle cells. *Diabetes*. 1999;48:1120–1130.
32. Niki E. Lipid peroxidation: physiological levels and dual biological effects. *Free Radic. Biol. Med*. 2009;47:469–484.
33. Sessa WC. eNOS at a glance. *J. Cell Sci*. 2004;117(12):2427–2429.
34. Knapp LT, Klann E. Role of reactive oxygen species in hippocampal long-term potentiation: contributory or inhibitory? *J. Neurosci. Res*. 2002;70:1–7. doi:10.3748/wjg.v23.i19.3396.
35. Vásquez-Vivar J, Whittsett J, Martásek P, Hogg N, Kalyanaraman B. Reaction of tetrahydrobiopterin with superoxide: EPR-kinetic analysis and characterization of the pteridine radical. *Free Radic. Biol. Med*. 2001;31:975–985. doi:10.1016/s0891-5849(01)00680-3.
36. Shihata WA, Putra MRA, Chin-Dusting JPF. Is There a Potential Therapeutic Role for Caveolin-1 in Fibrosis? *Front. Pharmacol*. 2017;567:1–8. doi:10.3389/fphar.2017.00567.
37. Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2000; 20:2032–2037. doi:10.1161/01.ATV.20.9.2032.
38. Lluch P, Mauricio MD, Vila JM, Segarra G, Medina P, Del Olmo JA, Rodrigo JM, Serra MA. Accumulation of symmetric dimethylarginine in hepatorenal syndrome. *Exp. Biol. Med.* (Maywood) 2006;231:70–75. doi:10.1177/153537020623100108.
39. Ginès P, Guevara M, Arroyo V, Rodés J. Hepatorenal syndrome. *Lancet*. 2003;362:1819–1827. doi:10.1016/ S0140-6736(03)14903-3.
40. Nijveldt RJ, Teerlink T, van Leeuwen PA. The asymmetrical dimethylarginine (ADMA)-multiple organ failure hypothesis. *Clin. Nutr*. 2003;22:99–104. doi:10.1054/clnu.2002.0614.
41. DeLeve LD. Liver sinusoidal endothelial cells in hepatic fibrosis. *Hepatology*. 2015;61:1740–1746. doi:10.1002/hep.27376.
- (received 23.02.2020 published online 29.03.2020)
- (одержано 23.02.2020, опубліковано 29.03.2020)

Abstract

M. Ye. Khomitskyi,
*Zaporizhzhia State Medical University,
Mayakovskogo Ave, 26,
69035, Zaporizhzhia, Ukraine*

**TYPOLOGY OF PATHOPersonOLOGICAL
TRANSFORMATIONS IN PATIENTS WITH
SCHIZOAFFECTIVE DISORDER**

The issue of diagnostics, treatment and social rehabilitation of patients with endogenous psychoses with episodic course remains one of the most urgent problems of psychiatry, which, despite the considerable advances of science and practice, has not found a definitive solution. Significant difficulties of nosological separation in the group of endogenous psychoses with episodic course and evaluation of the pathopersonological aspect of the clinic are related to schizoaffective disorder.

The aim of the study was to establish a typology of pathopersonological transformations in patients with schizoaffective disorder based on the analysis of clinical-psychopathological, medical-psychological, clinical-ethological characteristics of remission. On the basis of "Regional Clinical Psychiatric Hospital" (Zaporizhzhia) 102 persons with the established diagnosis of schizoaffective disorder were examined. The main methods of the study were clinical psycho-pathological, psychodiagnostic, psychopathological, clinical-anamnestic, clinical-medical, social-medical and statistical analysis.

As a result of the conducted research, on the basis of the analysis of clinical-psychopathological, medical-psychological, clinical-ethological characteristics of remission, the typology of pathopersonological transformations was established.

The presence and prevalence of 4 main types of pathopersonological transformations in schizoaffective disorder ("affective-labile" (20.1 % of the contingent), "paranoid-dysthymic" (17.3 %), "hysteroid-agonistic" (25.9 %), "Neurocognitive-deficient" (16.9 %) and "mixed" (19.8 % of the contingent)), which differ in clinical-anamnestic, clinical-psychopathological, medical-psychological, neuropsychological and clinical-ethological characteristics and cause social (labor and family) maladjustment of varying degrees.

The clinical-anamnestic, clinical-psychopathological, medical-psychological, neuropsychological and clinical-ethological features identified in the study can be used to determine the type of pathopersonological transformations and its severity in patients with schizoaffective disorder and, accordingly, quantitative characteristics of individually needed psychopharmacological, psychotherapeutic and social rehabilitation activities and evaluation of their effectiveness in dynamics.

Key words: schizoaffective disorder, clinic, diagnostics, personality.

Corresponding author: nhomitski@ukr.net

Резюме**М. Є. Хоміцький,***Запорізький державний медичний університет, проспект Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Запорізька область, Україна, 69000***ТИПОЛОГІЯ ПАТОПЕРСОНОЛОГІЧНИХ ТРАНСФОРМАЦІЙ У ХВОРИХ НА ШИЗОАФЕКТИВНИЙ РОЗЛАД**

Питання діагностики, лікування та соціальної реабілітації хворих на ендогенні психози з епізодичним перебігом залишається одним з найактуальніших завдань психіатрії, яке, не зважаючи на значні успіхи науки і практики, не знайшло остаточного вирішення. Значні труднощі нозологічного відокремлення в середині групи ендогенних психозів з епізодичним перебігом та оцінки патоперсоналогічного аспекту клініки стосуються шизоафективного розладу.

Метою дослідження було встановлення типології патоперсоналогічних трансформацій у хворих на шизоафективний розлад на підґрунті аналізу клініко-психопатологічних, медико-психологічних, клініко-етологічних характеристик станів ремісії. На базі КУ «Обласна клінічна психіатрична лікарня» ЗОР (м. Запоріжжя) було обстежено 102 особи із встановленим діагнозом «шизоафективний розлад». Основними методами дослідження були клініко-психопатологічний, психодіагностичний, патопсихологічний, клініко-анамнестичний, клініко-катамнестичний та медико-соціальний а також медико-статистичний аналіз.

В результаті проведеного дослідження на підґрунті аналізу клініко-психопатологічних, медико-психологічних, клініко-етологічних характеристик станів ремісії було встановлено типологію патоперсоналогічних трансформацій у хворих на шизоафективний розлад. Встановлено наявність та частоту зустрічання 4-х основних типів патоперсоналогічних трансформацій при шизоафективному розладі («афективно-лабільний» (20,1 % контингенту), «паранойально-дистимічний» (17,3 %), «істеро-агоністичний» (25,9 %), «нейрокогнітивно-дефіцитарний» (16,9 %) та «змішаний» (19,8 % контингенту)), які відрізняються за клініко-анамнестичними, клініко-психопатологічними, медико-психологічними, нейропсихологічними та клініко-етологічними характеристиками та спричиняють соціальну (трудова та сімейна) дезадаптацію різного ступеня вираженості. Встановлені в результаті дослідження окремі клініко-анамнестичні, клініко-психопатологічні, медико-психологічні, нейропсихологічні та клініко-етологічні ознаки можуть бути використані при визначенні типу патоперсоналогічних трансформацій та його ступеня вираженості у хворих на шизоафективний розлад та, відповідно, – визначенні якісних та кількісних характеристик індивідуально необхідних психофармакологічних, психотерапевтичних та соціально-реабілітаційних впливів і оцінки їх ефективності в динаміці.

Ключові слова: шизоафективний розлад, клініка, діагностика, особистість.

Автор, відповідальний за листування: nhomitski@ukr.net

Вступ

Питання діагностики, лікування та соціальної реабілітації хворих на ендогенні психози з епізодичним перебігом залишається одним з найактуальніших завдань психіатрії, яке, не

зважаючи на значні успіхи науки і практики, не знайшло остаточного вирішення [1–3].

З огляду на той факт, що ендогенні психози з епізодичним перебігом характеризуються станами ремісії/інтермісії, тривалість яких в різних клінічних випадках складає від 6 місяців до де-

сятків років, саме наявні поза загостреннями психозу патоперсонологічні трансформації (ПпТ) більшою мірою визначають рівень самостійності та адаптації пацієнта на мікросоціальному (проблемно-вирішуюча поведінка) та макросоціальному (поведінка в суспільстві) рівнях, а врешті – якість життя пацієнтів та їх рідних [1, 2]. Об'єктивні складності оцінки особистісних характеристик спричинені відсутністю єдиного клінічного інструментарію для їх оцінки, невідомістю чітких меж та наявними складними зав'язками та взаємним проникненням між характеристиками особистості та нейрокогнітивними ознаками, формальними інтелектуальними здібностями, емоційним інтелектом, невербальними особливостями соціально-комунікативної поведінки та ін.

Значні труднощі нозологічного відокремлення в середині групи ендегенних психозів з епізодичним перебігом та оцінки патоперсонологічного аспекту клініки стосуються шизоафективного розладу (ШАР), що спричинено високим ступенем клінічного поліморфізму захворювання, явищами патоморфозу та складнощами формування репрезентативної вибірки в зв'язку з меншою поширеністю відносно афективних розладів та епізодичної шизофренії [1, 2].

Таким чином, визначення патоперсонологічних характеристик пацієнтів, які страждають на ШАР має поводитись в періоди ремісії / інтермісії і включати клініко-анамнестичне, клініко-психопатологічне, медико-психологічне, нейропсихологічне, клініко-етологічне є найбільш перспективним напрямком в пошуку прогностичних маркерів і механізмів формування дезадаптації, як мішеней медико-соціальної реабілітації (МСР).

Метою дослідження було встановлення типології патоперсонологічних трансформацій у хворих на ШАР на підґрунті аналізу клініко-психопатологічних, медико-психологічних, клініко-етологічних характеристик станів ремісії.

Контингенти та методи. На базі КУ «Обласна клінічна психіатрична лікарня» ЗОР (м. Запоріжжя) було обстежено 102 особи із встановленим діагнозом «шизоафективний розлад». Діагностика вищезазначених захворювань була здійснена згідно Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10). Середній вік пацієнтів дорівнював $45,0 \pm 10,3$ років; розподілення за статтю: 53 жінки та 49 чоловіків; тривалість захворювання від 2-х до 35 років, середній показник склав – $16,8 \pm 8,3$ років. Середній

вік пацієнтів на момент початку захворювання у вибірці дорівнював $28,2 \pm 7,6$ років.

Обов'язковими критеріями включення до вибірки виступали наявність стану клінічної ремісії з редукцією психотичної симптоматики та відсутність важкої соматичної та неврологічної патології, зловживання психоактивними речовинами. Всі пацієнти надали інформовану згоду на участь у дослідженні.

У дослідженні взяли участь пацієнти, які приймають типові і атипові нейролептики в поєднанні з коректорами (у разі потреби), антидепресантами, нормотиміками – в дозах, які не перевищують рекомендовані для підтримуючої (протирецидивної) терапії та мали різний рівень медикаментозного комплаєнсу, а також особи, які не приймали ніяких психофармакологічних засобів впродовж останніх місяців/років.

Основними методами дослідження були клініко-психопатологічний, психометричний, психодіагностичний, клініко-анамнестичний, клініко-етологічний а також методи математичної статистики.

Клініко-психопатологічний метод було використано для підтвердження встановленого діагнозу за критеріями Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду та стану ремісії/інтермісії на момент дослідження.

Психометричний метод використано для оцінки стану пацієнтів за Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) [4].

Психодіагностичним методом було досліджено особистісні характеристики за допомогою стандартизованого методу дослідження особистості (СМДО) [5] та особливості реагування на хворобу (РНХ) та рівень адаптивності за допомогою тестової методики ТОБОЛ [6]. Психодіагностичне обстеження також включало в себе оцінку нейропсихологічного статусу за допомогою набору нейрокогнітивних методик, заснованих на розробках А. Р. Лурия (Л. І. Васерман, 1997) [7].

Клініко-анамнестичний метод було застосовано шляхом поглибленого вивчення клініко-анамнестичних даних. Метод включав в себе аналіз медичної документації (амбулаторні карти), збір даних шляхом опитування пацієнта та його родичів і найближчого оточення.

Клініко-етологічний метод було застосовано для вивчення структури та типології невербальних характеристик соціально-комунікативної поведінки, а також кількісного аналізу з викорис-

танням глосарію, складеного V. P. Samokhvalov та O. E. Samokhvalova [8].

Статистичний аналіз даних було проведено методами клінічної та математичної статистики за допомогою програм MS Excel for Windows XP та SPSS 10.0.5 for Windows. Було проведено кластерний аналіз отриманих даних. З метою перевірки гіпотези щодо наявності зв'язку для кожної пари якісних ознак було застосовано метод аналізу чотирипольних таблиць із розрахунком непараметричних статистичних критеріїв (критерій Пірсона χ^2 , критерій Пірсона χ^2 з поправкою Йейтса, критерій Фішера ϕ).

Результати та їх обговорення.

При вивченні розподілу контингенту за соціально-демографічними характеристиками отримано такі результати. Середню освіту мали 22,5 % (23 особи) обстежених, середню спеціальну – 41,2 % (42 особи) та вищу – 36,3 % (37 осіб). Фактично працевлаштованими були лише 31,4 % (32 особи), в той час як 68,6 % контингенту (70 осіб) не були працевлаштованими впродовж що найменше останніх 3-х місяців. Серед працевлаштованих осіб 17,6 % (18 осіб) займали посади пов'язані з виконанням малокваліфікованої праці, хоча більшість з них (12 осіб) мали середню спеціальну або вищу освіту і в минулому отримали досвід праці за спеціальністю. Кваліфіковану працю виконували 7,84 % контингенту (8 осіб). На посадах, пов'язаних з виконанням розумової праці, були працевлаштовані лише 5,9 % контингенту (6 осіб). Оцінка показників стійкого зниження або втрати працездатності (інвалідизації) дала наступні результати. Інвалідами через психічне захворювання були 76,6 % контингенту (76 осіб) з яких 56,8 % (58 осіб) мали третю, а 19,8 % (18 осіб) – другу групу інвалідності. Пацієнтів, які не є інвалідами було 23,5 % (26 осіб), однак, майже половина з них (12 осіб) не були працевлаштованими.

Згідно з результатами, які було отримано при оцінці сімейного стану, на момент дослідження у шлюбі перебувають 36,3 % контингенту (37 осіб), в той час як 40,2 % (41 особа) є розлученими, а 23,5 % (24 особи) ніколи не перебували в офіційному або цивільному шлюбі.

При вивченні клініко-анамнестичних характеристик контингенту отримано такі результати. Клінічним типом ШАР, який домінував в групі обстеження, був змішаний тип (56 осіб). У 25 пацієнтів було діагностовано маніакальний тип, а у 21 особи – депресивний тип ШАР. До моменту обстеження в анамнезі пацієнтів зафіксова-

но від 2-х до 32-х епізодів хвороби та пов'язаних з ними госпіталізацій, в середньому у вибірці цей показник склав $11,9 \pm 6,8$ рази. При подальшому ретроспективному аналізі причин госпіталізацій (вивчення епікризів в амбулаторних картах та архівних історій хвороби, опитування родичів пацієнтів) з'ясовано, що в цілому по вибірці у 15,4 % випадків звернення за стаціонарним лікуванням більшою мірою були обґрунтовані соціально-побутовими чинниками: конфлікти з родичами, колегами по роботі, сусідами; алкоголізацією або наркотизацією; матеріально-побутовими проблемами. Оцінка медико-біологічних характеристик стосувалась дослідження якісних та кількісних характеристик медикаментозного лікування за весь час захворювання. Так, для активного та підтримуючого лікування переважної більшості (62 особи, 60,8 %) контингенту застосовувались класичні (конвенційні) нейролептики: трифлуоперазин, галоперидол, хлорпромазин, хлорпротиксен, зуклопентиксол та флюпентиксол в малих або середньотерапевтичних дозах. У 22 випадках (21,6 %) лікування нейролептиками доповнювалось призначенням коректорів (тригексифенідил) в дозі 2 – 4 мг на добу. У 36 випадках (35,3 % контингенту) лікування проводилось переважно атипovими антипсихотиками (рисперидон, клозапін, кветіапін) в малих та середньотерапевтичних дозах. У 35 випадках (24,3 % контингенту) провідною групою препаратів для активної та підтримуючої терапії були нормотимики (вальпроат натрію, карбамазепін та літію карбонат), призначення яких у більшій частині випадків (88,6 %) поєднувалось з застосуванням нейролептиків / антипсихотиків в дозах, які нижче середньотерапевтичних. Також з метою оцінки прихильності пацієнта до терапії оцінювався суб'єктивний (зі слів пацієнта) та об'єктивний (зі слів родичів, вивчення амбулаторної карти) анамнез. Прихильність до терапії у 47,1 % контингенту (48 осіб) була оцінена як «низька»: повна відмова від прийому підтримуючої терапії поза стаціонаром або несистематичний і вибірковий прийом рекомендованих препаратів, що спричинено низькою комплаєнтністю, явищами гіпо- та анозогнозії, наявними побічними ефектами лікування та матеріальними чинниками (пацієнти з ШАР (окрім інвалідів 2 групи) в амбулаторних умовах не підлягають безкоштовному забезпеченню препаратами). Осіб з середнім та високим рівнем прихильності до терапії було 36,3 % (37 осіб) та 16,7 % (17

осіб) відповідно. Проте, середній і високий рівень прихильності до медикаментозного лікування не завжди відображав високий рівень комплаєнсу та наявність у пацієнта критичного ставлення до захворювання. Нерідко хворі лише підкорювались родичам щодо необхідності продовження лікування в амбулаторних умовах, або пацієнту за рішенням суду тривалий час надавалась амбулаторна психіатрична допомога в примусовому порядку (частіше за все депонованими формами класичних нейролептиків).

Згідно результатів дослідження показників вираженості психопатологічної симптоматики за PANSS загальна сума балів склала $49,25 \pm 11,61$. Для субшкал позитивної, негативної симптоматики та загальних розладів показники становили $11,21 \pm 2,93$, $12,06 \pm 3,21$ та $25,99 \pm 6,70$ балів відповідно.

Проведене нейропсихологічне дослідження контингенту виявило ознаки нейрокогнітивного дефіциту різної структури та ступеня тяжкості. У пацієнтів переважали явища нейрокогнітивного дефіциту легкого та середнього ступеня у співвідношенні, близькому до 3:1. Виражені порушення мали поодинокий характер, та становили не більше ніж 9 % від усіх випадків, коли нейрокогнітивний дефіцит був наявним. Оцінка структури нейропсихологічних порушень в цілому свідчить про їх дифузний характер: за сімнадцятьма з 24 досліджених нейропсихологічних функцій відсоток осіб з порушеннями перевищував 20,0 % обстеженого контингенту.

Методику СМДО було використано для дослідження індивідуально-психологічних особливостей, а також адаптивних і компенсаторних можливостей особистості. Загальна кількість результатів за методикою СМДО, які було визнано недостовірними склала 21 випадок. Таким чином, кількість пацієнтів результати обстеження яких були визнано достовірними та використано для подальшого обчислення дорівнювала 81. Результати, отримані при обстеженні контингенту за методикою СМДО, демонструють наявність декількох помірно підвищених (65 – 75 Т-балів) показників окремих шкал. Такими є шкали Депресії ($65,36 \pm 12,28$ Т-бали), Імпульсивності ($73,23 \pm 11,83$ Т-бали), Індивідуалістичності ($68,40 \pm 12,33$ Т-бали) та Оптимізму і активності ($66,05 \pm 12,02$ Т-бали). Наявність різноспрямованих тенденцій – помірне підвищення показників шкал як гіпостенічного (шкала 2 (Депресії)) так і гіперстенічного (шкали 4

(Імпульсивності) та 9 (Оптимізму і активності)) реєстрів може розцінюватись як наслідок компенсаторного напруження особистісних ресурсів та підтвердження наявності патоперсоналогічних трансформацій.

Згідно результатів дослідження типу РНХ за допомогою тестової методики ТОБОЛ у обстеженого контингенту виявлено наступні характеристики. Розподіл РНХ за структурою виявив наявність «чистих» (27 випадків, 26,5 %), «змішаних» (58 випадків, 56,9 %) та «дифузних» (17 випадків, 16,7 %) типів РНХ. Серед «чистих» типів переважали гармонійний (8 випадків, 7,8 %), дисфоричний (5 випадків, 4,9 %) та паранойяльний (4 випадки, 3,9 %). Серед «змішаних» типів РНХ найбільш поширеними були ергопатично-анозогнозичний (17 випадків, 16,7 %), тривожно-егоцентричний (16 випадків, 15,7 %), егоцентрично-ергопатичний (8 випадків, 7,8 %), тривожно-дисфоричний (5 випадків, 4,9 %) та ергопатично-дисфоричний (4 випадки, 3,9 %).

В результаті дослідження невербальної поведінки у контингенту виявлено наступні особливості. Позиція тіла в сидячому положенні, що характерна ($p < 0,05$) для контингенту є «Поза агресії» – 21,6 % спостережень. Також найбільш поширеними елементами пози були «Агресивний випад головою» (18,6 % контингенту), «Обидві руки розміщені на стегні» (17,6 %), «Притупування ступнею» (12,7 % обстежених). Найбільш поширеними елементами міміки були «Фланш бровами» (51,0 % обстежених) «Пильний погляд в обличчя співбесідника» (29,4 % контингенту), «Посмішка» (62,7 %) , «Оскал» (20,6 %) та «Кування губ» (11,8 %), амімія верхньої половини обличчя (7,8 %). Елементами жести, характерними для обстеженого контингенту були «Жестування» (14,7 %), «Кулак» (14,7 %) та «Аутог-румінг шиї» (11,8 % обстежених).

В результаті проведеного кластерного аналізу даних, 81 пацієнта, результати обстеження яких за усіма застосованими методиками були достовірними, розподілено на 5 кластерів. Базуючись на основі аналізу відстаней між центрами кластерів, було з'ясовано, що кластер 5 знаходиться на найменшій відстані від усіх інших кластерів. Цей факт свідчить, що показники клінічних випадків, віднесених до цього кластеру не мають певних чітких клінічних ознак і можуть бути охарактеризовані як «змішані». Отримані дані наведено в табл.1.

Таблиця 1 – Відстань між кластерами контингенту

	Кластер 1 (N = 17)	Кластер 2 (N = 14)	Кластер 3 (N = 21)	Кластер 4 (N = 13)	Кластер 5 (N = 16)
Кластер 1 (N = 17)	0	0,62	0,72	0,97	0,40
Кластер 2 (N = 14)	0,62	0	0,65	0,79	0,61
Кластер 3 (N = 21)	0,72	0,65	0	0,49	0,16
Кластер 4 (N = 13)	0,97	0,79	0,49	0	0,39
Кластер 5 (N = 16)	0,40	0,61	0,16	0,39	0

При подальшому аналізі отриманих даних було сформовано портрети 1 – 4 кластерів. До кластеру 1 («афективно-лабільний» тип ПпТ) було віднесено 17 осіб (20,1 % контингенту). Цей кластер характеризується нетривалим терміном захворювання ($p < 0,01$); низькими показниками тривалості перебування на стаціонарному лікуванні, кількості госпіталізації та відсотка госпіталізацій через соціальні чинники ($p < 0,01$); збереженням ($p < 0,01$) рівня трудової та сімейної адаптації; низькими ($p < 0,01$) показниками негативної симптоматики та загальних розладів за PANSS; невисоким рівнем невербальної агресії при соціально-комунікативній поведінці ($p < 0,01$); низькою частотою призначення лікування класичними нейролептиками ($p < 0,01$); високими показниками ($p < 0,01$) шкал 2 (Депресія), 3 (Емоційна лабільність) та 7 (Тривожність) СМДО; переважанням тривожного ($p < 0,01$) та егоцентричного ($p < 0,05$) типів РНХ; збереженістю нейрокогнітивних функцій ($p < 0,01$).

Визначальними характеристиками кластера 2 («паранойяльно-дистимічний» тип ПпТ), складеного 14 клінічними випадками (17,3 % обстежених), є нетривалий термін захворювання ($p < 0,01$); низький ($p < 0,01$) показник кількості госпіталізацій з помірним ($p < 0,01$) показником відсотка госпіталізацій через соціальні чинники; помірне ($p < 0,01$) зниження рівня трудової адаптації та помірний ($p < 0,01$) рівень інвалідізації; помірне зниження рівня сімейної адаптації; відсутність ($p < 0,01$) призначень тригексифенідилу; високі ($p < 0,01$) показники продуктивної та помірно виражені ($p < 0,01$) негативні та загальні розлади за PANSS; високий рівень невербальної агресії при соціально-комунікативній поведінці ($p < 0,01$); високі показниками ($p < 0,01$) за шкалами 1 (Надконтроль) та 4 (Імпульсивність) СМДО; переважанням ($p < 0,01$) паранойяльного та дисфоричного типів РНХ; порушеннями ($p < 0,01$) динамічного праксису і розуміння ситуативної мови та слів.

До ознак найчисельнішого (21 особа, 25,9% контингенту) кластеру 3 («істеро-агоністичний» тип ПпТ) відносяться: середня ($p < 0,01$) тривалість захворювання; значна кількість госпіталізацій та днів, проведених в стаціонарі ($p < 0,01$); помірна ($p < 0,01$) трудова та виражена ($p < 0,01$) сімейна дезадаптація; помірно виражені ($p < 0,01$) позитивні, негативні та загальні розлади за PANSS; високий рівень невербальної агресії при соціально-комунікативній поведінці ($p < 0,01$); високі показниками ($p < 0,01$) за шкалами 4 (Імпульсивність), 8 (Індивідуалістичність) та 9 (Оптимізм та активність) СМДО; переважання ($p < 0,01$) ергопатичного і анозогнозичного типів РНХ та порушення конструктивного праксису ($p < 0,01$).

Ознаками кластеру 4 («нейрокогнітивно-дефіцитарний» тип ПпТ), у який було об'єднано 13 осіб (16,9 % контингенту), є наступні характеристики: найбільші ($p < 0,01$) показники тривалості захворювання, тривалості і кількості госпіталізацій в цілому та відсотка госпіталізацій через соціальні чинники; виражена ($p < 0,01$) трудова дезадаптація та найвищий ($p < 0,01$) рівень інвалідізації; високий ($p < 0,01$) рівень прихильності до медикаментозного лікування та призначення типових нейролептиків та тригексифенідилу; атипові антипсихотики призначались лише в поодиноких випадках ($p < 0,05$); виражені ($p < 0,01$) негативні та загальні розлади за PANSS; помірний рівень невербальної агресії при соціально-комунікативній поведінці ($p < 0,01$); високий ($p < 0,01$) показник шкали 8 (Індивідуалістичність) СМДО; переважання ($p < 0,05$) егоцентричного типу РНХ та порушення ($p < 0,01$) низки нейрокогнітивних функцій: розуміння ситуативної мови та слів, динамічного праксису, рахування та рішення простих задач, просторового орієнтування, віддзеркаленої мови та розуміння логіко-граматичних структур.

Характеристики типів ПпТ при ШАР відображено на рис. 1 та рис. 2.

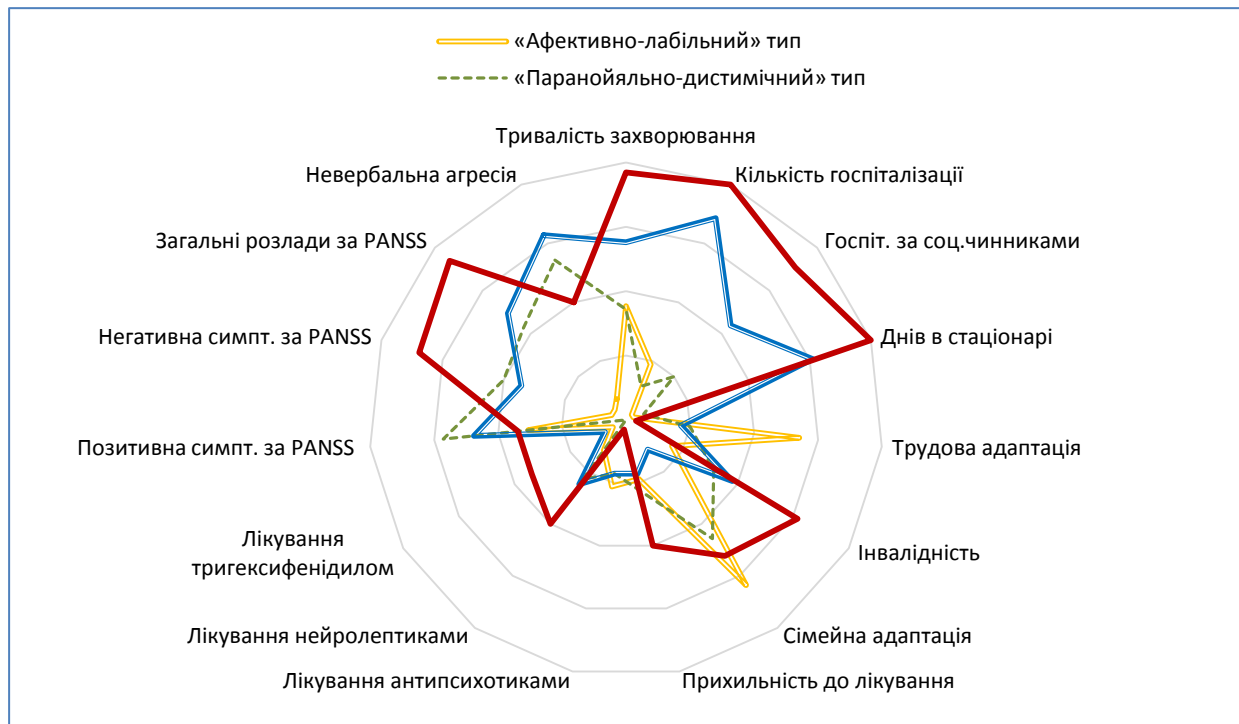


Рисунок 1 – Клініко-психопатологічні, клініко-анамнестичні, медико-біологічні та медико-соціальні характеристики типів ПпТ при ШАР

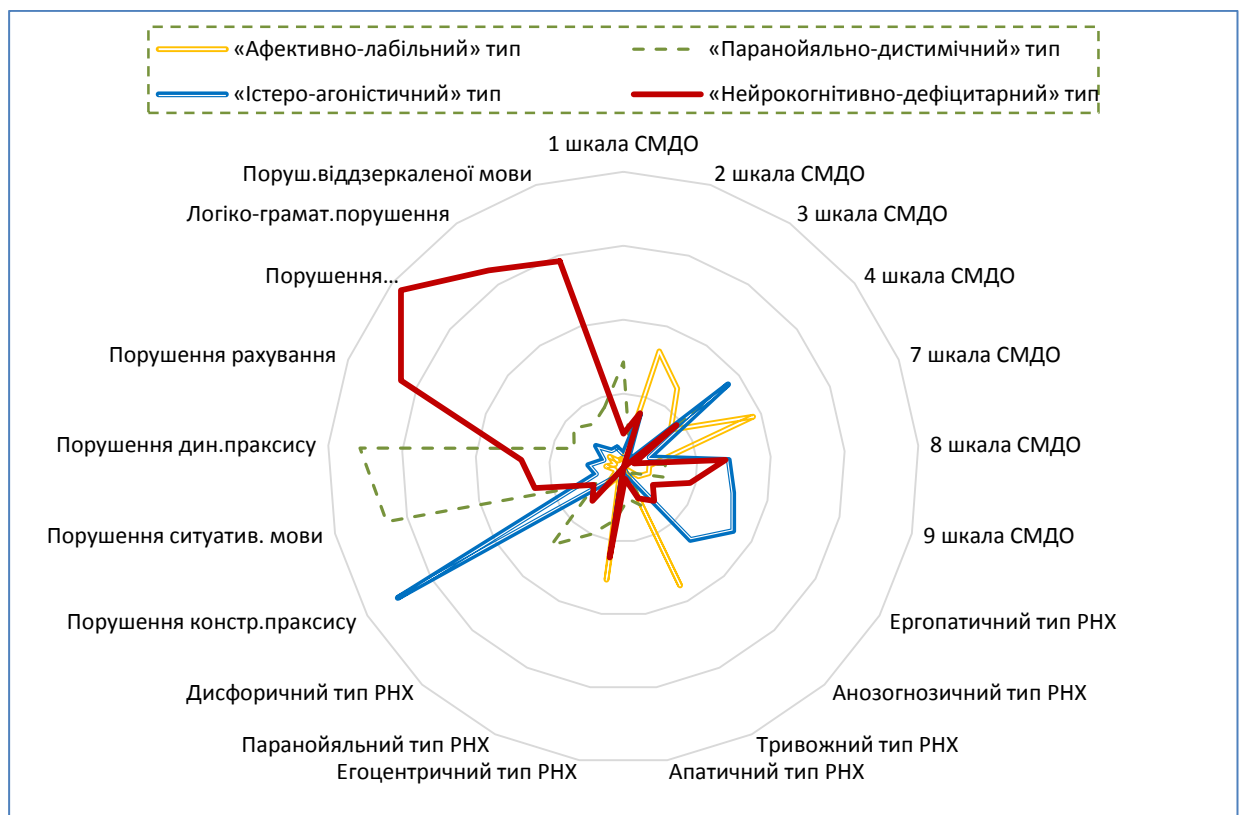


Рисунок 2 – Патопсихологічні особливості типів ПпТ при ШАР

Висновки

1. В результаті проведеного дослідження на підґрунті аналізу клініко-психопатологічних, патопсихологічних, клініко-етологічних характеристик станів ремісії було встановлено типологію патоперсонологічних трансформацій у хворих на ШАР.

2. Встановлено наявність та частоту зустрічання 4-х основних типів ПпТ при ШАР («афективно-лабільний» (20,1 % контингенту), «паранойально-дистимічний» (17,3 %), «істеро-агоністичний» (25,9 %), «нейрокогнітивно-дефіцитарний» (16,9 %) та змішаний тип ПпТ (19,8 % контингенту)), які відрізняються за клініко-анамнестичними, клініко-психопатологічними, патопсихологічними та клініко-етологічними характеристиками та спричиняють соціальну (трудова та сімейну) дезадаптацію різного ступеня вираженості.

3. Виявлено, що при нетривалому терміні хвороби переважно ($p < 0,01$) відбувається формування «афективно-лабільного» та «паранойально-дистимічного» типів ПпТ, які характеризуються відносним збереженням рівня соціальної (трудова та сімейна) адаптації («афективно-лабільний»), або розвитком помірно ($p < 0,01$) вираженої соціальної дезадаптації («паранойально-дистимічний»). При збільшенні тривалості хвороби домінуючим типом ПпТ стає «істеро-агоністичний» (при якому поглиблюються ($p < 0,01$) явища сімейної і трудової дезадаптації, – та з подальшим плином хвороби трансфор-

мується в «нейрокогнітивно-дефіцитарний» тип ПпТ, ознаки якого включають найвищі ($p < 0,01$) показники тривалості і кількості госпіталізацій в цілому та відсотка госпіталізацій через соціальні чинники, виражену ($p < 0,01$) трудову дезадаптацію та найвищий ($p < 0,01$) рівень інвалідизації.

4. Клінічними характеристиками найбільш дезадаптуючого («нейрокогнітивно-дефіцитарного») типу ПпТ також є високий ($p < 0,01$) рівень прихильності до медикаментозного лікування та прийом типових нейролептиків та тригексифенідилу; виражені ($p < 0,01$) негативні та загальні розлади за PANSS; помірний рівень невербальної агресії при соціально-комунікативній поведінці ($p < 0,01$); високий ($p < 0,01$) показник шкали 8 (Індивідуалістичність) СМДО; переважання ($p < 0,05$) егоцентричного типу РНХ та порушення ($p < 0,01$) низки нейрокогнітивних функцій: розуміння ситуативної мови та слів, динамічного праксису, рахування та рішення простих задач, просторового орієнтування, віддзеркаленої мови та розуміння логіко-граматичних структур.

5. Встановлені в результаті дослідження окремі клініко-анамнестичні, клініко-психопатологічні, патопсихологічні та клініко-етологічні ознаки можуть бути використані при визначенні типу ПпТ та його ступеня вираженості у хворих на ШАР та, відповідно явились мішенями для формування комплексу заходів МСР і оцінки їх ефективності в динаміці.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Хоміцький Микола Євгенович, канд. мед. наук, доцент каф. психіатрії, психотерапії, загальної та медичної психології, наркології та сексології, Запорізький державний медичний університет. пр. Маяковського, 26, 69035, м. Запоріжжя, Україна, тел.: (066) 7205343, e-mail: nhomitski@ukr.net.

ORCID iD 0000-0002-8622-6718.

References (список літератури)

1. Kuznezova SL, Kozubinsky AP, Petrova NN. Functional biopsychological assessment of patients with endogenous mental disorders based on functional diagnosis: comprehensive diagnostic approach. Part 2. *Med. psiol. Ross.* 2018; vol. 10, no. 6, p. 6. [in Russian] doi: 10.24411/2219-8245-2018-16060
2. Wilson JE, Nian H, & Heckers S. The schizoaffective disorder diagnosis: a conundrum in the clinical setting. *European Archives Psychiatry and Clinical Neuroscience.* 2014; 264(1), 29–34. doi: 10.1007/s00406-013-0410-7
3. Chugunov VV, Kireeva, EN. Mediko-psikhologicheskie prediktory prodromal'nogo perioda povtornogo

- epizoda rekurrentnogo depressivnogo rasstrojstva [Medical and psychological predictors of prodromal period of repeated episode of major depressive disorder]. *Zaporozhye medical journal*. 2014; 3, 71–76. [in Russian]. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2014.3.26035>
4. Kay SR, Fiszbein A & Opler LA. (1987) The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin (Oxford)*, 13(2), 261–276. DOI: 10.1093/schbul/13.2.261
 5. Vasserman LI, Dorofeeva SA, Meerson YaA *Metody neiropsikhologicheskoi diagnostiki. Prakticheskoe rukovodstvo* [Methods of neuropsychological diagnosis. A Practical Guide]. Saint-Petersburg: Stroilespechat' Publ, 1997. 198 p.
 6. Vasserman LI, Iovlev BV, Karpova EB, Vuks AY *Psikhologicheskaya diagnostika otnosheniya k bolezni: Posobie dlya vrachei* [Psychological assessment of attitude toward disease]. St.Petersburg.: Bekhterev Psychoneurological Research Institute, 2005. 32 p.
 7. Sobchik LN. *Standartizirovanny mnogofaktorny metod issledovaniya lichnosti SMIL*. [Standardized multifactorial method of studying personality SMIL]. SPb.: Rech' Publ., 2000. – 219 p. ISBN 5-9268-0033-1.
 8. Samokhvalov VP, & Samokhvalova OE. Toward a Neuroethology of Schizophrenia: Findings from the Crimean Project. *Handbook of Schizophrenia Spectrum Disorders*, 2, 2011. pp. 121–164. doi: 10.1007/978-94-007-0831-0_6

(received 28.02.2020, published online 29.03.2020)

(одержано 28.02.2020, опубліковано 29.03.2020)

Abstract

Ye. L. Kovalenko,
O. K. Melekhovets,
Sumy State University, 2,
Rymskogo-Korsakova st., 40007
Sumy, Ukraine

INTRAVENOUS LASER THERAPY IN A COMPREHENSIVE
APPROACH TO THE CORRECTION OF RISK FACTORS
OF ARTERIAL HYPERTENSION

Introduction. According to Akl C et al. by 2025, the number of people with arterial hypertension (AH) will increase by 15–20% and reach 1.5 billion people. Since hyperuricemia (HU) is closely related to other AH risk factors, there is a need to study the relationship between HU and other AH risk factors. **Objective** of this work is to develop rational approaches to modifying individual AH risk factor using intravenous laser therapy (IVLT).

Materials and methods. The study included 184 people: Group 1 (n = 30) – normotensive individuals without HU; Group 2 (n = 52) – normotensive patients with HU; Group 3 (n = 48) – patients with essential AH (stage I, 1-2 degree) without HU; Group 4 (n = 54) – patients with essential AH (stage I, 1-2 degree) with HU. Patients in Group 3 and 4 were divided into subgroups according to the treatment regimens: 3A (n = 24), 4A (n = 26) (standard antihypertensive therapy (AHT)) and 3B (n = 24), 4B (n = 28) (combination treatment with AHT and IVLT). The IVLT course was performed with a wavelength of 635 nm, a power of 1.5 mW, a radiation power density of 0.2 W/cm², a fluence of 0.2 J/cm², an exposure of 900 seconds, the course – daily, with a total of 10 procedures.

Study results. The association between the level of uric acid (UA), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), endothelial dysfunction (ED), left ventricular myocardial dysfunction, excess increase in arterial wall stiffness, and poikilocytosis in the study groups was established. The use of IVLT in combination with AHT allows to achieve a statistically significant ($p < 0.05$), compared to AHT reduction in SBPd by 4.2%, DBPd by 2.4%, DBPn by 2.5%, time index (TI) SBPd by 5.1%, TI DBPd by 2.7%, TI SBPn by 19%, rate of morning rise (RMR) SBP by 33.8%, RMR DBP by 31%, early morning blood pressure surge (EMBPS) SBP by 17.3%,

EMBPS DBP by 12.8%, pulse wave velocity (PWV) by 4.1%, manifestations of endothelial dysfunction by 1.4%, myocardial dysfunction by 4.5%, poikilocytosis by 2.9%, uric acid level by 3.1% in patients with AH. In AH and HU comorbidity, addition of ILT to AHT allows to achieve an additional reduction in SBPd by 9.3%, DBPd by 7.4%, SBPn by 11.5%, DBPn by 2.7%, TI SBPd by 18.8%, TI DBPd by 18.9%, TI SBPn by 1.8%, TI DBPn by 8.7%, RMR SBP by 25.8%, RMR DBP by

28.5%, EMBPS SBP by 8.2%, EMBPS DBP by 6.0%, PWV by 13.4%, endothelial dysfunction by 3.5%, myocardial dysfunction by 18.8%, poikilocytosis by 5.7%, uric acid level by 11.6% compared to AHT. In patients with normal blood pressure and HU values, the use of IVLT can reduce DBPM, EDVD, poikilocytosis, and UA level parameters ($p < 0.05$).

Conclusions. The presence of direct correlations of average strength between HU and endothelial dysfunction, systolic diastolic dysfunction, excessive increase in arterial wall stiffness, and poikilocytosis was found. The use of IVLT in normotensive and hypertensive patients with AH with an effective method of UA level correction, excessive arterial wall stiffness, myocardial dysfunction, ED and poikilocytosis.

Keywords: intravenous laser therapy, IVLT, arterial hypertension risk factors, hyperuricemia, endothelial dysfunction, arterial wall stiffness, systolic and diastolic dysfunction, poikilocytosis.

Corresponding author: LS709@ukr.net

Резюме

Є. Л. Коваленко,
О. К. Мелеховець,
Сумський державний університет,
вул. Римського-Корсакова,
2, м. Суми, Україна, 40007

ВИКОРИСТАННЯ НИЗЬКОІНТЕНСИВНОЇ ВНУТРІШНЬОВЕННІ ЛАЗЕРНОЇ ТЕРАПІЇ У КОМПЛЕКСНОМУ ПІДХОДІ ДО КОРЕКЦІЇ ФАКТОРІВ РИЗИКУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Вступ. За даними Akl C et al. до 2025 року кількість людей з артеріальною гіпертензією (АГ) збільшиться на 15–20 % та досягне 1,5 млрд чоловік. Так як гіперурикемія (ГУ) тісно пов'язана з іншими факторами ризику АГ, існує необхідність вивчити взаємозв'язки між ГУ та іншими факторами ризику АГ.

Метою роботи є розробка раціональних підходів до модифікації окремих факторів ризику АГ з використанням внутрішньовенної лазерної терапії (ВЛТ).

Матеріали і методи. У дослідження було включено 184 особи: 1 група ($n = 30$) – нормотензивні особи без ГУ; 2 група ($n = 52$) нормотензивні пацієнти з ГУ; 3 група ($n = 48$) пацієнти з есенціальною АГ (І стадія, 1–2 ступінь) без ГУ; 4 група ($n = 54$) пацієнти з есенціальною АГ (І стадія, 1–2 ступінь) з ГУ. Пацієнти 3 та 4 групи були розподілені на підгрупи у відповідності до схем лікування: 3А ($n = 24$), 4А ($n = 26$) (стандартна антигіпертензивна терапія (АГТ)) та 3Б ($n = 24$), 4Б ($n = 28$) (комбіноване лікування АГТ та внутрішньовенна лазерна терапія (ВЛТ)). Курс ВЛТ проводили з довжиною хвилі 635 нм, потужність 1,5 мВт, щільність потужності випромінювання $0,2 \text{ Вт/см}^2$, флюєнс $0,2 \text{ Дж/см}^2$, експозицією 900 сек, курс – щоденно, загальною кількістю 10 процедур.

Результати дослідження. Встановлено наявність асоціації між рівнем сечової кислоти (СК), систолічного артеріального тиску (САТ), діастолічного артеріального тиску (ДАТ), ендотеліальною дисфункцією (ЕД), дисфункцією міокарду лівого шлуночка, понаднормовим підвищенням жорсткості артеріальної стінки, пойкилоцитозом у досліджуваних групах. Використання ВЛТ у поєднанні з АГТ дозволяє досягти статистично значимішого ($p < 0,05$), порівняно із АГТ зниження САТд на 4,2 %, ДАТд на 2,4 %, ДАТн на 2,5%, індексу часу (ІЧ) САТд на 5,1 %, ІЧ ДАТд на 2,7 %, ІЧ САТн на 19 %, швидкості ранкового підйому (ШРП) САТ на 33,8%, ШРП

ДАТ на 31%, величини ранкового підйому (ВРП) САТ на 17,3%, ВРП ДАТ на 12,8%, швидкості пульсової хвилі (ШПХ) на 4,1%, прояви ендотеліальної дисфункції на 1,4 %, систолодіастолічної дисфункції на 4,5%, пойкилоцитозу на 2,9 %, рівня сечової кислоти на 3,1 % у пацієнтів з АГ. При коморбідності АГ та ГУ додавання ВЛТ до АГТ дозволяє досягти додаткового зниження САТ_д на 9,3 %, ДАТ_д на 7,4 %, САТ_н на 11,5 %, ДАТ_н на 2,7 %, ІЧ САТ_д на 18,8 %, ІЧ ДАТ_д на 18,9 %, ІЧ САТ_н на 1,8 %, ІЧ ДАТ_н на 8,7 %, ШРП САТ на 25,8 %, ШРП ДАТ на 28,5%, ВРП САТ на 8,2 %, ВРП ДАТ на 6,0 %, ШПХ на 13,4 %, ендотеліальної дисфункції на 3,5 %, систолодіастолічної дисфункції на 18,8 %, пойкилоцитозу на 5,7 %, рівня сечової кислоти на 11,6 % у порівнянні з АГТ. У пацієнтів з нормальними значеннями АТ та ГУ застосування ВЛТ дозволяє знизити показники ДМАТ, ЕЗВД, пойкилоцитозу, рівня СК ($p < 0,05$).

Висновки. Встановлена наявність прямих кореляційних зв'язків середньої сили між ГУ та ендотеліальною дисфункцією, систолодіастолічною дисфункцією, понаднормовим підвищенням жорсткості артеріальної стінки, пойкилоцитозом. Використання ВЛТ у нормотензивних та гіпертензивних пацієнтів з ГУ з ефективним методом корекції рівня СК, понаднормової жорсткості артеріальної стінки, систолодіастолічної дисфункції, ЕД та пойкилоцитозу.

Ключові слова: низькоінтенсивна внутрішньовенна лазерна терапія, фактори ризику артеріальної гіпертензії, гіперурикемія, ендотеліальна дисфункція, жорсткість артеріальної стінки, систолодіастолічна дисфункція, пойкилоцитоз.

Автор, відповідальний за листування: LS709@ukr.net

Introduction

According to Akl C et al. by 2025, the number of people with arterial hypertension (AH) will increase by 15–20% and reach 1.5 billion people [1]. In 2017, the European ESC/ESH Association added hyperuricemia to the existing risk factors of AH [2]. Since HU is closely related to other risk factors of AH, there is a need to further study the relationship between AH, HU, endothelial dysfunction (ED), systolic dysfunction, arterial wall stiffness, and changes in red blood cell morphology.

Since the 60s of the 20th century, low-intensity laser therapy, as a method of world physiotherapy, is used in almost all areas of preventive medicine and rehabilitation due to the evidence-based effect of non-specific photobiomodulation. During this period, the world literature has formed an evidence base for the safety of using low-intensity laser light, and further research expands the indications for its use. Studies, conducted on practically healthy individuals, demonstrate the protective effect of radiation with a wavelength of 660 nm [3]. A

randomized, single-center, blind, placebo-controlled study, which was conducted on practically healthy women and was approved by the Canadian Bioethics Commission SHIELD, revealed a high efficiency of photobiomodulation using a wavelength in the range of 400–470 nm to correct the effects of photoaging. The results indicate that photobiomodulation is not only effective, but also safe and painless [4].

The use of combined treatment regimens that complement standard therapy with physiotherapy methods is becoming increasingly evident, including in the primary prevention of AH.

The objective of this work is to evaluate the effectiveness of intravenous laser therapy (IVLT) in modifying individual risk factors of AH.

Materials and methods

184 people were selected to form research groups: Group 1 ($n = 30$) – normotensive individuals without HU; Group 2 ($n = 52$) – normotensive patients with HU; Group 3 ($n = 48$) – patients with essential hypertension (stage I, 1–2

degree) without HU; Group 4 (n = 54) – patients with essential AH (stage I, 1–2 degree) with HU.

The presence of AH was confirmed by blood pressure measurement at a family physician's appointment followed by daily blood pressure monitoring (DBPM). The absence or presence of HU was confirmed by performing a biochemical study to determine the level of uric acid (UA) in the blood serum. HU was considered the level of UA $\geq$

400 $\mu\text{mol/l}$ (6.8 mg/dl), which corresponds to the threshold of UA crystallization in the human body without taking gender into account [5]. Patients in Group 3 and 4 were divided into subgroups according to the treatment regimens: 3A (n = 24), 4A (n = 26) (standard AHT according to national protocols) and 3B (n = 24), 4B (n = 28) (combination treatment with AHT and ILT) (Table 1).

Table 1 – General characteristics of the studied groups

Indicator, unit	Group			
	1	2	3	4
Quantity	n = 30	n = 52	n = 48	n = 54
Age, years	48 $\pm$ 5.5	49 $\pm$ 4.9	49 $\pm$ 5.1	51 $\pm$ 4.8
Gender, male, n (%)	16 (53)	24 (49)	23 (48)	25 (49)
Risk according to SCORE scale (%) male/female	1.02/0.25	1.49/0.38	1.92/0.50	3.43/0.91
TC, mmol/l	4.47 $\pm$ 0.826	4.67 $\pm$ 0.932	4.62 $\pm$ 0.612	5.98 $\pm$ 0.721 ^{1,3,5}
TC LDL, mmol/l	3.11 $\pm$ 0.730	3.33 $\pm$ 0.615	3.61 $\pm$ 0.515	4.29 $\pm$ 0.526 ^{1,3,5}
TG, mmol/l	0.62 $\pm$ 0.232	0.89 $\pm$ 0.212	1.26 $\pm$ 0.321	1.68 $\pm$ 0.241 ^{1,3,5}
BMI, kg/m ²	22.5 $\pm$ 4.45	23.2 $\pm$ 3.32 ²	23.8 $\pm$ 4.88	23.2 $\pm$ 4.29
UA, $\mu\text{mol/l}$	298.5 $\pm$ 18.25	457.3 $\pm$ 12.54 ^{1,3}	365.8 $\pm$ 15.62 ^{1,5}	498.5 $\pm$ 18.31 ^{1,3,5}
GFR, ml/min/1.73m ²	106.2 $\pm$ 21.32	110.5 $\pm$ 22.12	109.4 $\pm$ 20.54	112.4 $\pm$ 18.35
SBPd, mm Hg	120.4 $\pm$ 5.24	132.3 $\pm$ 6.36 ¹	146.2 $\pm$ 5.32 ^{1,5}	152.3 $\pm$ 7.48 ^{1,3,5}
DBPd, mm Hg	74.2 $\pm$ 4.25	82.5 $\pm$ 4.65 ¹	92.4 $\pm$ 2.36 ^{1,5}	96.4 $\pm$ 5.29 ^{1,4,5}
HbA1*, %	4.8 $\pm$ 0.58	4.6 $\pm$ 0.71 ²	4.5 $\pm$ 0.62	5.0 $\pm$ 0.68
Capillary blood glucose, mmol/l	3.8 $\pm$ 0.75	3.9 $\pm$ 0.86 ²	4.1 $\pm$ 0.87	4.0 $\pm$ 0.82
Hemoglobin, g/l	131.2 $\pm$ 6.85	128.4 $\pm$ 7.22 ²	130.1 $\pm$ 7.89	125.3 $\pm$ 9.62
Red blood cells, 10 ¹² /l	4.2 $\pm$ 0.89	4.4 $\pm$ 0.77	4.8 $\pm$ 0.83	4.7 $\pm$ 0.92

Notes:

¹ – reliability of differences compared to the Group 1 indicator (p < 0.05);

² – reliability of differences compared to the Group 1 indicator (p < 0.05);

³ – reliability of differences compared to the Group 3 indicator (p < 0.05);

⁴ – reliability of differences compared to the Group 3 indicator (p < 0.05);

⁵ – reliability of differences compared to the Group 2 indicator (p < 0.05);

TC – total cholesterol; LDL – low density lipoproteins; TG – triglycerides; BMI – body mass index; GFR – glomerular filtration rate

All patients and individuals in the comparative group provided informational consent to participate in the study in accordance with the Helsinki Declaration of the World Medical Association "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects".

Laboratory blood tests (clinical, lipidogram, creatinine, uric acid, glucose) were performed according to standard methods using a semi-automatic analyzer RT-9800. Blood smear microscopy describing the morphology of elements was performed using Nikon SMZ-2 2B light

microscope (Japan). The number of poikilocytes was calculated using Goryaev chamber.

Daily blood pressure monitoring was performed in all groups for 24 hours using the oscillometric method with the (ABMP-50) HEACO apparatus. A test with reactive hyperemia to determine endothelium-dependent vasodilation (EDVD) was performed using ultrasound device SonoScape S6Pro and sphygmomanometer Little Doctor LD-SO13. The criteria of vasomotor endothelial dysfunction were the absence of an increase in the diameter of the brachial artery by more than 10% in response to a test with reactive hyperemia or the

appearance of vasoconstriction. Standard echocardiographic examination was performed using the ultrasound machine SonoScape S6Pro. The myocardial function of the left ventricle was determined using a non-invasive echocardiographic test with the determination of Tei index.

The ILT course was performed using a sterile light guide with a diameter of 500 microns daily, with a total of 10 procedures. ILT mode: the wavelength is 635 nm, output power of the light guide 1.5 mW, the power density in continuous mode is 0.2 W/cm², fluence in 0.2 J/cm², the total radiation dose is up to 180 J/cm², exposure time is 900 sec.

Statistical processing of the obtained research results was carried out using the statistical analysis software package Windows 10-Office Professional Plus in accordance with the license agreement with Microsoft (Agreement ID: V0731528). Spearman's rank correlation coefficient is used to identify and evaluate the strength of relationships between two sets of comparable quantitative indicators. To calculate the dynamics of changes in parameters, the method of calculating the Delta percent using the Percentage Change Calculator was used. To compare two independent samples by the level of any quantitatively measured feature, a nonparametric statistical criterion – the Mann – Whitney U-test was used. To evaluate the differences between the two dependent samples the

Wilcoxon test was used. The data in the tables is presented as: $M \pm SD$. Relative risk (RR) is calculated as the ratio of absolute risks in the groups of exposed and non-exposed persons.

Study results

In order to establish correlations between the studied risk factors, Spearman's rank correlation coefficient was calculated in the studied groups: in Group 2, a direct relationship of average strength between the level of UA and SBP ($r = 0.49$, $p < 0.05$), DBP ($r = 0.35$, $p < 0.05$), pulse wave velocity (PWV) ($r = 0.58$), myocardial dysfunction ($r = 0.64$), poikilocytosis level ($r = 0.42$) and the inverse relationship of average strength with endothelial dysfunction ($r = -0.52$) ($p < 0.05$ for all) was revealed.

In Group 3, a direct relationship of average strength between the level of UA and SBP ($r = 0.32$, $p < 0.05$), DBP ($r = 0.29$, $p < 0.05$), PWV ($r = 0.34$), myocardial dysfunction ($r = 0.47$), poikilocytosis level ($r = 0.69$) and the inverse relationship of average strength with endothelial dysfunction ($r = -0.35$) ($p < 0.05$ for all) was similarly found.

In Group 4, in the presence of AH and HU, a similar orientation of correlations with a high level of confidence ($p < 0.001$) was found in the pairs UA – DBP, UA – endothelial dysfunction (EDVD) (Table 2).

Table 2 – Level of correlation (r) between modified risk factors of arterial hypertension in patients with AH and HU

Indicator	Uric acid	SBP	DBP	Tei index	EDVD	PWV	Poikilocytosis
Uric acid	+	0.22 ¹	0.17 ²	0.15	-0.35 ¹	0.34 ¹	0.41 ¹
SBP	0.48 ³	+	0.61 ¹	0.12	-0.32 ²	0.24 ¹	0.31 ¹
DBP	0.33 ¹	0.82 ¹	+	0.10 ²	-0.24 ¹	0.38 ¹	0.34 ¹
Tei Index	0.47 ¹	0.28 ¹	0.22 ²	+	-0.35 ¹	0.31 ¹	0.64 ¹
EDVD	-0.63 ³	0.37 ¹	0.28 ²	0.25 ²	+	0.39 ¹	0.21 ¹
PWV	0.68 ¹	0.34 ¹	0.32 ¹	0.20	-0.42 ¹	+	0.17 ²
Poikilocytosis	0.69 ¹	0.19 ²	0.16 ²	0.31 ²	-0.21 ¹	0.16 ²	+

Notes: ¹ – $p < 0.05$; ² – $p > 0.05$; ³ – $p < 0.001$.

Thus, the most pronounced associations are established between HU and poikilocytosis, endothelial dysfunction and increased arterial wall stiffness.

In order to assess the relative risks of ED, left ventricular systolic dysfunction, excessive increase in arterial wall stiffness and poikilocytosis, as well as the occurrence of AH in the presence of HU in

Group 2, the risk ratio (RR) was calculated in relation to Group 1 after 6 months (Table 3).

Based on obtained results, a significant association (greater than 3.0) was found between HU and PWV (5.97), Tei Index (5.39), EDVD (4.48), AH (4.62) ($p < 0.05$). Poikilocytosis has a relatively lower (3.62), but also a significant

probability of association with HU in AH. The presence of HU in normotensive patients is associated with the occurrence of AH (a steady exceedence of SBP > 139 mm Hg and DBP > 89 mm Hg) over a six-month observation period with RR 4.62.

Table 3 – Calculation of relative risks in normotensive patients with hyperuricemia

Indicator	Relative risk	Sensitivity	Specificity	R-level
PWV	5.97	0.867	0.684	$p < 0.05$
EDVD	4.48	0.858	0.672	$p < 0.05$
Tei Index	5.39	0.800	0.563	$p < 0.05$
Poikilocytosis	3.62	0.721	0.623	$p < 0.05$
AH	4.62	0.889	0.397	$p < 0.05$

To evaluate the results of treatment in Group 2 after the course of IVLT, an analysis of DBPM indicators was performed. On the background of a decrease in the level of HU by 14.7%, a decrease in the average daily blood pressure indicators was

revealed: SBPd – by 9.0%, DBPd-by 14.4%, TI DBPd by 7.3%, PWV decreased by 20.5%, Tei Index by 12.2%, poikilocytosis by 4.7% and EDVD increase by 6.6% (Table 4).

Table 4 – Comparison of the studied parameters in Group 2 patients before and after the course of ILT

Indicator, unit	Group II (n = 52)		
	Before treatment	After treatment	$\Delta\%$
SBPd, mm Hg	132.3 $\pm$ 6.36	120.4 $\pm$ 5.251	-9.0
DBPd, mm Hg	86.5 $\pm$ 4.65	74.1 $\pm$ 5.20 ¹	-14.4
SBPn, mm Hg	116.3 $\pm$ 5.32	114.7 $\pm$ 4.48 ²	-1.4
DBPn, mm Hg	76.1 $\pm$ 3.24	74.5 $\pm$ 4.73 ²	- 2.1
TI SBPd, %	12.8 $\pm$ 4.35	8.6 $\pm$ 4.28 ²	-7.3
TI DBPd, %	17.5 $\pm$ 5.34	10.2 $\pm$ 4.52 ¹	-7.3
TI SBPn, %	8.4 $\pm$ 3.48	8.8 $\pm$ 7.67 ²	0.4
TI DBPn, %	7.1 $\pm$ 0.89	7.0 $\pm$ 0.95	-0.1
RMR SBP, mm Hg/h	5.4 $\pm$ 2.28	4.8 $\pm$ 2.29 ²	-11.1
RMR DBP, mm Hg/h	4.8 $\pm$ 1.68	3.2 $\pm$ 1.27 ²	-33.3
EMBPS SBP, mm Hg	18.6 $\pm$ 4.21	19.2 $\pm$ 3.42 ²	3.23
EMBPS DBP, mm Hg	14.1 $\pm$ 2.38	12.4 $\pm$ 2.63 ²	-12.1
PWV, m/s	7.8 $\pm$ 0.94	6.2 $\pm$ 0.71 ¹	-20.5
EDVD, %	12.1 $\pm$ 1.13	18.7 $\pm$ 1.42 ¹	6.6
Tei Index	0.41 $\pm$ 0.021	0.36 $\pm$ 0.018 ¹	-12.2
Poikilocytosis, %	12.9 $\pm$ 1.254	8.2 $\pm$ 1.310 ¹	-4.7
UA, μ mol/l	457.3 $\pm$ 12.54	390 $\pm$ 19.34 ¹	-14.7

Notes:

¹ – reliability of differences in comparison with the indicator before treatment ($p < 0.05$);

² – reliability of differences in comparison with the indicator before treatment ($p < 0.05$);

$\Delta\%$ – difference between indicators before and after treatment

To identify the effect of IVLT on the course of AH in hypertensive patients, the dynamics of DBPM indicators in Group 3A patients receiving

standard antihypertensive therapy, and Group 3B using standard antihypertensive therapy in combination with a course of IVLT, was compared.

When assessing the dynamics of indicators of daytime and nighttime blood pressure in the group, a decrease in SBPd by 7.9%, DBPd by 8.3%, and DBPn by 12.4% was revealed. It should be noted that when assessing the blood pressure load in the daytime and at night, a statistically significant ($p < 0.05$) decrease in time index (TI) blood pressure during the day is noticed. After treatment, Group 3A patients had a decrease in the morning rise of SBP (rate of morning rise (RMR) SBP by 26.1% and magnitude of the early morning blood pressure surge (EMBPS) SBP by 18.8%), but no significant reduction in these parameters of DBP was detected. It should be noted that the treatment, performed in Group 3A, was associated with a decrease in aortic

stiffness (a decrease in PWV by 7.8%) and a decrease in poikilocytosis by 0.8%.

In Group 3B, a statistically significant decrease in SBPd by 12.1%, DBPd by 10.7%, and DBPn by 14.9% was found after combination treatment with AHT and IVLT. In contrast to Group 3A, combination treatment in Group 3B was associated with a decrease in all DBPM indicators, which were responsible for the BP loading, the rate and value of its morning rise ($p < 0.05$). After the course of treatment in Group 3B, there was a decrease in PWV by 11.9%, EDVD by 1.8%, Tei Index by 9.3%, uric acid level by 6.7%, and poikilocytosis by 3.7% (Table 5).

Table 5 – Comparative characteristics of indicators in patients with arterial hypertension before and after treatment

Indicator, unit	Studied groups					
	Group 3A (n = 24)			Group 3B (n = 24)		
	Before treatment	After treatment	$\Delta_{3A}\%$	Before treatment	After treatment	$\Delta_{3B}\%$
SBPd, mm Hg	150.3 ± 6.12	138.5 ± 5.08 ¹	-7.9	152.4 ± 7.21	134.0 ± 5.11 ¹	-12.1
DBPd, mm Hg	96.1 ± 6.02	88.1 ± 4.20 ¹	-8.3	94.2 ± 5.21	84.1 ± 4.12 ¹	-10.7
SBPn, mm Hg	122.0 ± 6.29	120.2 ± 7.32 ²	-1.5	121.2 ± 5.47	110.2 ± 5.32 ²	-9.1
DBPn, mm Hg	82.2 ± 6.37	72.0 ± 5.02 ¹	-12.4	80.4 ± 5.25	68.4 ± 4.09 ¹	-14.9
TI SBPd, %	50.4 ± 3.65	26.4 ± 3.81 ¹	-24.0	48.3 ± 4.41	19.2 ± 1.82 ¹	-29.1
TI DBPd, %	42.0 ± 3.91	32.3 ± 3.82 ¹	-9.7	40.4 ± 3.41	28.3 ± 3.14 ¹	-12.1
TI SBPn, %	53.4 ± 4.10	38.4 ± 3.44 ¹	-15.0	52.1 ± 1.63	18.1 ± 3.81 ¹	-34.0
TI DBPn, %	39.5 ± 2.72	27.6 ± 3.30 ¹	11.9	37.2 ± 2.91	25.1 ± 2.44 ¹	-12.1
RMR SBP, mm Hg/h	23.0 ± 2.90	17.1 ± 1.61 ¹	-25.7	21.5 ± 3.22	8.7 ± 1.91 ¹	-59.5
RMR DBP, mm Hg/h	14.2 ± 2.31	12.2 ± 1.43 ²	-14.1	13.1 ± 2.11	7.2 ± 1.80 ¹	-45.1
EMBPS SBP, mm Hg	48.3 ± 4.14	39.2 ± 3.44 ¹	-18.8	49.1 ± 4.32	31.4 ± 3.32 ¹	-36.1
EMBPS DBP, mm Hg	27.5 ± 2.24	25.2 ± 2.10 ²	-8.4	29.2 ± 2.44	23.0 ± 2.23 ¹	-21.2
PWV, m/s	11.5 ± 0.82	10.6 ± 0.71 ¹	-7.8	11.8 ± 0.81	10.4 ± 0.71 ¹	-11.9
EDVD, %	9.4 ± 1.12	9.8 ± 0.91 ²	0.4	9.2 ± 0.62	11.0 ± 0.51 ¹	1.8
Tei index	0.42 ± 0.040	0.40 ± 0.041 ²	-4.8	0.43 ± 0.022	0.39 ± 0.024 ¹	-9.3
UA, $\mu\text{mol/l}$	364.4 ± 13.71	351.24 ± 11.26 ²	-3.6	365.8 ± 12.20	341.2 ± 11.27 ¹	-6.7
Poikilocytosis, %	17.7 ± 2.21	16.9 ± 2.11 ²	-0.8	18.8 ± 1.62	15.1 ± 1.32 ¹	-3.7

Notes:

¹ – reliability of differences in comparison with the indicator before treatment ($p < 0.05$);

² – reliability of differences in comparison with the indicator before treatment ($p < 0.05$);

$\Delta\%$ – difference between indicators before and after treatment

In Group 4A after treatment, a significant decrease of SBPd by 4.5%, DBPd by 7.3%, DBPn by 15.2% was revealed, the corresponding dynamics was observed in the TI BP, EMBPS and RMR BP indicators ($p < 0.05$). When studying the dynamics of similar indicators of patients with HU and AH who received AHT, a statistically significant decrease in PWV by 8.5%, uric acid by

6.8%, Tei Index by 10.5% and an increase in EDVD by 5.0% was found.

The dynamics of DBPM indicators after treatment in Group 4B indicates a statistically significant ($p < 0.05$) decrease in SBP and DBP indicators at the daytime and nighttime. The use of a combination of AHT and IVLT is associated with a decrease in PWV by 21.9%, Tei index by 29.3%,

uric acid level by 19.2%, poikilocytosis by 7.3% and an increase in EDVD by 8.5%, (Table 6).

Discussion of the results

The established correlations confirm the status of HU as an independent AH risk factor, both in normotensive patients and in patients with AH. In addition, the existence of statistically reliable direct

correlations between the BP level and PWV, Tei Index, poikilocytosis and inverse correlations with EDVD indicates that excessive increase in arterial wall stiffness, myocardial dysfunction and endothelial dysfunction are significant risk factors of AH.

Table 6 – Comparative characteristics of indicators in patients with arterial hypertension in combination with hyperuricemia before and after treatment

Indicator, unit	Studied groups					
	Group 4A (n = 24)			Group 4B (n = 28)		
	Before treatment	After treatment	$\Delta_{4A}\%$	Before treatment	After treatment	$\Delta_{4B}\%$
SBPd, mm Hg	153.2 $\pm$ 5.47	146.2 $\pm$ 6.04 ¹	-4.6	151.3 $\pm$ 6.07	130.4 $\pm$ 4.27 ¹	-13.9
DBPd, mm Hg	95.3 $\pm$ 5.02	88.1 $\pm$ 4.42 ²	-7.6	97.2 $\pm$ 6.29	82.6 $\pm$ 5.10 ¹	-15.0
SBPd, mm Hg	140.2 $\pm$ 4.41	132.2 $\pm$ 5.32 ²	-5.7	142.5 $\pm$ 4.64	118.0 $\pm$ 3.21 ¹	-17.2
DBPn, mm Hg	92.3 $\pm$ 2.03	78.2 $\pm$ 4.37 ¹	-15.2	90.4 $\pm$ 3.27	74.2 $\pm$ 3.33 ¹	-17.9
TI SBPd, %	45.4 $\pm$ 5.01	30.3 $\pm$ 3.21 ¹	-15.1	47.5 $\pm$ 4.38	13.6 $\pm$ 2.21 ¹	-33.9
TI DBPd, %	38.3 $\pm$ 4.32	29.3 $\pm$ 2.24 ¹	-9.0	40.1 $\pm$ 4.27	12.2 $\pm$ 2.17 ¹	-27.9
TI SBPn, %	46.3 $\pm$ 5.25	31.2 $\pm$ 4.47 ¹	-15.1	43.0 $\pm$ 4.31	26.1 $\pm$ 2.33 ¹	-16.9
TI DBPn, %	36.4 $\pm$ 4.27	24.2 $\pm$ 2.37 ¹	-12.2	39.7 $\pm$ 3.37	18.8 $\pm$ 2.44 ¹	-20.9
RMR SBP, mm Hg/h	28.4 $\pm$ 4.27	23.4 $\pm$ 2.29 ¹	-17.6	25.6 $\pm$ 3.54	14.5 $\pm$ 2.31 ¹	-43.4
RMR DBP, mm Hg/h	18.1 $\pm$ 3.35	13.4 $\pm$ 2 ¹	-26.0	18.0 $\pm$ 4.09	8.2 $\pm$ 1.11 ¹	-54.5
EMBPS SBP, mm Hg	56.2 $\pm$ 8.04	42.2 $\pm$ 4.07 ¹	-25.0	54.2 $\pm$ 5.32	36.2 $\pm$ 4.14 ¹	-33.2
EMBPS DBP, mm Hg	32.4 $\pm$ 6.16	25.7 $\pm$ 4.51 ¹	20.1	34.1 $\pm$ 5.21	25.2 $\pm$ 2.37 ¹	-26.1
PWV, m/s	13.0 $\pm$ 0.9	11.9 $\pm$ 0.7 ²	-8.5	13.2 $\pm$ 0.8	10.3 $\pm$ 0.6 ¹	-21.9
EDVD, %	8.5 $\pm$ 0.9	13.5 $\pm$ 1.4 ¹	5.0	8.7 $\pm$ 0.9	17.2 $\pm$ 1.5 ¹	8.5
Tei Index	0.57 $\pm$ 0.043	0.51 $\pm$ 0.051 ¹	-10.5	0.58 $\pm$ 0.042	0.41 $\pm$ 0.032 ¹	-29.3
UA, μ mol/l	497.4 $\pm$ 15.38	459.6 $\pm$ 11.49	-7.6	499.1 $\pm$ 16.11	403.2 $\pm$ 17.41	-19.2
Poikilocytosis, %	23.8 $\pm$ 4.21	22.2 $\pm$ 4.82 ²	-1.6	24.4 $\pm$ 2.81	17.1 $\pm$ 2.72 ¹	-7.3

Notes:

1 – reliability of differences compared to the indicator before treatment ($p < 0.05$);

2 – reliability of differences compared to the indicator before treatment ($p > 0.05$);

$\Delta\%$ – difference between indicators before and after treatment

Since the calculation of relative risks demonstrates the presence of an association between HU and other AH risk factors, namely myocardial dysfunction (RR 5.39), excessive aortic wall stiffness (RR 5.97), ED (RR 4.48), it can be assumed that HU has common pathogenetic mechanisms with these factors. Moreover, the presence of HU in normotensive patients is associated with the occurrence of AH (a steady exceedence of SBP > 139 mm Hg and DBP > 89 mm Hg) over a six-month observation period ($p < 0.05$).

The use of intravenous laser therapy in combination with antihypertensive therapy allows to achieve a more significant reduction in SBPd by

4.2%, DBPd by 2.4%, DBPn by 2.5%, TI SBPd by 5.1%, TI DBPd by 2.7%, TI SBPn by 19%, RMR SBP by 33.8%, RMR DBP by 31%, EMBPS SBP by 17.3%, EMBPS DBP by 12.8%, PWV by 4.1%, endothelial dysfunction by 1.4%, systolic dysfunction by 4.5%, poikilocytosis by 2.9%, uric acid level by 3.1% in patients with hypertension ($p < 0.05$). In AH and HU comorbidity, addition of IVLT to AHT allows to achieve an additional reduction in SBPd by 9.3%, DBPd by 7.4%, SBPn by 11.5%, DBPn by 2.7%, TI SBPd by 18.8%, TI DBPd by 18.9%, TI SBPn by 1.8%, TI DBPn by 8.7%, RMR SBP by 25.8%, RMR DBP by 28.5%, EMBPS SBP by 8.2%, EMBPS DBP by 6.0%, PWV by 13.4%, endothelial dysfunction by 3.5%,

systolic dysfunction by 18.8%, poikilocytosis by 5.7%, uric acid level by 11.6% compared to monotherapy with antihypertensive drugs. In patients with normal blood pressure and hyperuricemia, the use of intravenous laser therapy

Conclusions

The use of intravenous laser therapy in normotensive patients with HU is an effective method of correcting uric acid levels, endothelial dysfunction and poikilocytosis.

The use of intravenous laser therapy in combination with antihypertensive therapy allows

can reduce indexes of DBPM, EDVD, poikilocytosis, and the UA level ($p < 0.05$) indicators without the use of uricodepressive therapy.

to achieve a statistically significant ($p < 0.05$) reduction in blood pressure, uric acid levels, excessive arterial wall stiffness, myocardial dysfunction, endothelial dysfunction and poikilocytosis in patients with stage I AH, 1-2 degrees.

Prospects for future research

A promising direction of research development is to establish the duration of the therapeutic effect of intravenous laser therapy in patients with arterial hypertension.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Information about the authors

Коваленко Євген Леонідович, аспірант кафедри сімейної медицини з курсом дерматовенерології, Сумський державний університет МОН України, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007, Україна (тел.: +38 (066) 607-41-43, e-mail: ls709@ukr.net, ORCID 0000-0003-0750-9945);

Мелеховець Оксана Костянтинівна, к. мед. н, доцент, доцент кафедри сімейної медицини з курсом дерматовенерології, Сумський державний університет МОН України, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007, Україна (тел.: +38 (0542) 799-79-99, e-mail: melekhovets.oksana@gmail.com, ORCID 0000-0001-9031-7009).

References

1. Akl C, Akik C, Ghattas H, Obermeyer CM. Gender disparities in midlife hypertension: a review of the evidence on the Arab region. *Womens Midlife Health*. 2017 May 4;3:1. DOI: 10.1186/s40695-017-0020-z
2. Bryan W, Giuseppe M, Wilko S, Enrico AR, Michel A, Michel B, et al. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018 Aug 25; 39(33):3021-3104. DOI: org/10.1093/eurheartj/ehy339
3. Barolet D, Boucher A. LED photoprevention: reduced MED response following multiple LED exposures. *Lasers Surg Med*. 2008 Feb;40(2):106-12. doi: 10.1002/lsm.20615.studies. PLoS One. 2014 Dec 1;9(12):e114259. DOI: 10.1371/journal.pone.0114259.
4. Andreas N, Steven B, Brian K, Nicolo S, Shipra R, John SS. A randomized, placebo-controlled, single-blinded, split-faced clinical trial evaluating the efficacy and safety of KLOX-001 gel formulation with KLOX light-emitting diode light on facial rejuvenation. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2016; 9: 115–125. Published online 2016 May 13. DOI: 10.2147/CCID.S100697
5. Li Q, Li X, Wang J, Hongdie Liu, Joey Sum-Wing Kwong, Hao Chen *et al*. Diagnosis and treatment for hyperuricemia and gout: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements *BMJ Open* 2019;9:e026677. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026677

(received 10.03.2020, published online 29.03.2020)

(одержано 10.03.2020, опубліковано 29.03.2020)

Abstract

¹O. I. Smiyan,

¹P. I. Sichnenko,

²O. P. Moshchych,

¹V. A. Gorbach,

³S. V. Girin,

⁴O. V. Ivanushko,

²O. O. Moshych,

¹Sumy State University,
2 Rymkogo-Korsakova Street, Sumy,
40007 Ukraine;

²P. L. Shuprik National Medical
Academy of Postgraduate Education,
9 Dorogozhitskogo Street,
Kyiv, 04112 Ukraine;

³Cascade Medical Regions, LLC,
7, Mykola Vasylenko Street, Kyiv,
03124 Ukraine;

⁴Ukrainian Academy of Biological
Medicine, LLC, 7 Mykola Vasylenko
Street, Kyiv, 03124 Ukraine

EXPERIENCE IN APPLICATION OF THE COMPLEX
ORGANISM ASSESSMENT IN CHILDREN WITH CHRONIC
GASTRODUODENAL PATHOLOGY

Introduction. Assessment of the general condition of the human body is very important in the practical activity of the health care worker, because its adequacy depends on planning the treatment tactics for the patient at all stages of medical care, both pre-hospital and in-patient care. This is especially true in critical situations, where the proper assessment of the condition severity depends on the provision of emergency medical care and, as a consequence, the life of the patient. The common algorithms for the diagnosis of diseases are based on an objective and timely evaluation of laboratory and functional tests. Their results, together with clinical indicators, allow making correct diagnosis and prescribing adequate treatment, but it is much more difficult to use these methods in pre-illness states, i.e. in the early stages of disease, since most commonly accepted functional and laboratory markers are within the reference values. In patients requiring rehabilitation or preventive measures, significant deviations from normal rates are also often underdiagnosed and this is only a small list of problems that prevent the physician from fully utilizing the preventive potential. Therefore, based on the above, the need to develop and put into medical practice a simple and effective method that would objectively determine the condition of the patient's body, regardless of age, sex, clinical status, is quite relevant.

The objective of the work is to study the clinical effectiveness of the algorithm of complex assessment of the organism status to assess the general state of the organism.

Materials and methods. The general condition of 35 children aged 12 to 17 years with gastrointestinal lesions, who were treated at the pediatric ward of Sumy City Children's Clinical Hospital for exacerbation of the disease, was evaluated. As a comparison group, 25 practically healthy children of the same age, without chronic diseases, were examined. Assessment of the general condition of the child's body was carried out using the algorithm of complex assessment of the condition of the body. This algorithm is developed for the purpose of integral estimation of the general state of an organism on the basis of determination of the degree of severity of typical pathological processes – inflammatory process, level of endogenous intoxication, evaluation of metabolic processes, immune balance, and includes an integral assessment of the functional capacity of infant organism.

Results and Discussion. It was found that all children at the time of hospitalization during exacerbation showed signs of inflammation, manifested as the presence of characteristic clinical symptoms and changes in laboratory parameters: the inflammatory process of low intensity was detected in 33 children (94%) and of average intensity – in 2 children (6%). The level of endogenous intoxication was also elevated in all children, of whom 14% had an average level and 86% had a low level.

It was found that in almost all children the phenomena of immunodeficiency and the presence of allergy of the organism were noted and in all children there was a low intensity of metabolism with anabolic orientation (34 children) and one child had a catabolic orientation of metabolism.

Integral assessment of the functional capacity of the child's body revealed vegetative disorders with a significant predominance of sympathotonia (48% of children), in 22% of children there was a predominance of vagotonia and only 30% reported eitonina. Poor functional and adaptive capacity of the organism was found in 16%.

At the same time, when assessing the general condition of the organism using a standard set of laboratory and functional methods of examination in terms of the informative value of these indicators, predicting the course of the disease and choosing the tactics of treatment, the results obtained were not always correct, because the individual indicator did not fully reflect the status of that or another pathological process.

Conclusions. The analysis of the work showed that in children with chronic diseases of the gastroduodenal zone on the background of exacerbation of the disease occurs a number of significant changes, manifested by the presence of inflammatory process, increased levels of endogenous intoxication, imbalance of the immune system, in the form of reduced nonspecific immune system disorders of adaptation mechanisms, and conducting a comparative analysis of the evaluation of the general condition of the organism using a standard set of laboratories. The methods of examination in terms of informative value of these indicators, prognosis of the disease, the choice of treatment tactics and the application of the algorithm of complex assessment of the state of the organism, showed a significant advantage of the latter that allows recommending the algorithm of complex assessment of the state of the organism for widespread implementation in practical medicine.

Key words: children with chronic gastropathology, algorithm of complex assessment of a condition of an organism.

Corresponding author: p.sichnenko@med.sumdu.edu.ua

Резюме

¹О. І. Сміян,

¹П. І. Січненко,

²О. П. Мощич,

¹В. А. Горбась,

³С. В. Гірін,

⁴О. В. Іванушко,

²О. О. Мощич,

¹Сумський державний університет, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007, Україна;

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ АЛГОРИТМУ КОМПЛЕКСНОЇ ОЦІНКИ СТАНУ ОРГАНІЗМУ У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНОЮ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Вступ. Оцінка загального стану організму людини має дуже важливе значення в практичній діяльності медичного працівника, адже від її адекватності залежить планування вибору тактики лікування пацієнта на усіх етапах надання медичної допомоги, як на догоспітальному етапі так і у стаціонарі. Особливо це стосується критичних ситуацій, коли від правильності оцінки тяжкості стану залежить адекватне надання невідкладної медичної допомоги і, як наслідок, життя пацієнта. Загальноприйняті алгоритми діагностики

²Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, вул. Дорогожицького, 9, м. Київ, 04112, Україна;

³ТОВ «Каскад Медікал Регіони», вул. Миколи Василенка, 7, м. Київ, 03124, Україна;

⁴ТОВ «Українська Академія Біологічної Медицини», вул. Миколи Василенка, 7, м. Київ, 03124, Україна

захворювань базуються на об'єктивній і своєчасній оцінці лабораторних і функціональних тестів. Їх результати спільно з клінічними показниками дозволяють поставити правильний діагноз і призначити адекватне лікування, але набагато складніше використовувати ці методи при станах передхвороби, тобто на ранніх етапах формування захворювання, оскільки більшість загальноприйнятих функціональних і лабораторних маркерів знаходяться в межах референтних значень. У пацієнтів, які потребують проведення реабілітаційних або профілактичних заходів, значимі відхилення від нормальних показників, також часто не діагностуються і це лише невеликий перелік проблем, який не дозволяє лікарю в повній мірою використовувати профілактичний потенціал. Отже, виходячи з вищезазначеного, необхідність розробки і впровадження у практику роботи лікаря простої і ефективної методики, що дозволяла б об'єктивно визначити стан організму пацієнта незалежно від віку, статі, клінічного статусу є досить актуальною.

Мета роботи – вивчити клінічну ефективність застосування алгоритму комплексної оцінки стану організму для оцінки загального стану організму.

Матеріали і методи. Проведена оцінка загального стану у 35 дітей віком від 12 до 17 років із ураженням шлунково-кишкового тракту, які знаходились на лікуванні у педіатричному відділенні Сумської міської дитячої клінічної лікарні з приводу загострення хвороби. В якості порівняння проведено обстеження 25 практично здорових дітей аналогічного віку, без хронічних захворювань. Оцінювання загального стану організму дитини здійснювалось за допомогою алгоритму комплексної оцінки стану організму. Даний алгоритм розроблений з метою інтегральної оцінки загального стану організму на підставі визначення ступеню вираженості типових патологічних процесів - запального процесу, рівня ендогенної інтоксикації, оцінки метаболічних процесів, імунного балансу та включає інтегральну оцінку функціональних можливостей дитячого організму.

Результати та їх обговорення. Виявлено, що у всіх дітей на момент госпіталізації під час загострення відмічались ознаки запалення, що проявлялися як наявністю характерної клінічної симптоматики, так і наявними змінами лабораторних показників - так, запальний процес низької інтенсивності виявлявся у 33 дітей (94 %) і 2 дітей (6 %) середньої інтенсивності. Рівень ендогенної інтоксикації був також підвищеним у всіх дітей, із них у 14 % дітей відмічався середній рівень, у 86 % обстежених дітей низький.

Встановлено, що практично у всіх дітей відмічались явища імунодефіцитного стану та наявність алергізації організму і у всіх дітей спостерігалась низька інтенсивність метаболізму із анаболічною направленістю (у 34 дітей) та у однієї дитини спостерігалась катаболічна направленість метаболізму.

Інтегральна оцінка функціональних можливостей дитячого організму виявила вегетативні порушення з достовірним переважанням симпатотонії (у 48 % дітей), у 22 % дітей відмічалось переважання ваготонії і тільки у 30 % констатовано ейтонію. Незадовільні функціональні та адаптаційні можливості організму виявлено у 16 %.

У той же час при проведенні оцінювання загального стану організму з використанням стандартного набору лабораторних і функціональних методів обстеження з точки зору інформативності даних показників, прогнозування перебігу захворювання та вибору тактики лікування отримані результати не завжди були коректними, оскільки окремо взятий показник не повністю відображав стан того чи іншого патологічного процесу.

Висновки. Аналіз проведеної роботи показав, що у дітей із хронічними захворюваннями гастродуоденальної зони на фоні загострення захворювання відбувається цілий ряд суттєвих змін, що проявляються наявністю запального процесу, підвищенням рівня ендогенної інтоксикації, розбалансуванням імунної системи, у вигляді зниження неспецифічного імунного захисту з ознаками алергізації організму дитини та порушень механізмів адаптації, а проведення порівняльного аналізу оцінювання загального стану організму з використанням стандартного набору лабораторних і функціональних методів обстеження з точки зору інформативності даних показників, прогнозування перебігу захворювання, вибору тактики лікування та застосування алгоритму комплексної оцінки стану організму, показало значну перевагу останнього, дозволяє рекомендувати методику алгоритму комплексної оцінки стану організму до широкого впровадження в практичну медицину.

Ключові слова: діти з хронічною гастропатологією, алгоритм комплексної оцінки стану організму.

Автор, відповідальний за листування: p.sichnenko@med.sumdu.edu.ua

Вступ

Оцінка загального стану організму людини має дуже важливе значення в практичній діяльності медичного працівника, адже від її адекватності залежить планування вибору тактики лікування пацієнта на усіх етапах надання медичної допомоги, як на догоспітальному етапі так і у стаціонарі. Особливо це стосується критичних ситуацій, коли від правильності оцінки тяжкості стану залежить адекватне надання невідкладної медичної допомоги і, як наслідок, життя пацієнта. Загальноприйняті алгоритми діагностики захворювань базуються на об'єктивній і своєчасній оцінці лабораторних і функціональних тестів. Їх результати спільно з клінічними показниками дозволяють поставити правильний діагноз і призначити адекватне лікування, але набагато складніше використовувати ці методи при станах передхвороби, тобто на ранніх етапах формування захворювання, оскільки більшість загальноприйнятих функціональних і лабораторних маркерів знаходяться в межах референтних значень. У пацієнтів, які потребують проведення реабілітаційних або профілактичних заходів, значимі відхилення від нормальних показників,

також часто не діагностуються і це лише невеликий перелік проблем, який не дозволяє лікарю в повній мірою використовувати профілактичний потенціал. Отже, виходячи з вищезазначеного, необхідність розробки і впровадження у практику роботи лікаря простої і ефективної методики, що дозволяла б об'єктивно визначити стан організму пацієнта незалежно від віку, статі, клінічного статусу є досить актуальною [1, 2, 3, 4, 5].

На сьогоднішній день розроблено чисельні алгоритми інтегральної оцінки загального стану організму, які широко застосовуються у практичній медицині, але більшість із них використовуються, перш за все з метою, оцінки тяжкості стану пацієнта і враховуються переважно клінічні ознаки та окремі лабораторні показники, що характеризують вітальні функції організму. Так, серед існуючих сучасних систем оцінки тяжкості стану організму найбільш признані шкали, які базуються на аналізі вираженості фізіологічних відхилень організму і характеризують ступінь органосистемних порушень (SOFA), а також шкали в основі яких лежить сумарне обрахування показників клініко – лабораторних параметрів, вік людини, несприятливий преморбідний фон хворих (SAPS 2, SAPS 3, APACHE II,

APACHE III, PRISM, MPM) [6–14]. Тим не менш, незважаючи на їх ефективність, здатність їх точно диференціювати тяжкість стану та прогнозувати летальність при різних нозологічних формах захворювання до цих пір ставиться під сумнів [15, 16, 17], тому рекомендується використовувати дані шкали у якості додаткової клінічної інформації і, крім того, вони практично не застосовуються в періодах затухання хвороби чи її ремісії [6].

Серед інших інтегральних підходів, за допомогою яких в певній мірі, можна судити про стан організму, широко застосовуються інтегральні гематологічні показники, такі як лейкоцитарний індекс інтоксикації, лейкоцитарний показник інтоксикації, індекс алергізації тощо, хоча дані інтегральні показники є досить відносними та мають низьку специфічність, так як їх значення не можуть в повній мірі відображати більшість тих патологічних процесів, які розвиваються в організмі при розвитку захворювання, особливо при різних нозологіях [18–24].

Реалізація хвороби, її тяжкість залежить від розвитку патологічних процесів, які відбуваються в організмі. Більшість із останніх не мають специфічної нозологічної направленості і типові при різних захворюваннях – запальний процес, метаболічні порушення, рівень ендогенної інтоксикації, порушення імунного балансу. Тому важливо при оцінці стану організму, його тяжкості визначати не тільки клінічну симптоматику, окремо взяті показники лабораторних та функціональних методів дослідження, але й інтенсивність типових патологічних процесів. У той же, час розвиток того чи іншого типового патологічного процесу відбувається не рівномірно, а з різним ступенем вираженості, наприклад при одному і тому ж захворюванні може бути виражений запальний процес, а рівень ендогенної інтоксикації низький. Це вказує на те, що при оцінці стану організму, доцільно проведення комплексного, інтегрального аналізу, а не окремо взятих показників, у тому числі і типових патологічних процесів [25, 26].

Мета роботи – вивчити клінічну ефективність застосування алгоритму комплексної оцінки стану організму для оцінки загального стану організму на підставі порівняльного оцінювання даних, отриманих за допомогою програми алгоритму комплексної оцінки із даними, отриманими з використанням стандартного набору лабораторних і функціональних методів обстеження з точки зору інформативності даних по-

казників, прогнозування перебігу захворювання та вибору тактики лікування.

Матеріали і методи

На виконання мети та поставленого завдання, кафедрою педіатрії Сумського державного університету, за період травень – липень 2018 року, проведена оцінка загального стану у 35 дітей віком від 12 до 17 років із ураженням шлунково-кишкового тракту, які знаходились на лікуванні у педіатричному відділенні Сумської міської дитячої клінічної лікарні з приводу загострення хвороби.

Верифікація діагнозу підтверджувалась даними анамнезу, клінічними проявами, а також ендоскопічним дослідженням шлунку та 12-палої кишки. В якості порівняння проведено обстеження 25 практично здорових дітей аналогічного віку, без хронічних захворювань.

Обстеження проводились під час загострення у першу добу госпіталізації та напередодні виписки у стані досягнення клінічної ремісії на 12–14 добу від госпіталізації.

Оцінювання загального стану організму дитини здійснювалось за допомогою алгоритму комплексної оцінки стану організму. Даний алгоритм розроблений з метою інтегральної оцінки загального стану організму на підставі визначення ступеню вираженості типових патологічних процесів – запального процесу, рівня ендогенної інтоксикації, оцінки метаболічних процесів, імунного балансу (таблиця 1), та включає інтегральну оцінку функціональних можливостей дитячого організму (таблиця 2). В його основі лежать автоматичний, за допомогою спеціальної комп'ютерної програми, розрахунок та аналіз ступеню вираженості змін спеціальних інтегральних індексів, таких як лейкоцитарний та гематологічний індекси інтоксикації, індекси зсуву лейкоцитів, алергізації, що характеризують той чи інший типовий патологічний процес [27, 28]. Інтегральні індекси, в свою чергу, розраховувались на підставі визначення окремих функціональних та лабораторних показників організму, зміни яких характерні при тому чи іншому патологічному процесі (кількісні показники клінічного аналізу периферичної крові, рівень С-реактивного протеїну, ферментів АЛТ, АСТ, молочної кислоти (лактат) у сироватці крові, визначення яких проводилось за загальноприйнятими методиками, що широко застосовуються в клінічній практиці). Так, ступінь активності запального процесу визначався за допомогою показників периферичної крові (зага-

льна кількість еритроцитів, лейкоцитів, лейкоцитарна формула, швидкість осідання еритроцитів), які необхідні для визначення лейкоцитарного та гематологічного індексів інтоксикації та визначення рівня С-реактивного протеїну у сироватці крові; оцінку ендогенної інтоксикації проводили на підставі визначення показників периферичної крові, ШОЕ, дослідження рівнів

секреторних ферментів печінки АЛТ та АСТ та рівня молочної кислоти у сироватці крові; дослідження імунного балансу за допомогою оцінки лейкоцитарного індексу інтоксикації, індексу зсуву лейкоцитів крові та індексу алергізації; оцінку метаболізму вираховували на підставі визначення рівнів секреторних ферментів печінки АЛТ та АСТ та співвідношення АСТ/АЛТ.

Таблиця 1 – Інтегральна оцінка типових патологічних процесів (ТПП)

Вид ТПП	Показники для визначення	Градація значень
Запальний процес	С-реактивний білок (кількісний) (СРБ) (мг/л); Лейкоцити (Г/л); Лімфоцити (%); Нейтрофіли (%); Моноцити (%); Еозинофіли (%); Базофіли (%); ШОЕ (мм/год).	Відсутня – СРБ ≤ 3 мг/л; ШОЕ, лейкоцити, нейтрофіли лімфоцити – норма; Низка інтенсивність – СРБ = 3,1–7 мг/л і/або ШОЕ, лейкоцити, нейтрофіли, лімфоцити вище 10 % від норми; Середня інтенсивність – СРБ = 7.1–50 мг/л; Висока інтенсивність – СРБ > 50 мг/л.
Ендогенна інтоксикація	АЛТ (МЕ/л); АСТ (МЕ/л); Еритроцити (Т/л) Лейкоцити (Г/л); Лімфоцити (%); Нейтрофіли (%); Моноцити (%); Еозинофіли (%); Базофіли (%); ШОЕ (мм/год); Тромбоцити (Г/л) Молочна кислота (ммоль/л); Лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ); Гематологічний показник інтоксикації (ГПІ); Інтегральний рівень інтоксикації (ІРІ);	Відсутня – 0; Низький рівень – 0–0,99; Середній рівень – 1–1,99; Високий рівень – 2–2,99; Критичний рівень – 3.
Неспецифічна імунологічна реактивність	Еозинофіли (%); Базофіли (%); Нейтрофіли (%); Моноцити (%); Лімфоцити(%); Індекс зсуву лейкоцитів (ІСЛК); Індекс алергізації (ІА); Лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ).	Норма – 1,40–2,52; Імунодефіцит – < 1,40; Гіперреактивність – > 2,52.
Стан обмінних процесів	Аспартатамінотрансфераза (АСТ) (МЕ/л); Аланінамінотрансфераза (АЛТ) (МЕ/л); Співвідношення АСТ/АЛТ (коефіцієнт Де-Рітиса).	Загальна інтенсивність: норма – 20–60 МЕ/л; висока – > 60 МЕ/л; низька – < 20 МЕ/л. Направленість: норма (0,91–1,75); анаболізм (< 0,91); катаболізм (> 1,75).

Примітка: індекси розраховували за формулами: $LII = \frac{n\%}{лимф.\% + мон.\% + е\% + б\%}$; $GPI = LII * KЛ * KШОЕ * KЕр * KТр$, де К – поправочний коефіцієнт для ШОЕ, еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів;

$$ICLK = \frac{e\% + б\% + n\%}{мон.\% + лимф.\%}; IA = \frac{лимф.\% + 10 * (e\% + 1)}{n\% + мон.\% + б\%}; IPI = \frac{бал(LII) + бал(GPI) + бал(АСТ) + бал(АЛТ) + бал(Молочна кислота)}{5}$$

Розрахунки градацій значень та варіанти заключень щодо інтегральної оцінки ТПП проводились в автоматичному режимі за допомогою спеціальної комп'ютерної програми до якої внесені усі формули, необхідні для розрахунку, нормативні показники та їх трактування.

Таблиця 2 – Інтегральна оцінка функціональних можливостей організму

Показник	Параметри для визначення	Градація значень
Індекс маси тіла (ІМТ)	Маса тіла (кг), зріст (м ²), формула $IMT = m/h^2$	Менш 16,0 – 3-й ступінь хронічної енергетичної недостатності; 16,0–17,5 – 2-й ступінь хронічної енергетичної недостатності; 17,6–18,5 – 1-й ступінь хронічної енергетичної недостатності; 18,6–25 – 0 нормальний діапазон, найменший ризик проблем зі здоров'ям; 25,1–30,0 – надлишкова маса тіла; 30,1–35,0 – 1-й ступінь ожиріння; 35,1–40,0 – 2-й ступінь ожиріння; більш 40,0 – 3-й ступінь ожиріння.
Індекс функціональних змін (ІФЗ)	Вік (р), маса (кг), зріст (см), ЧСС (хв.), систолічний артеріальний тиск (САТ), діастолічний артеріальний тиск (ДАТ)	Задовільна адаптація – до 2,59; напруга механізмів адаптації – 2,6–3,09; незадовільна адаптація – 3,10–3,49; Зрив адаптації – 3,5 та вище.
Вегетативний індекс (Індекс Кердо)	ЧСС (хв.), ДАТ, розраховують за формулою: $VI = (1 - \frac{AT(діаст.)}{ЧСС}) * 100$	> 20 – Виражена симпатикотонія; 11–20 – помірна симпатикотонія; (-1)–10 – ейтонія (вегетативна рівновага) (-2)–(-11) – помірна ваготонія; < (-11) – виражена ваготонія.

Примітка: індекс функціональних змін розраховуються за формулою:

$$ІФЗ = 0,011 * ЧСС + 0,014 * (САТ + Вік) + 0,008 * ДАТ + 0,009 * (Маса - зріст) - 0,27.$$

Розрахунки градацій значень та варіанти заключень щодо інтегральної оцінки функціональних можливостей організму проводились в автоматичному режимі за допомогою спеціальної комп'ютерної програми до якої внесені формули для розрахунку, нормативні показники та їх трактування.

Ступінь активності запального процесу та рівень ендогенної інтоксикації у залежності від змін визначали як норму, при відсутності змін, та від низького рівня до високого, при їх наявності. Неспецифічну імунологічну реактивність оцінювали у залежності від показників – як нормальну реактивність, гіперреактивність, наявність імунодефіциту, алергізація організму. При оцінці обмінних процесів визначали загальну інтенсивність метаболізму (нормальна, висока, низька) та його направленість (нормальна, анаболічна, катаболічна).

Інтегральна оцінка функціональних можливостей проводилась на підставі визначення індексу маси тіла, вегетативного індексу (індекс Кердо) [29] та індексу функціональних змін [30]. Для цього проводилось дослідження артеріального тиску, пульсу, враховувались вік, стать маса тіла, зріст, дані анамнезу. Проведення вищезазначеної оцінки дозволяло оцінити функціональні та адаптаційні можливості організму (задовільні чи незадовільні), його вегета-

тивний статус (симпатотонія, ейтонія чи ваготонія) та наявність ожиріння чи недостатності маси тіла.

Усі отримані дані заносились до спеціальної комп'ютерної програми, за допомогою якої у автоматичному режимі і проводилась інтегральна оцінка загального стану організму дитини із характеристикою типових патологічних процесів і висновком про загальний стан організму – передхвороба, гострий запальний процес (різної інтенсивності) процес, загострення хронічної хвороби чи стан ремісії тощо (таблиця 3).

Статистична обробка результатів дослідження, отриманих за допомогою стандартних методів лабораторної діагностики проводилась з використанням методів варіаційної статистики, кореляційного, дисперсного та дискретно-динамічного аналізу за допомогою пакету комп'ютерних програм „Microsoft Excel” адаптованих для медико-біологічних досліджень. Різницю результатів вважали достовірною при значеннях $p < 0,05$.

Таблиця 3 – Оцінка стану організму

Легкі порушення: Анамнез завжди «-»	Порушення середнього ступеню тяжкості: Анамнез завжди «+»	Тяжкі порушення: Запальний процес завжди «+»
Стан повного здоров'я: Анамнез «-»; Скарги «-»; Запалення «-».	Стан стабільної ремісії: Анамнез «+»; Скарги «-»; Запалення «-».	Стан гострого запалення: Анамнез «-»; Скарги «+»; Запалення «+».
Стан перед хвороби: Анамнез «-»; Скарги «-»; Запалення «+».	Стан нестабільної ремісії: Анамнез «+»; Скарги «-»; Запалення «+».	Стан загострення запального хронічного захворювання: Анамнез «+»; Скарги «+»; Запалення «+».
Локальна дисфункція: Анамнез «-»; Скарги «+»; Запалення «-».	Стан загострення незапального хронічного захворювання: Анамнез «+»; Скарги «+»; Запалення «-».	Стан прогресування запального хронічного захворювання: Анамнез «++»; Скарги «++»; Запалення «++».

Результати дослідження та їх обговорення

Серед усіх обстежених дітей у 20 (54 %) був установлений діагноз хронічного гастриту, у 15 (46 %) – діагноз хронічного гастродуоденіту. Середній вік складав 14 ± 0.28 , серед них дівчат 23 (66 %), хлопчиків 12 (34 %). Давність захворювання коливалась від 1 до 8 років. Усі діти госпіталізовані до відділення на 3–10 добу від початку загострення захворювання.

Найбільш частими скаргами на момент госпіталізації були зниження апетиту, печія, нудота, інколи блювання та практично у всіх відмічались болі в епігастральній та гастродуоденальній зонах. У всіх без виключення дітей при ендоскопічному дослідженні виявлено явища гастриту чи гастродуоденіту та позитивний дихальний тест на наявність *Helicobacter pylori*, що і було одним із основних критеріїв для включення в програму дослідження.

При проведенні аналізу отриманих результатів дослідження типових патологічних процесів виявлено, що у всіх дітей на момент госпіталізації під час загострення відмічались ознаки запалення, що проявлялися як наявністю характерної клінічної симптоматики, так і наявними змінами лабораторних показників - так, запальний процес низької інтенсивності виявлявся у 33 дітей (94 %) і 2 дітей (6 %) середньої інтенсивності. Рівень ендогенної інтоксикації був також підвищеним у всіх дітей, із них у 14 % дітей відмічався середній рівень, у 86 % обстежених дітей низький.

Практично у всіх дітей із хронічним ураженням гастродуоденальної зони по даним лабораторного дослідження відмічались явища імунодефіцитного стану та наявність алергізації організму дитини і у всіх дітей спостерігалась низька інтенсивність метаболізму із анаболічною направленістю (у 34 дітей) та у однієї дитини спостерігалась катаболічна направленість метаболізму.

На фоні лікування клінічна симптоматика регресувала у 100 % дітей, але у той же час, проведена інтегральна оцінка типових патологічних процесів показала, що у хворих дітей в періоді клінічної ремісії тільки у 25 % випадків відмічалось затухання запального процесу, а у 75 % випадків запальний процес залишався на низькому рівні, при відсутності симптомів захворювання. Рівень ендогенної інтоксикації знижувався до нормальних показників тільки у 54 % дітей. Показники метаболізму залишались на низькому рівні, як і до початку лікування, також не відмічалось достовірної динаміки і показників показників неспецифічної імунологічної реактивності: так, явища імунодефіцитного стану та схильності до алергізації зберігались у 23 % (8 дітей) та 37 % (13), відповідно. Схильність до гіперреактивності залишилась у 6 дітей (17 %) і тільки у 8 (23 %) дітей всі показники імунологічної реактивності досягли нормальних показників (таблиця 4).

Таблиця 4 – Інтегральна оцінка ступеню вираженості типових патологічних процесів при патології гастродуоденальної зони у дітей до і після лікування (% кількості випадків)

	Запалення		Ендогенна інтоксикація		Імунний баланс		Інтенсивність, метаболізму	
	до	після	до	після	до	після	до	після
Середній	6	0	14	0				
Низький	94	75	86	46			100	100
Норма	0	25	0	54		23		
Алергізація					37	26		
Імунодефіцит					20	23		
Гіпер-реактивність					34	17		
Імунодефіцит + алергізація					9	11		

Аналіз даних з інтегральної оцінки функціональних можливостей дитячого організму виявив, що у 70 % дітей із хронічними захворюваннями шлунку та 12-палої кишки відмічались вегетативні порушення з достовірним переважанням симпатотонії (у 48 % дітей), у 22 % дітей відмічалось переважання ваготонії і тільки у 30 % констатовано ейтонію. Незадовільні функціональні та адаптаційні можливості організму виявлено у 16 %.

Після лікування ейтонічний вегетативний статус виявлено у 69 % (24 дітей), що достовірно більше ніж до початку лікування ($P < 0.05$). Стан ваготонії відмічався у 20 % дітей (7) і тільки 4 дітей (11 %) виявлено симпатотонію.

Позитивної динаміки функціональних та адаптаційних можливостей під час лікування не виявлено: кількість дітей з порушеннями функціональних та адаптаційних можливостей залишилась на попередньому рівні (таблиця 5).

Таблиця 5 – Інтегральна оцінка функціональних можливостей організму при патології гастродуоденальної зони у дітей до і після лікування (% кількості випадків)

	Вегетативний статус			Функціональні можливості	
	ейтонія	симпатотонія	ваготонія	задовільні	незадовільні
До лікування	30	48	22	16	84
Після	69	11	20	18	82

У той же час при проведенні оцінювання загального стану організму з використанням стандартного набору лабораторних і функціональних методів обстеження з точки зору інформативності даних показників, прогнозування перебігу захворювання та вибору тактики лікування отримані результати не завжди були коректними, оскільки окремо взятий показник не повністю відображав стан того чи іншого патологічного процесу. Наприклад, при проведенні аналізу отриманих результатів дослідження окремих показників, які характеризують запальний процес виявлено, що, в цілому, у хворих дітей під час загострення загальна кількість лейкоцитів, значення ШОЕ достовірно не відрізнялась від аналогічних показників у періоді ремісії, але була достовірно вищою від показників здорових дітей. Нормальний рівень лейкоцитів у періоді

загострення спостерігався у 14 обстежених дітей (40 %), вікові показники ШОЕ відмічені у 13 обстежених дітей (37 %), але при цьому, у таких дітей відмічалось підвищення рівня інших показників, які можуть характеризувати активність запального процесу. Наприклад, у дітей з нормальним рівнем лейкоцитів відмічалось збільшення ШОЕ і навпаки, що підтверджує некоректність оцінки запального процесу тільки за одним показником.

Рівень С-реактивного протеїну в сироватці крові, в цілому, взагалі коливався у межах референтних значень лабораторії 0.1–3.0 мг/л, як показника норми, хоча у періоді загострення відмічалось достовірне збільшення його концентрації у порівнянні з періодом ремісії та контрольній групі (таблиця 6).

Таблиця 6 – Порівняльна характеристика лейкоцитів, ШОЕ у загальному аналізі крові та С-реактивного протеїну у сироватці крові у дітей

	Загострення (n-35)	Ремісія (n-35)	Контроль (n-25)	Значення Р
Лейкоцити (г/л)	11,35 ± 0,33	9,10 ± 0,55	5,94 ± 0,40	P ₁ < 0.001 P ₂ < 0.001 P ₃ > 0.05
ШОЕ (мм/год)	11,32 ± 0,94	10,97 ± 0,29	5,80 ± 0,47	P ₁ < 0.001 P ₂ < 0.001 P ₃ > 0.05
СРБ (мг/л)	2,32 ± 0,54	0,13 ± 0,01	0,10 ± 0,01	P ₁ < 0.001 P ₂ > 0.05 P ₃ < 0.001

Примітка Р – у всіх випадках більше 0.05 у порівнянні - загострення контроль; загострення – ремісія; ремісія – контроль; Р₁ – достовірність різниці між періодом загострення і контролем; Р₂ – достовірність різниці між контрольною групою і показниками дітей у періоді ремісії; Р₃ – достовірність різниці між періодом загострення і періодом ремісії

При аналізі лейкоцитарної формули, що використовувалась для оцінки імунного балансу виявлені досить істотні відмінності її структури у хворих дітей на висоті загострення хвороби в порівнянні з періодом ремісії та у дітей контрольної групи. Так, кількість нейтрофілів у дітей у періоді загострення була достовірно вище, ніж у періоді ремісії і у здорових. Тобто, у хворих дітей у періоді загострення відмічався, хоча і не значний, зсув лейкоцитарної формули вліво, що, в певній мірі, може свідчити про наявність запального процесу бактеріальної етіології. Кількість лімфоцитів, навпаки, змінювалась протилежно нейтрофілам – на висоті захворювання їх відсо-

ток достовірно знижався, а у періоді ремісії досягав значень контрольної групи, що опосередковано свідчить про недостатнє формування імунної відповіді при запальних процесах в слизових оболонках шлунку та 12-палої кишки, що також може підтверджуватись низькими значеннями, хоча і в межах вікової норми, моноцитів на висоті захворювання (таблиця 7). Але, в повній мірі, на підставі отриманих даних без визначення лейкоцитарного індексу інтоксикації, індексу зсуву лейкоцитів крові та індексу алергізації судити про неспецифічну імунологічну реактивність організму неможливо.

Таблиця 7 – Порівняльна характеристика показників лейкоцитарної формули периферичної крові

	Загострення (n-35)	Ремісія (n-35)	Контроль (n-25)	Значення Р
Базофіли (%)	0	0	0	
Еозинофіли (%)	2,54 ± 0,37	2,05 ± 0,14	2,64 ± 0,36	P > 0.05
Нейтрофіли (%)	57,88 ± 1,70	45,4 ± 0,91	44,84 ± 1,60	P ₁ < 0.001 P ₂ > 0.05 P ₃ < 0.001
Лімфоцити (%)	37,51 ± 1,68	48,14 ± 0,86	47,56 ± 2,46	P ₁ < 0.001 P ₂ > 0.05 P ₃ < 0.001
Моноцити (%)	2,91 ± 0,31	4,42 ± 0,48	4,60 ± 0,27	P ₁ < 0.001 P ₂ > 0.05 P ₃ < 0.001

Примітка Р – у всіх випадках більше 0.05 у порівнянні - загострення контроль; загострення – ремісія; ремісія – контроль; Р₁ – достовірність різниці між періодом загострення і контролем; Р₂ – достовірність різниці між контрольною групою і показниками дітей у періоді ремісії. Р₃ – достовірність різниці між періодом загострення і періодом ремісії

При аналізі окремих показників, по яким, при проведенні інтегрального аналізу можна судити ступінь вираженості ендогенної інтоксикації виявлено, що кількість еритроцитів істотно не змі-

нювалась, рівень тромбоцитів периферичної крові хоча і знаходився у межах загальноприйнятих вікових норм, але був достовірно нижче у хворих дітей під час загострення хвороби у порівнянні з

групою контролю та у дітей в періоді ремісії, що в певній мірі може свідчити про ймовірну участь тромбоцитів у розвитку запального процесу. Аналіз показників загальної кількості лейкоцитів, лейкоцитарної формули та ШОЕ представлені вище. Рівні АЛТ та АСТ у сироватці крові були достовірно вищими до лікування у порівнянні з контролем, а після лікування не було достовірної різниці між хворими дітьми і контролем (тракто- вку дивіться нижче).

При проведенні аналізу рівня молочної кислоти у сироватці крові у дітей із гастродуоденальною патологією, наші дослідження виявили, що у дітей на висоті загострення відмічається достовірне підвищення її концентрації у крові порівняно із періодом затухання запального процесу. Це, в певній мірі, свідчить про значну роль молочної кислоти у розвитку ендогенної інтокси-

кації в організмі. На фоні лікування рівень молочної кислоти достовірно знижався, але не досягав норми і був достовірно вище показників дітей контрольної групи. Підвищений вміст молочної кислоти у сироватці крові у періоді ремісії може вказувати на те, що ендогенна інтоксикація і, відповідно, запальний процес зберігалися у хворої дитини навіть без клінічних проявів захворювання і спонукає до більш ретельного підходу при розробці шляхів найбільш оптимальної тактики лікування. Тому, на наш погляд, молочну кислоту в сироватці крові можна вважати як одним із маркерів активності запалення при хронічних гастродуоденопатіях у дітей, а динамічний контроль за її рівнем дозволить краще контролювати динаміку перебігу запального процесу (таблиця 8).

Таблиця 8 – Порівняльна характеристика окремих показників, що характеризують ступінь вираженості ендогенної інтоксикації у дітей

	Загострення (n-35)	Ремісія (n-35)	Контроль (n-25)	Значення Р
Еритроцити (Т/л)	4,24 ± 0,08	4,1 ± 0,04	4,26 ± 0,05	P > 0.05
Лейкоцити (Г/л)	11,35 ± 0,33	9,10 ± 0,55	5,94 ± 0,40	P ₁ < 0.001 P ₂ < 0.001 P ₃ > 0.05
Базофіли (%)	0	0	0	
Еозинофіли (%)	2,54 ± 0,37	2,05 ± 0,14	2,64 ± 0,36	P > 0.05
Нейтрофіли (%)	57,88 ± 1,70	45,4 ± 0,91	44,84 ± 1,60	P ₁ < 0.001 P ₂ > 0.05 P ₃ < 0.001
Лімфоцити (%)	37,51 ± 1,68	48,14 ± 0,86	47,56 ± 2,46	P ₁ < 0.001 P ₂ > 0.05 P ₃ < 0.001
Моноцити (%)	2,91 ± 0,31	4,42 ± 0,48	4,60 ± 0,27	P ₁ < 0.001 P ₂ > 0.05 P ₃ < 0.001
ШОЕ (мм/год)	11,32 ± 0,94	10,97 ± 0,29	5,80 ± 0,47	P ₁ < 0.001 P ₂ < 0.001 P ₃ > 0.05
Тромбоцити (Г/л)	213,01 ± 3,14	232,37 ± 2,75	240 ± 2,66	P ₁ < 0.001 P ₂ > 0.05 P ₃ < 0.001
АЛТ (МЕ/л)	6,18 ± 0,21	4,54 ± 0,23	4,98 ± 0,22	P ₁ < 0.001 P ₂ > 0.05 P ₃ < 0.001
АСТ (МЕ/л)	4,97 ± 0,19	3,56 ± 0,18	3,62 ± 0,18	P ₁ < 0.001 P ₂ > 0.05 P ₃ < 0.001
Лактат (ммоль/л)	3,30 ± 0,05	2,15 ± 0,03	0,86 ± 0,05	P ₁ < 0.001 P ₂ < 0.05 P ₃ < 0.001

Примітка Р – у всіх випадках більше 0.05 у порівнянні - загострення контроль; загострення – ремісія; ремісія – контроль; Р₁ – достовірність різниці між періодом загострення і контролем; Р₂ – достовірність різниці між контрольною групою і показниками дітей у періоді ремісії. Р₃ – достовірність різниці між періодом загострення і періодом ремісії

У той же час, після лікування у 30 % дітей рівень молочної кислоти знаходився у межах норми, але при проведенні інтегральної оцінки, враховуючи усі показники, у цих же дітей констатовано низький рівень ендогенної інтоксикації, і навпаки, у наших дослідженнях виявлено, що навіть при підвищеному рівні молочної кислоти у сироватці крові, але при нормальних значеннях інших показників, що використовуються для оцінки рівня ендогенної інтоксикації (АЛТ, АСТ, лейкоцитарний індекс інтоксикації, гематологічний показник інтоксикації, кількість тромбоцитів, рівень ШОЕ) – рівень ендогенної інтоксикації був у межах норми, тому тільки на підставі інтегральної оцінки показників можна судити про рівень її вираженості. На підтвердження цього, наші дослідження показали, що лейкоцитарний та гематологічний індекси інтоксикації, які використовувались для інтегрального визначення ендогенної інтоксикації були більш ніж у 2 рази більші у дітей із загострен-

ням захворювання у порівнянні із контролем та періодом ремісії – 1,84 та 0,81 і 0,84 відповідно, $P < 0.05$, що може свідчити про наявність вираженої ендогенної інтоксикації внаслідок запального процесу.

Рівні АЛТ та АСТ у сироватці крові, які використовувались для визначення інтенсивності метаболізму були достовірно вищими до лікування у порівнянні з контролем, а після лікування не було достовірної різниці між хворими дітьми і контролем (референтні значення, згідно даним лабораторії для АЛТ 0,1–0,68 мкмоль/мл/год; для переводу в МЕ/л необхідно розділити на 0,06, тобто для АЛТ – $0,68:0,06 = 11,33 \text{ МЕ/л}$ і менше, для АСТ – $0,1–0,45 \text{ мкмоль/мл/год}$ відповідно $0,45:0,06 = 7,5 \text{ МЕ/л}$ і менше), хоча нормативи в МЕ/л значно вищі, тому, практично у всіх обстежених дітей відмічалась низька загальна інтенсивність метаболізму та анаболічна його направленість. В таблиці 9 показані отримані дані.

Таблиця 9 – Порівняльна характеристика рівня АЛТ та АСТ у сироватці крові у дітей

	Загострення (n-35)	Ремісія (n-35)	Контроль (n-25)	Значення Р
АЛТ	6,18±0,21	4,54 ± 0,23	4,98 ± 0,22	$P_1 < 0.001$ $P_2 < 0.001$ $P_3 > 0.05$
АСТ	4,97 ± 0,19	3,56 ± 0,18	3,62 ± 0,18	$P_1 < 0.001$ $P_2 < 0.001$ $P_3 > 0.05$

Примітка: P_1 – достовірність різниці між періодом загострення і контролем; P_2 – достовірність різниці між періодом загострення і періодом ремісії; P_3 – достовірність різниці між контрольною групою і показниками дітей у періоді ремісії

Дослідження артеріального тиску, пульсу показало, що у дітей хронічними захворюваннями шлунку та 12-палої кишки відмічається переважання впливу симпатичної нервової системи, тоді як інтегральна оцінка функціональних можливостей, яка проводилась на підставі визначення індексу функціональних змін, вивчення вегетативного статусу, виявила, що у дітей із загостренням гастроуденопатій відмічається не тільки вегетативна симпатотонія, але і виражена напруга механізмів адаптації при задовільних функціональних можливостях.

Клінічний приклад застосування програми алгоритму комплексної оцінки загального стану організму:

Хвора К., 13 років, дівчинка, госпіталізована до гастроентерологічного відділення зі скаргами на болі в гастроуденальній зоні, болі з'являлися через деякий час після вживання їжі,

досить часто відмічались болі в нічний час. Після прийому їжі біль вщухала. Турбувала нудота, інколи печія, періодичне здуття. Така симптоматика триває вже більше двох тижнів. Вперше захворіла біля 5 років тому. Обстежена, виставлений діагноз хронічного гастроуденоїту, пролікована. Ремісія спостерігалась до теперішнього часу. Загострення хвороби пов'язує з порушенням дієти.

За даними об'єктивного дослідження: зріст 167 см, маса 56 кг, АТ 100/70, загальний стан середнього ступеню важкості. Температура тіла на момент огляду 36,4 °С. Дитина дещо в'яла, апетит знижений, їсть не охоче. Шкірні покриви та видимі слизові оболонки блідо-рожевого кольору. Тургор знижений. Слизова оболонка складових зіву рожева, чиста, мигдалики не збільшені, чисті. Носове дихання вільне. Під час огляду грудна клітина нормостенічного типу, не

деформована. Перкуторно над всією поверхнею легень визначається легеневий звук. Аускультативно над легеньми вислуховується везикулярне дихання, хрипи не вислуховуються. Тони серця ритмічні, ясні, без патологічних шумів. Живіт при пальпації чутливий в епігастральній ділянці, урчання по ходу кишечника. Випорожнення оформлені, жовтого кольору без патологічних домішок. Зі сторони інших систем і органів патологічних порушень не виявлено. В клінічному аналізі крові: гемоглобін – 125 г/л, еритроцити – $4,0 \times 10^{12}/л$, лейкоцити – $12,2 \times 10^9/л$, лейкоцитарна формула: еозинофіли – 4 %, паличкоядерні нейтрофіли – 2 %, сегментоядерні нейтрофіли – 24 %, лімфоцити – 68 %, моноцити – 2 %, ШОЕ

– 18 мм/год., тромбоцити $240 \times 10^9/л$, в біохімічному аналізі крові С-реактивний протеїн 6,0 мг/л, рівень лактату 2,9 ммоль/л, АЛТ 40 МЕ/л, АСТ 28 МЕ/л.

Дані занесені до спеціальної комп'ютерної програми розраховані, проаналізовані, отримано висновок про загальний стан організму та надані рекомендації з точки зору біорегуляційних методів корекції, які можна застосовувати практично при всіх захворюваннях незалежно від нозології в якості, як основного методу лікування, так і додаткового у комплексі зі стандартними методами згідно протоколів, затверджених МОЗ [31].

КОМПЛЕКСНИЙ ВИСНОВОК ПРО СТАН ОРГАНІЗМУ

ПІБ: хвора К.

Дата народження: 2005-04-21

Дата візиту: 2018-06-08

1. КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ

Наявність і вираженість типових патологічних процесів

1.1. Запальний процес

1.1.1. Відсутність запального процесу ☐

1.1.2. Запальний процес низької інтенсивності ☒

1.1.3. Запальний процес середньої інтенсивності ☐

1.1.4. Запальний процес високої інтенсивності ☐

1.2. Ендогенна інтоксикація

1.2.1. Норма ☐

1.2.2. Низький рівень ендогенної інтоксикації ☒

1.2.3. Середній рівень ендогенної інтоксикації ☐

1.2.4. Високий рівень ендогенної інтоксикації ☐

1.2.5. Критичний рівень ендогенної інтоксикації ☐

1.3. Неспецифічна імунологічна реактивність

1.3.1. ІСЛК (індекс зсуву лейкоцитів крові (ум. од.))

1.3.1.1. Імунодефіцит ☒

1.3.1.2. Гіперреактивність ☐

1.3.1.3. Нормальна реактивність ☐

1.3.2. ІА (індекс алергізації (ум. од.))

1.3.2.1. Нормальна реактивність ☐

1.3.2.2. Алергізація ☒

1.3.3. ЛІІм (лейкоцитарний індекс інтоксикації (ум. од.))

1.3.3.1. Нормальна реактивність ☒

1.3.3.2. Імунодефіцит ☐

1.3.3.3. Гіперреактивність ☐

1.4. Стан обмінних процесів

1.4.1. Загальна інтенсивність метаболізму

1.4.1.1. Нормальна ☐

1.4.1.2. Висока ☐

1.4.1.3. Низька ☒

1.4.2. спрямованість метаболізму

1.4.2.1. Нормальна ☐1.4.2.2. Анаболічна ☒1.4.2.3. Катаболічна ☐

2. ФУНКЦІОНАЛЬНО-ДІАГНОСТИЧНІ ПОКАЗНИКИ

2.1. ІМТ (індекс маси тіла)

2.1.1. Менш 16,0 (кг/м²) – 3-й ступінь хронічної енергетичної недостатності ☐2.1.2. 16,0–17,5 (кг/м²) – 2-й ступінь хронічної енергетичної недостатності ☐2.1.3. 17,6–18,5 (кг/м²) – 1-й ступінь хронічної енергетичної недостатності ☐2.1.4. 18,6–25,0 (кг/м²) – Нормальний діапазон, найменший ризик проблем зі здоров'ям ☒2.1.5. 25,1–30,0 (кг/м²) – Надлишкова маса тіла ☐2.1.6. 30,1–35,0 (кг/м²) – 1-й ступінь ожиріння ☐2.1.7. 35,1–40,0 (кг/м²) – 2-й ступінь ожиріння ☐2.1.8. Більш 40,0 (кг/м²) – 3-й ступінь ожиріння ☐

2.2. Індекс Кердо (вегетативний індекс)

2.2.1. Виражена симпатикотонія ☐2.2.2. Помірна симпатикотонія ☐2.2.3. Ейтонія (вегетативна рівновага) ☒2.2.4. Помірна ваготонія ☐2.2.5. Виражена ваготонія ☐

2.3. Індекс функціональних змін (ІФІ)

2.3.1. Функціональні можливості (ФМ), достатня адаптованість організму (АО) – нормальна ☐2.3.2. ФМ – задовільні, АО – функціональна напруга ☐2.3.3. ФМ – незадовільні, АО – незадовільна ☒2.3.4. ФМ – різко знижені, АО – зрив адаптації ☐

3. ВИСНОВОК ПРО СТАН ОРГАНІЗМУ

Аналіз типових патологічних процесів:

І. Запалення – запальний процес низької інтенсивності:

- Якщо немає скарг і анамнезу хронічного захворювання, у пацієнта – стан передхвороби. Латентний перебіг запального процесу може свідчити про гіпореактивність. Вплив несприятливих факторів (стрес, часті вірусні та / або бактеріальні інфекції, гормональні порушення, травми, операції та ін.), обтяжений сімейний анамнез може призводити до функціональної недостатності імунних клітин, персистуючого і в'ялого перебігу бактеріальної / вірусної інфекції, розвитку хронічних захворювань, пухлинних процесів.

- Якщо є скарги і немає анамнезу хронічного захворювання, – у пацієнта гостре захворювання. Низька інтенсивність запального процесу може спостерігатися при легкому перебігу гострого захворювання або свідчити про гіпореактивність, функціональну недостатність імунних клітин, приводити до персистуючого і

в'ялого перебігу бактеріальної / вірусної інфекції, хронізації процесу.

- Якщо немає скарг і є анамнез хронічного захворювання, – у пацієнта нестійка клінічна ремісія хронічного захворювання. Низька інтенсивність запального процесу може спостерігатися при легкому загостренні хронічного захворювання або свідчити про гіпореактивність, функціональної недостатності імунних клітин, приводити до персистуючого і в'ялого перебігу бактеріальної / вірусної інфекції, хронізації процесу.

- Якщо є скарги і є анамнез хронічного захворювання, – у пацієнта загострення хронічного запального захворювання. Низька інтенсивність запального процесу може спостерігатися при легкому загостренні хронічного захворювання або свідчити про гіпореактивність, функціональну недостатність імунних клітин, приводити до персистуючого і в'ялого перебігу бактеріальної / вірусної інфекції, хронізації процесу.

ІІ. Ендогенна інтоксикація – системи детоксикації лімфатичної системи і міжклітинної матриксу працюють недостатньо ефективно. Від-

значається початкове накопичення продуктів метаболізму в міжклітинному матриксі і лімфатичної системи. Слід звернути увагу на стан регуляторних систем: ендокринної, гормональної, імунної, обміну речовин, додатково провести оцінку роботи нирок (креатинін крові, швидкість клубочкової фільтрації).

III. Неспецифічна імунологічна реактивність – зниження неспецифічного імунного захисту з ознаками алергізації. Схильність до алергічних реакцій і імунodefіцитних станів. При впливі несприятливих факторів (стрес, часті вірусні та / або бактеріальні інфекції, гормональні порушення, травми, операції та ін.), обтяженому сімейному анамнезі, може призводити до функціональної недостатності імунних клітин, персистуванню і в'язлому перебігу бактеріальної (вірусної) інфекції, розвитку хронічних захворювань, пухлинних процесів.

IV. Інтенсивність метаболізму – низька

V. Спрямованість метаболізму – анаболічна

VI. Функціональні показники:

- Індекс маси тіла – нормальний діапазон, найменший ризик проблем зі здоров'ям. В разі нормального індексу маси тіла для підтримки енергетичного балансу необхідно застосовувати регулярні фізичні навантаження і збалансовану дієту.

- Вегетативний індекс – ейтонія (вегетативна рівновага).

- Індекс функціональних змін – функціональні можливості та адаптованість організму незадовільні.

Висновок: загальний стан організму – загострення хронічного захворювання із системними, локальними і лабораторними ознаками запалення. Пацієнт з чіткими, вираженими скаргами та клінічними ознаками певного захворювання. В анамнезі присутні вказівки на раніше сформовані діагнози, з'єднані типовим патологічним процесом (процесами) або конституційно обумовленою схильністю.

Є лабораторні маркери запального процесу. При умовах не тяжкого загострення хронічного запалення додатково до терапії, згідно зі стандартом, затвердженим МОЗ [31], доцільно застосовувати біорегуляційні засоби відновлення регуляції перебігу запалення і роботи ураженого органу.

В процесі лікування стан дитини покращився, скарги відсутні. При обстеженні у клінічному аналізі крові – гемоглобін – 124 г/л, еритроцити – $4,8 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити – $4,8 \times 10^9$ /л, лейкоцитарна формула: еозинофіли – 1 %, паличкоядерні нейтрофіли – 2 %, сегментоядерні нейтрофіли – 42 %, лімфоцити – 56 %, моноцити – 2 %, ШОЕ – 3 мм/год., тромбоцити – 270×10^9 /л, в біохімічному аналізі крові С-реактивний протеїн – 0,3 мг/л, рівень лактату – 1,43 ммоль/л, АЛТ – 36 МЕ/л, АСТ – 24 ммоль/л. Після введення даних до комп'ютерної програми і автоматичного підрахунку отримали загальне заключення про функціональний стан організму дитини:

КОМПЛЕКСНИЙ ВИСНОВОК ПРО СТАН ОРГАНІЗМУ

ПІБ: хвора К.

Дата народження: 2005-04-21

Дата візиту: 2018-06-25

1. КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ

Наявність і вираженість типових патологічних процесів

1.1. Запальний процес

1.1.1. Відсутність запального процесу ☒

1.1.2. Запальний процес низької інтенсивності ☐

1.1.3. Запальний процес середньої інтенсивності ☐

1.1.4. Запальний процес високої інтенсивності ☐

1.2. Ендогенна інтоксикація

1.2.1. Норма ☒

1.2.2. Низький рівень ендогенної інтоксикації ☐

1.2.3. Середній рівень ендогенної інтоксикації ☐

1.2.4. Високий рівень ендогенної інтоксикації ☐

1.2.5. Критичний рівень ендогенної інтоксикації ☐

- 1.3. Неспецифічна імунологічна реактивність
- 1.3.1. ІСЛК (індекс зсуву лейкоцитів крові (ум. од.))
- 1.3.1.1. Імунодефіцит ☒
- 1.3.1.2. Гіперреактивність ☐
- 1.3.1.3. Нормальна реактивність ☐
- 1.3.2. ІА (індекс алергізації (ум. од.))
- 1.3.2.1. Нормальна реактивність ☐
- 1.3.2.2. Алергізація ☒
- 1.3.3. ЛПІ (лейкоцитарний індекс інтоксикації (ум. од.))
- 1.3.3.1. Нормальна реактивність ☒
- 1.3.3.2. Імунодефіцит ☐
- 1.3.3.3. Гіперреактивність ☐
- 1.4. Стан обмінних процесів
- 1.4.1. Загальна інтенсивність метаболізму
- 1.4.1.1. Нормальна ☐
- 1.4.1.2. Висока ☐
- 1.4.1.3. Низька ☒
- 1.4.2. Спрямованість метаболізму
- 1.4.2.1. Нормальна ☐
- 1.4.2.2. Анаболічна ☒
- 1.4.2.3. Катаболічна ☐
2. ФУНКЦІОНАЛЬНО-ДІАГНОСТИЧНІ ПОКАЗНИКИ
- 2.1. ІМТ (індекс маси тіла)
- 2.1.1. Менш 16,0 (кг/м²) – 3-й ступінь хронічної енергетичної недостатності ☐
- 2.1.2. 16,0–17,5 (кг/м²) – 2-й ступінь хронічної енергетичної недостатності ☐
- 2.1.3. 17,6–18,5 (кг/м²) – 1-й ступінь хронічної енергетичної недостатності ☐
- 2.1.4. 18,6–25,0 (кг/м²) – Нормальний діапазон, найменший ризик проблем зі здоров'ям ☒
- 2.1.5. 25,1–30,0 (кг/м²) – Надлишкова маса тіла ☐
- 2.1.6. 30,1–35,0 (кг/м²) – 1-й ступінь ожиріння ☐
- 2.1.7. 35,1–40,0 (кг/м²) – 2-й ступінь ожиріння ☐
- 2.1.8. Більш 40,0 (кг/м²) – 3-й ступінь ожиріння ☐
- 2.2. індекс Кердо (вегетативний індекс)
- 2.2.1. Виражена симпатикотонія ☐
- 2.2.2. Помірна симпатикотонія ☐
- 2.2.3. Ейтонія (вегетативна рівновага) ☒
- 2.2.4. Помірна ваготонія ☐
- 2.2.5. Виражена ваготонія ☐
- 2.3. Індекс функціональних змін (ІФІ)
- 2.3.1. Функціональні можливості (ФМ), достатня адаптованість організму (АО) – нормальна ☐
- 2.3.2. ФМ – задовільні, АО – функціональна напруга ☐
- 2.3.3. ФМ – незадовільні, АО – незадовільна ☒
- 2.3.4. ФМ – різко знижені, АО – зрив адаптації ☐

3. ВИСНОВОК ПРО СТАН ОРГАНІЗМУ

Аналіз типових патологічних процесів:

I. Запальний процес відсутній.

Рекомендації по корекції:

1. Якщо немає скарг й анамнезу хронічного захворювання, у пацієнта – стан здоров'я. У корекції запалення немає необхідності.

2. Якщо є скарги й немає анамнезу хронічного захворювання, – у пацієнта початкові явища

дизрегуляції (функціональні порушення) органу або системи. Необхідно місцеве застосування антисептичних, протизапальних засобів (мазі, гелі, спреї, сиропи, краплі, свічки) і біорегуляційного протизапального засобу *per os*, спрямованого на конкретний орган (або систему).

3. Якщо немає скарг і є анамнез хронічного захворювання, – у пацієнта стан стійкої клінічної ремісії хронічного захворювання. Необхідно застосовувати біорегуляційний протизапальний засіб *per os* для профілактики загострення.

4. Якщо є скарги і є анамнез хронічного захворювання, – у пацієнта загострення хронічного запального захворювання. необхідно застосування біорегуляційного протизапального засобу *per os* і місцеве використання антисептичних, протизапальних засобів (мазі, гелі, спреї, сиропи, краплі, свічки).

II. Ендогенна інтоксикація – Системи детоксикації лімфатичної системи і міжклітинної матриксу працюють ефективно. У корекції ендогенної інтоксикації немає необхідності. Для підтримки природних процесів детоксикації, необхідно дотримуватися питного режиму (кількість випитої звичайної води має бути не менше 2-х літрів в день (але з урахуванням віку), без урахування супу, соків і кави)

III. Неспецифічна імунологічна реактивність – зниження неспецифічного імунного захисту з ознаками алергізації. Схильність до алергічних реакцій і імунодефіцитних станів. При впливі несприятливих факторів (стрес, часті вірусні та / або бактеріальні інфекції, гормональні порушення, травми, операції та ін.), обтяженому сімейному анамнезі, може призводити до функціональної недостатності імунних клітин, персистуванню і млявого перебігу бактеріальної (вірусної) інфекції, розвитку хронічних захворювань, пухлинних процесів.

Рекомендації по корекції – для відновлення імунного захисту, застосовувати:

- імуномодулятори, біорегуляційні засоби для відновлення імунітету;
- гепатопротектори;
- уникати контакту з алергенами, відмовитися від шкідливих звичок. При наявності харчової алергії, запальних процесів кишківника (в т.ч. неспецифічного виразкового коліту) – додатково застосовувати біорегуляційні засоби, що від-

новлюють структуру і функцію кишкового епітелію; рослинні ентеросорбенти; системну ензимотерапію; комплексні амінокислотні препарати.

IV. Інтенсивність метаболізму – низька

V. Спрямованість метаболізму – анаболічна

VI. Функціональні показники:

1. Індекс маси тіла – нормальний діапазон, найменший ризик проблем зі здоров'ям. В разі нормального індексу маси тіла для підтримки енергетичного балансу необхідно застосовувати регулярні фізичні навантаження і збалансовану дієту.

2. Вегетативний індекс – ейтонія (вегетативна рівновага). У корекції потреби немає.

3. Індекс функціональних змін – для підвищення адаптаційних можливостей організму – застосовувати препарати групи адаптогенів

Висновок: загальний стан організму – стабільна клінічна ремісія хронічного захворювання. Пацієнт без чітких скарг і клінічних ознак певного захворювання. В анамнезі присутні вказівки на раніше сформовані діагнози, з'єднані типовим патологічним процесом (процесами) або конституційно обумовленою схильністю. Відсутні лабораторні маркери запального процесу. В стані стабільної клінічної ремісії організм потребує біорегуляційної допомоги для профілактики чи в стримуванні або завершенні перебігу типових патологічних процесів, відновлення структури і функціональних можливостей пошкоджених тканин або органів.

Таким чином, даний приклад демонструє, що застосування програми алгоритму комплексної оцінки загального стану організму має суттєві переваги, оскільки може застосовуватись не тільки у періоді загострення хвороби для визначення ступеню тяжкості, чи прогнозування летального наслідку, але і у періоді ремісії. Впровадження даної методики дозволяє діагностувати розвиток хвороби ще на початковому етапі, тому даний алгоритм є більш інформативним, досить ефективним, за допомогою якого, можна виявити активність типових патологічних процесів, навіть без клінічних ознак запалення та при фізіологічних значеннях окремо взятих показників організму, що значно полегшує проведення контролю за перебігом захворювання, тяжкістю, його прогнозом та розробку тактики лікування.

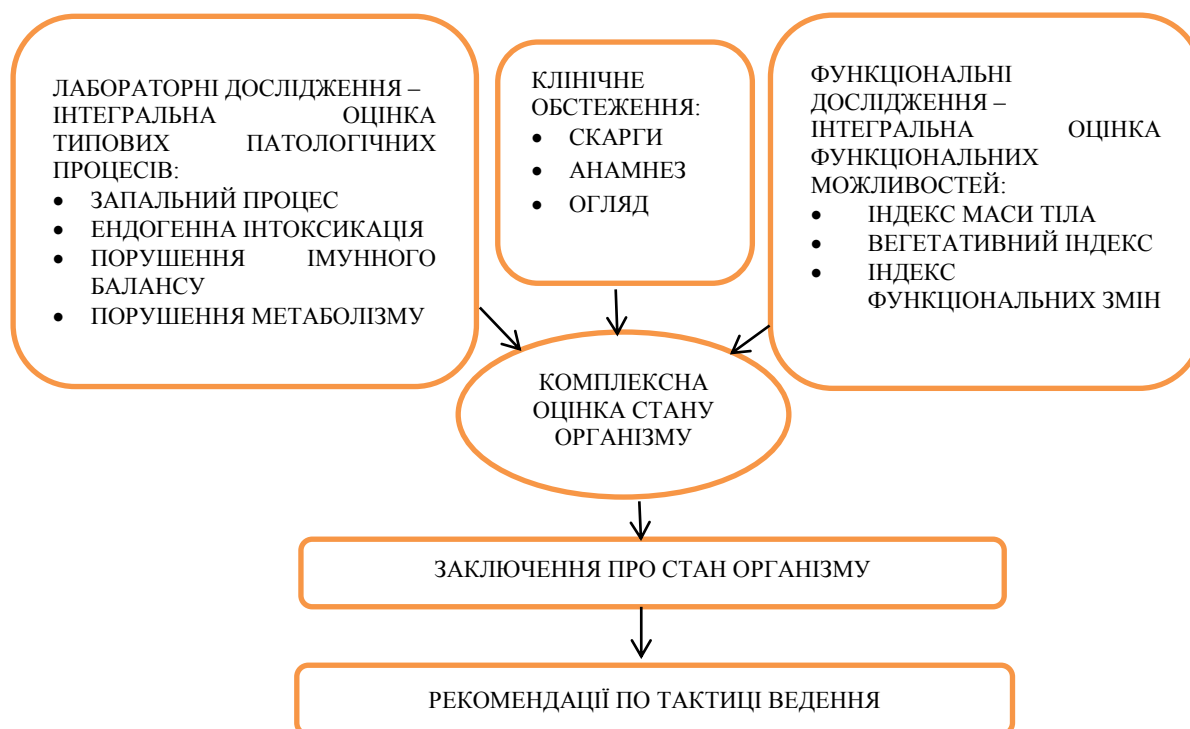


Рисунок 1 – Схема алгоритму комплексної оцінки загального стану організму

Заключення. В цілому, аналіз проведеної роботи показав, що у дітей із хронічними захворюваннями гастроудоденальної зони на фоні загострення захворювання відбувається цілий ряд суттєвих змін, що проявляються наявністю запального процесу, підвищенням рівня ендогенної інтоксикації, розбалансуванням імунної системи, у вигляді зниження неспецифічного

імунного захисту з ознаками алергізації організму дитини та порушень механізмів адаптації. Тому, розуміння цих процесів, їх подальше вивчення дозволить більш ефективно контролювати та прогнозувати перебіг захворювання, його тяжкість, розробляти більш оптимальні шляхи патогенетичної терапії та заходи, направлені на профілактику рецидивів даної патології.

Висновки

Таким чином, порівняльний аналіз оцінювання загального стану організму з використанням стандартного набору лабораторних і функціональних методів обстеження з точки зору інформативності даних показників, прогнозування перебігу захворювання, вибору тактики лікування та застосування алгоритму комплексної оцінки стану організму, який включав комплексне визначення ступеню вираженості типових патологічних процесів: запального процесу, рівня ендогенної інтоксикації, оцінки метаболічних процесів, імунного балансу та інтегральну оцінку функціональних можливостей дитячого

організму показав, що дана методика є більш інформативною, досить ефективною, за допомогою якої, можна виявити активність запального процесу, навіть без клінічних ознак запалення та при фізіологічних значеннях окремо взятих показників дитячого організму, що значно полегшує проведення контролю за перебігом захворювання, тяжкістю, його прогнозом та розробку тактики лікування.

Все вище зазначене дозволяє рекомендувати методику алгоритму комплексної оцінки стану організму (схематичне зображення алгоритму представлено на рисунку 1) до широкого впровадження в практичну медицину.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Сміян Олександр Іванович – завідувач кафедри педіатрії СумДУ, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007, Україна;

Січненко Петро Іванович – доцент кафедри педіатрії СумДУ, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007, Україна;

Мошнич Олександр Петрович – професор кафедри дитячої отоларингології, аудіології та фоніартрії НМАПО, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, вул. Дорогожицького, 9, м. Київ, 04112, Україна;

Горбась Вікторія Анатоліївна, доцент кафедри педіатрії СумДУ, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007, Україна;

Гірін Сергій Володимирович, к.б.н., заступник директора ТОВ «Каскад Медікал Регіони», вул. Миколи Василенка, 7, м. Київ, 03124, Україна;

Іванушко Оксана Вікторівна, методист ТОВ «Українська Академія Біологічної Медицини», вул. Миколи Василенка, 7, м. Київ, 03124, Україна;

Мошнич Остап Олександрович – аспірант кафедри підліткових та дитячих захворювань НМАПО, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, вул. Дорогожицького, 9, м. Київ, 04112, Україна;.

References (список літератури)

1. Avrunin AS, Tikhilov RM, Egorov KS. [Problems of differential (mechanism) and integral (system) assessment of an organism]. *Geniuses of Orthopedics*. 2004;4:110-117.
2. Girin SV. [The state of the body and its definition from the perspective of family medicine]. *District doctor*. 2012;9:5-7.
3. Girin SV. [A comprehensive determination of the state of the body in the practice of a family doctor]. *Biological therapy*. 2013;1:30-34.
4. Svetukhin AM, Zvyagin AA, Slepnev SYu. [Objective assessment systemsseverity of the condition of patients. Part I]. *Surgery*. 2002;9:61-67.
5. Svetukhin AM, Zvyagin AA, Slepnev SYu. [Objective assessment systemsseverity of the condition of patients. Part II]. *Surgery*. 2002;10:60-69.
6. Zabolotskikh I. B., Musaeva T. S., Denisova E. A. [Validity of the APACHE II, APACHE III, SAPS 2, SAPS 3 and SOFA scales in obstetric patients with sepsis]. *Anesthesiology and Intensive Care*. 2012;6:55-56.
7. Knaus W, Drapper E, Wagner E, et al. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit. Care Med*. 1985;13:818.
8. Elcbute E, Stoner H. The grading of sepsis. *Br. J. Surg*. 1983;70:29-31. DOI: 10.1002/bjs.1800700111.
9. Le Gall JP. The grading of infection in critical care. *HOST*. 1992;7:4-5.
10. Le Gall JP, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multi-center study. *JAMA*. 1993;270:2957-2963. DOI: 10.1001/jama.270.24.2957.
11. Marshall JC, et al. Multiple organ dysfunction score. *Crit. Care*. 1995;23:1638-52. DOI: 10.1097/00003246-199510000-00007.
12. Stevens L. Gauging the severity of surgical sepsis. *Arch. Surg*. 1983;19:1165-1192. DOI:10.1001/archsurg.1983.01390100060015.
13. Knaus W, Douglas P, Wagner D, et al. The APACHE III Prognostic System: Risk Prediction of Hospital Mortality for Critically III Hospitalized Adults. *Chest*. 1991;100:1619-1636. DOI: 10.1378/chest.100.6.1619.
14. Vincent JL. Organ dysfunction as an outcome measure: The SOFA Score. *Sepsis*. 1997;1(1):P.53-54.
15. El-Solh AA, Grant BJ. A comparison of severity of illness scoring systems for critically ill obstetric patients. *Chest*. 1996;110:1299—1304. DOI: 10.1378/chest.110.5.1299.
16. Tempe A. et al. Prediction of mortality and morbidity by simplified acute physiology score II in obstetric intensive care unit

- admissions. *Indian J. Med. Sci.* 2007;61(4): 79—185. DOI: 10.4103/0019-5359.31151.
17. Gupta S. et al. Obstetric critical care: A prospective analysis of clinical characteristics, predictability and fetomaternal outcome in a new dedicated obstetric intensive care unit. *Indian J. Anaesth.* 2011;55(2):146—153. DOI: 10.4103/0019-5049.79895.
18. Dyabkin EV, Dunaevskaya SS, Antyufrieva DA. [The study of integral hematological indices in patients with obstructive jaundice of benign origin]. *Clinical Laboratory Diagnostics.* 2010;8:23-29. DOI: 10.1080/13651820701504207.
19. Kalf-Kalif YYa. [On the leukocyte intoxication index and its practical significance]. *Medical practice.* 1941;1:31—35.
20. Ostrovsky VK, Mashchenko AV, Yangolenko DV, Makarov SV. [Blood counts and leukocyte intoxication index in assessing severity and determining prognosis for inflammatory, purulent and purulent-destructive diseases]. *Klin. lab. diagnostics.* 2006;6:50—53.
21. Oleinik GA. [Leukocyte indices in predicting the course and outcomes of cold injury]. *International Medical Journal.* 2010;2:63-69.
22. Sakovich AR. [Intoxication syndrome in acute purulent sinusitis: clinical and hematological assessment]. *Medical panorama.* 2009;9:102—104.
23. Parakhonsky AP. [Hematological criteria for the diagnosis of bronchopulmonary diseases]. *Basic research.* 2005;8:42-43.
24. Shevchenko LI, Mitnik NYa, Kilimnik TV. [The dynamics of hematologic indices and the indicators of immune diseases in newly born children with pneumonia]. *Perinatology and Pediatrics.* 2011;3(47):20-21.
25. Girin SV. [Determination of the severity of typical pathological processes as the basis for assessing the state of the whole organism]. *Medicinal newspaper Zdorovya Ukrainy 21 storichya.* 2016;10(383):23.
26. Sirotinskaya GI. [The conceptual foundations of complex regulatory therapy of the state]. *Biological therapy.* 2010;1:16-19.
27. Ostrovsky VK, Svitich YuM, Weber VR. [Leukocyte intoxication index in acute purulent and inflammatory lung diseases]. *Bulletin of Surgery.* 1983;11:21-24.
28. Novosad NV, Krichun LM, Lozhkin IS, Khizhnyak VV. [Metabolic activity of blood neutrophils and integral hematological indices in acute bronchitis in children]. *Issues of bioindication and ecology.* 2018; 23(2):142-154. DOI <https://doi.org/10.26661/2312-2056/2018-23/2-10>.
29. Petrash MD, Grebennikov VA. [Features of vegetative regulation under the influence of daily stressors: agesexual aspect]. *World of Science. Pedagogy and psychology*, [online]. 2018;6(6). Available at: <https://mir-nauki.com/PDF/64PSMN618.pdf> (in Russian).
30. Babiy IL, Velichko VI, Wenger YI. [Adaptation capabilities of students]. *Child Health Magazine.* 2011;8(35).
31. Nakaz MOZ Ukrayiny. [Unifikovani klinichni protokoly medychnoyi dopomohy dityam iz zakhvoryuvannyamy orhaniv travlennya]. 29.01.2013;59.

(received 11.03.2020, published online 29.03.2020)

(одержано 11.03.2020, опубліковано 29.03.2020)

Abstract

O. A. Golubovska,
V. I. Vysotskyi,
*Bogomolets National Medical Uni-
versity, Kyiv, Ukraine*

SOME ASPECTS OF MANAGEMENT OF HIV-INFECTED
PATIENTS WITH PATHOLOGY OF DIGESTIVE SYSTEM
IN CONTEXT OF FAMILY MEDICINE PRACTICE

Introduction. In the current situation of the HIV-infection epidemic, every 100-th citizen of Ukraine aged between 15 and 49 is infected with HIV. It is one of the highest rates among countries in the European Region. The issue of retaining HIV-positive patients in the medical surveillance system and support for adherence to ART treatment are becoming particularly relevant. At the same time, the comorbidity of HIV-infection with digestive system lesion is one of the main elements of pathological changes, both in the progression of HIV infection and in the occurrence of various complications leading to interruptions or failure to receive continuous antiretroviral therapy (ART).

The purpose of the study is to examine the features of the digestive system lesions of HIV-infected patients and their impact on the effectiveness of antiretroviral therapy.

Materials and methods. The study was conducted on randomly selected 215 HIV-infected patients in compliance with the bioethical and scientific standards, in accordance with industry standards and clinical guidelines approved by the Ministry of Health of Ukraine.

Results and Discussion. Patients were divided into two comparison groups: the main group (MG) had 158 (73.5%) of HIV-infected persons with pathology of the digestive system, the controlled group (CG) had 57 (26.5%) of HIV-infected patients with no signs of gastric lesions of the gastrointestinal tract. Among the lesions of the digestive system in HIV-infected patients, hepatitis of viral and/or toxic genesis, chronic inflammatory diseases of the esophagus and gastroduodenal zone, chronic pancreatitis and cholecystitis were most often observed. In 61.4%, the pathology of the digestive tract was combined. When evaluating the efficacy of ART, no statistical difference was found between MG and CG in the frequency of the virologic response and the level of viral load at the beginning of the study and at 6 months of follow-up. However, MG patients had a worse immunologic response compared to CG, they were significantly more likely to switch the initial ART regimen, have breaks in treatment and development of adverse reactions. Patients treated for comorbid digestive system disorders had ART replacements less frequently and after 6 months of treatment they had an average level of CD4 + lymphocytes, which corresponded to the normal value.

Conclusions. A significant majority of the examined patients with HIV-infection had digestive system lesions (73.5%). HIV-infected patients with digestive system pathology had more treatment interruptions, switch of ART regimens, and a worse immunological response, compared with the controlled group. Untreated diseases of the digestive system could be predictors of an increased break rate of ART, switch of treatment regimens, and decreased treatment efficacy. The introduction of an integrated, patient-oriented approach to the management of these nosologies in family medicine practice is proposed.

Keywords: HIV infection, digestive system, chronic viral hepatitis, family medicine.

Corresponding author: vysotskyiv@gmail.com

Резюме

О. А. Голубовська,
В. І. Висоцький,

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

ДЕЯКІ АСПЕКТИ ВЕДЕННЯ ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ З ПАТОЛОГІЄЮ ОРГАНІВ ТРАВНОЇ СИСТЕМИ В КОНТЕКСТІ ПРАКТИКИ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ

Вступ. В сучасних умовах епідемії ВІЛ-інфекції, коли кожен соціальний громадянин України у віці від 15 до 49 років інфікований ВІЛ, що є одним із найвищих показників серед країн Європейського регіону, набувають особливої актуальності питання утримання ВІЛ-позитивних пацієнтів у системі медичного нагляду та підтримки прихильності до лікування АРТ. Разом з тим, коморбідність ВІЛ-інфекції із ураженнями органів травної системи є одним з основних елементів патологічних змін як прогресування ВІЛ-інфекції, так і виникнення різноманітних ускладнень, що призводять до перерв чи відмов отримання безперервної антиретровірусної терапії (АРТ). **Мета роботи** – вивчення особливостей уражень органів травної системи ВІЛ-інфікованих пацієнтів та їх вплив на ефективність проведення антиретровірусної терапії.

Матеріали і методи. Проведено обстеження рандомізовано відібраних 215 ВІЛ-інфікованих пацієнтів з дотриманням вимог біоетичних норм та наукових стандартів, згідно з галузевими стандартами та клінічними настановами, затвердженими наказами МОЗ України.

Результати і їх обговорення. Пацієнти були розподілені на дві групи порівняння: основну групу (ОГ) склали 158 (73,5 %) ВІЛ-інфікованих осіб з патологією травної системи, контрольну групу (КГ) – 57 (26,5 %) ВІЛ-інфікованих без ознак ураження шлунково-кишкового тракту. Серед уражень органів травлення у ВІЛ-інфікованих пацієнтів найчастіше спостерігалися гепатити вірусного та/або токсичного генезу, хронічні запальні хвороби стравоходу та гастродуоденальної зони, хронічні панкреатит та холецистит. У 61,4 % патологія травного тракту мала комбінований характер. При оцінці ефективності АРТ не виявлено статистичної різниці між ОГ та КГ по частоті вірусологічної відповіді та рівню вірусного навантаження на початку дослідження та через 6 місяців спостереження, проте хворі ОГ мали гіршу імунологічну відповідь у порівнянні з КГ, у них достовірно частіше була заміна стартової схеми АРТ, перерви в лікуванні та розвиток побічних реакцій. Пацієнти, що отримували лікування коморбідних захворювань травної системи, рідше

мали заміни схем АРТ та через 6 міс. лікування мали середній рівень CD4+ лімфоцитів, який відповідав нормальним значенням.

Висновки. Переважна кількість обстежених пацієнтів з ВІЛ інфекцією мали ураження травної системи (73,5 %). ВІЛ-інфіковані пацієнти з патологією травної системи мали більшу кількість перерв в лікуванні, заміні АРТ і гіршу імунологічну відповідь, у порівнянні з контрольною групою, а не проліковані хвороби травної системи можуть бути предиктором збільшення частоти перерв в АРТ, заміні її схем та зниження ефективності лікування. Пропонується впровадження інтегрованого, пацієнт-орієнтованого підходу до ведення цих нозологій в практиці сімейної медицини.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, травна система, хронічні вірусні гепатити, сімейна медицина.

Автор, відповідальний за листування: vysotskyiv@gmail.com

Вступ

Одним з пріоритетних завдань державної політики України у сфері охорони здоров'я та соціального розвитку є протидія поширенню захворювань з найбільшим негативним соціально-демографічним та економічним впливом, згідно з Державною стратегією протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу, туберкульозу та вірусним гепатитам до 2030 року. Ці та поєднані з ними захворювання формують основний тягар інфекційних хвороб в нашій країні, призводять до тяжких наслідків для здоров'я громадян, втрати працездатності та передчасної смертності, обумовлюють появу множинних коморбідних станів та захворювань, а також мають прямий вплив на зниження якості та тривалості життя [1]. Кількість нових випадків інфікування вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) та смертей від синдрому набутого імунодефіциту (СНІД) продовжує зростати в єдиному регіоні у світі, а саме регіоні Східної Європи та Центральної Азії, до якого територіально належить і Україна. На сучасному етапі епідемії ВІЛ-інфекції в Україні переважно уражаються особи працездатного віку із зростанням частки нових випадків захворювання у віковій групі старше 50 років. За даними Центру громадського здоров'я МОЗ України, в нашій країні на початок 2018 р. проживало 244000 ВІЛ-позитивних людей, з одним із найвищих показників інфікування ВІЛ серед країн регіону, а саме кожного сотого громадянина України у віці від 15 до 49 років [2].

Разом з тим, встановлено, що ураження органів травної системи є одним з основних елементів патологічних змін прогресування ВІЛ-інфекції з погіршенням імунного статусу, а пока-

зники CD4, CD8 та ВН ВІЛ-інфікованих пацієнтів визначають різноманітність і вираженість клінічних симптомів, внаслідок ураження органів шлунково-кишкового тракту. У зв'язку з цим, рекомендовано оцінювати імунограми ВІЛ-інфікованих пацієнтів не лише в контексті визначення імунного статусу і активності вірусу, але й для прогнозування та / або попередження виникнення гастроентерологічної патології та її симптоматики у ВІЛ-інфікованих. Патогенетично ураження травної системи при ВІЛ-інфекції може бути викликано як прямим впливом вірусу на шлунково-кишковий тракт та опортуністичними інфекціями, так і опосередкованим впливом в процесі хронічної системної запальної реакції і імунодефіцитного стану, а також може бути результатом тривалого прийому лікарських препаратів (антибіотики, протигрибкові препарати та ін.). Крім цього, наявність ВІЛ у людини не виключає появи або прогресування коморбідних захворювань травної системи. Все це може призводити до ускладнень та перерв або відмови отримання безперервної антиретровірусної терапії (АРТ) [3]. Порушення нормального функціонування лімфоїдної тканини кишечника і його мікрофлори вважається важливим прогностичним фактором прогресування ВІЛ-інфекції. Лімфоїдна тканина кишківника інфікується на ранніх стадіях зараження ВІЛ, що поступово призводить до порушення архітектури і функцій цієї системи органів, вірусні частинки виявляються в фолікулярних дендритних клітинах, що відбивається на імунній відповіді. Підкреслюється, що лікування уражень шлунково-кишкового тракту при ВІЛ-інфекції являє собою складну область терапії, яка вимагає особливих підходів і мультидисциплінарної взаємодії [4].

Важливо, що структурні та функціональні порушення роботи шлунково-кишкового тракту пов'язані також з наявністю дисбіотичної кишкової спільноти в ході ВІЛ-інфекції, ураженням слизової оболонки, мікробною транслокацією та периферичною імунною активацією. Так, від стану метаболічної активності мікробів травного тракту залежить і необхідність нових терапевтичних підходів для корекції функції мікробіоти шлунково-кишкового тракту. Ряд авторів підкреслюють важливість розробки нових технологій вивчення ключових бактерій та механізмів тривалої терапії на основі мікробіомів, що впливають на імунітет слизової кишківника та стан всієї травної системи при ВІЛ-інфекції. Тобто, стратегії, спрямовані на одночасне відновлення ураження слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, подавлення реплікації вірусу, зменшення кількості резервуарів ВІЛ у пацієнтів, а також на виправлення імунного дисбалансу слизової оболонки та метаболізму кишківника, вбачаються перспективними і ключовими для успіху зусиль з лікування ВІЛ-інфекції [5, 6].

Хвороби органів травлення (ХОТ) в Україні у загальній структурі поширеності за класами хвороб серед усього населення займають 3-є місце (9,8 %), у структурі захворюваності – 7-е місце (4,1 %). Індекс накопичення хвороб за класом ХОТ серед дорослого населення України за 4 роки зріс на 3,4 %. Основними нозологіями, що формують поширеність та захворюваність ХОТ, є гастрит і дуоденіт (23,7 %), хронічний холецистит і холангіт (21,1 %), виразкова хвороба (13,3 %), хвороби підшлункової залози (14,4 %). Враховуючи, що від гастроентерологічних захворювань страждають всі вікові групи населення, а більшість пацієнтів знаходиться в працездатній групі, підкреслюється медико-соціальна актуальність захворювань органів травлення та їх вплив на необхідність посилення організаційних стратегій охорони здоров'я [7, 8].

Відмічається позитивний факт результативного виконання ряду завдань Загальнодержавної програми протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу на 2014–2018 рр. [9] в частині забезпечення доступу до безперервної антиретровірусної терапії (АРТ) для 100 відсотків пацієнтів на ВІЛ-інфекцію, які цього потребують, із збільшенням вдвічі, порівняно з 2013 р., кількості ВІЛ-інфікованих осіб, що знаходяться на АРТ, з 55,8 до 102,4 тисяч осіб (ціль – 118 тисяч). Разом з тим, варто зазначити, що в Україні залишається значний відсоток ВІЛ-інфікованих людей (ЛЖВ), які недостатньо охоп-

лені доглядом для забезпечення ефективного лікування. Не вдалось поки що досягти 100 % охоплення медико-соціальними послугами ВІЛ-позитивних людей, які перебувають на обліку в закладах охорони здоров'я. Хоча відсоток ЛЖВ, які пройшли медичний нагляд у 2018 році, збільшився до 82,5 %, порівняно з 74,9 % у 2013 році, але майже 18 % пацієнтів з різних причин не відвідали впродовж 2018 року медичний заклад. Погіршилась також ситуація із забезпеченням надання комплексу послуг з догляду і підтримки для ЛЖВ: відсоток охоплених цими послугами дорослих, які живуть з ВІЛ, зменшився з 55,3 % до 35,9 %, дітей – з 82,8 % до 23,4 % (ціль для усіх вікових груп ЛЖВ – 100 %), хоча догляд та підтримка дуже важливі для утримання ВІЛ-позитивних пацієнтів у системі медичного нагляду та підтримки прихильності до лікування АРТ [10].

Враховуючи це, особливо важливою стає проблема підвищення ефективності лікування, проведення своєчасного і ефективного моніторингу та супроводу лікування, контроль за побічними реакціями, лікування як опортуністичних інфекцій, так і інших соматичних станів у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, що передбачається стратегічними та оперативними цілями Державної стратегії протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу, туберкульозу та вірусним гепатитам до 2030 року в частині забезпечення всебічного доступу до лікування ВІЛ-інфекції [1].

Зважаючи на частоту коморбідності ВІЛ-інфекції із захворюваннями органів травної системи, актуальним питанням залишається вивчення можливих ризиків ускладнень, перерв чи відмов від отримання безперервної АРТ внаслідок гастропатології, поширеної в Україні, що дуже важливо для попередження порушень прихильності ВІЛ-позитивних пацієнтів до лікування АРТ.

Беручи до уваги вищезазначене, для покращення постійного доступу до безперервного лікування АРТ для усіх хворих на ВІЛ-інфекцію, які цього потребують, ще більше зростає значення децентралізації надання ВІЛ-сервісних послуг до рівня закладів первинної медичної допомоги (ПМД), саме на яких покладено забезпечення постійної, координованої та всебічної медичної допомоги для всіх категорій пацієнтів, незалежно від їх пацієнтів та нозології захворювання [11]. Що стає особливо важливим, беручи до уваги точку зору Всесвітньої організації охорони здоров'я щодо необхідності

значного розширення функцій та посилення ролі сімейного лікаря, як ключової фігури надання первинної медичної допомоги (ПМД) в усіх країнах світу [12].

В контексті реалізації завдань протидії поширення ВІЛ-інфекції в умовах реформування системи охорони здоров'я України на сімейного лікаря покладається здійснення медичного обслуговування населення також із питань ВІЛ-інфекції та супутньої патології, безпосередньо пов'язаних з наданням ПМД, відповідно до наказу МОЗ України № 504 від 19.03.2018 «Про затвердження Порядку надання первинної медичної допомоги», який визначає завдання, зміст і вимоги щодо організації та забезпечення надання ПМД в Україні. Глобальна конференція з первинної медико-санітарної допомоги в м. Астані, Казахстан у жовтні 2018 року схвалила нову декларацію, яка підкреслила критично важливу роль ПМД у всьому світі та відновила політичну підтримку первинної медичної допомоги з боку урядів, неурядових організацій, професійних організацій, наукових шкіл та глобальних організацій охорони здоров'я та розвитку [13]. Так, Адміністрація США з ресурсів і служб охорони здоров'я (HRSA) наголошує на важливості ПМД надавати скоординовану та всебічну інтегровану допомогу, а також управляти численними потребами пацієнтів у сфері охорони здоров'я, в тому числі тестування на вірусні гепатити, вакцинації, іншу профілактику, догляд та лікування саме на рівні ПМД, що може збільшити доступ до лікування та покращити результати здоров'я для пацієнтів груп ризику та пацієнтів із хронічною інфекцією [14]. Зазначається важливість впровадження Національних політик тестування на гепатит В у закладах ПМД для підвищення якості діагностики конкретного пацієнта та подальшого вивчення всіх його потреб у точці діагностики [15].

Враховуючи, що ВІЛ-інфекція стала хронічною хворобою з майже нормальною тривалістю життя при умові отримання АРТ, сімейні лікарі ПМД в США зазвичай надають довгострокову комплексну всебічну допомогу особам із ВІЛ-інфекцією, добре розуміючи вплив діагнозу ВІЛ-інфекції пацієнта на членів його сім'ї та їх оточення [16]. Ряд авторів підкреслюють, що більш активне залучення пацієнтів груп ризику та працівників ПМД до лікування, точкове тестування на гепатити В і С та впорядковані алгоритми управління гепатитом С, такі як усунення потреби в генотипізації, ще більше сприятимуть

ефективному моделюванню догляду за пацієнтом та громадою [17].

Профілактика та управління коінфекцією вірусних гепатитів є важливими для зменшення захворюваності та смертності. Новіші варіанти лікування, як правило, становлять менший ризик значної системної токсичності і краще переносяться. Сімейні лікарі, які опікуються хворими на ВІЛ-інфекцію, відіграють ключову роль у виявленні та лікуванні багатьох із хронічних гастроентерологічних ускладнень у таких пацієнтів. Крім того, багато пацієнтів з ВІЛ-інфекцією приймають препарати, які взаємодіють із антиретровірусними препаратами, що часто застосовуються (наприклад, безрецептурні антациди, інгібітори протонної помпи, антагоністи H₂-рецепторів гістаміну), тому необхідний ретельний огляд всіх ліків, що приймає ВІЛ-позитивний пацієнт [18]. Лікарі первинної медичної допомоги також часто беруть участь в моніторингу пацієнтів з ВІЛ-інфекцією. Оновлені керівництва із скринінгу надають сімейним лікарям важливу роль в оцінці пацієнтів з ризиком інфікування ВІЛ, виявленні інфікованих і рекомендацій щодо варіантів лікування. Хоча сімейні лікарі можуть направити деяких пацієнтів до спеціаліста з ВІЛ для терапії, вони можуть продовжувати надавати переривчасту або постійну допомогу цим пацієнтам. Крім того, для сімейних лікарів важливо вміти вчасно розпізнавати ускладнення АРТ та потенційні взаємодії лікарських засобів [19, 20].

Матеріали і методи. Проведено обстеження 215 пацієнтів с ВІЛ-інфекцією, що перебували в 2017–2019 рр. під наглядом у різних регіональних центрах ВІЛ/СНІД Одеської, Херсонської, Миколаївської, Дніпропетровської областей України та Київського міського центру профілактики та боротьби зі СНІДом КМКЛ №5 м. Києва, що є клінічною базою кафедри інфекційних хвороб та Навчально-наукового центру – Українського тренінгового центру сімейної медицини Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. При проведенні дослідження виконувались вимоги існуючих біоетичних норм та наукових стандартів щодо проведення клінічних досліджень із залученням пацієнтів, згідно з Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації [21], та відповідно до затверджених комісією з питань біоетичної експертизи протоколів дослідження. Обстежені хворі перебували під медичним спостереженням лікарів центрів ВІЛ/СНІД та лікарів-

спеціалістів відповідно до потреб пацієнтів (кардіологів, гастроентерологів, нефрологів тощо). Джерелом інформації слугувала медична документація, затверджена МОЗ України, а саме медичні карти амбулаторних пацієнтів, історії хвороб стаціонарного лікування, контрольні карти диспансерного нагляду досліджуваних пацієнтів. Для встановлення клінічного діагнозу усі пацієнти були обстежені згідно з галузевими стандартами та клінічними настановами, затвердженими наказами МОЗ України. Лабораторні (загально клінічні, біохімічні, серологічні, молекулярно-генетичні) та інструментальні (УЗД, ЕКГ, ЕГДС, променеві методи) дослідження проводились у динаміці з урахуванням стану пацієнтів та характеру супутньої патології. Відбір пацієнтів проводився методом рандомізованої вибірки. Вірогідність отриманих результатів статистично досліджена за допомогою програмного забезпечення у пакеті EZR 1.41 (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Japan).

Результати дослідження та обговорення

Серед 215 обстежених хворих на ВІЛ-інфекцію незначно переважали чоловіки 112 (52,1 %) проти 103 (47,9 %) жінок, $p > 0,05$. Середній вік склав $36,7 \pm 0,99$ років ($Mo = 42$, $Me = 40$). Хворих з I клінічною стадією було 44 (20,5 %), II – 17 (7,9 %), III – 65 (30,2 %), IV – 89 (41,4 %). Всі 215 (100 %) хворих отримували антиретровірусну терапію (АРТ). Пацієнти, що ввійшли у дослідження, були розподілені на дві групи порівняння: основну групу (ОГ) склали 158 (73,5 %) ВІЛ-інфікованих осіб з патологією травної системи, контрольну групу (КГ) – 57 (26,5 %) ВІЛ-інфікованих без ознак ураження шлунково-кишкового тракту.

Середній вік пацієнтів ОГ склав $38,8 \pm 1,1$ рік ($Mo = Me = 42$), в КГ – $31,3 \pm 2$ ($Mo = 32$, $Me = 26$), $p < 0,01$. За статтю в ОГ переважали чоловіки – 89 (56,3 %) проти 69 (43,7 %) жінок, різниця виявилася недостовірною, $p > 0,05$, проте в КГ переважали жінки 34 (59,6 %) проти 23 (40,4 %) чоловіків з достовірною різницею, $p < 0,05$. За клінічною стадією ВІЛ-інфекції хворі ОГ та КГ розподілилися наступним чином (рис. 1).

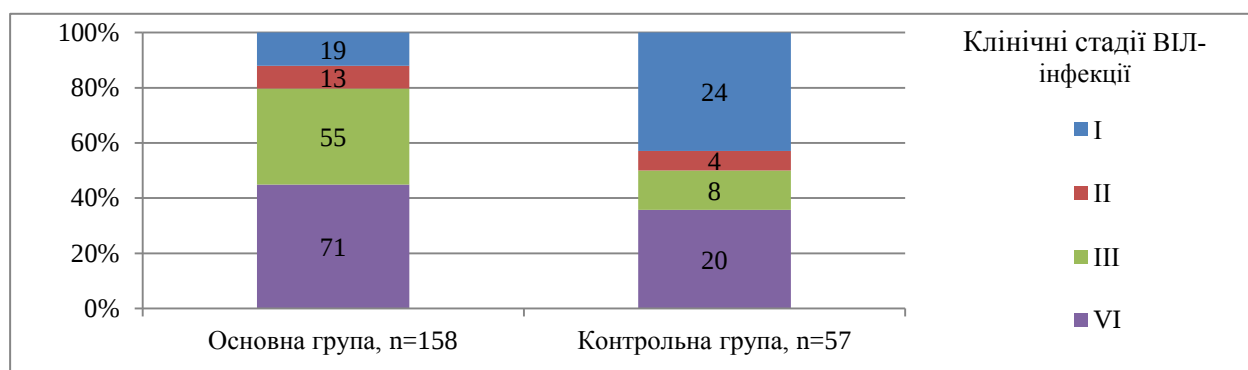


Рисунок 1 – Розподіл хворих ОГ та КГ по клінічним стадіям ВІЛ-інфекції

В ОГ у порівнянні з КГ було достовірно менше хворих з I клінічною стадією ВІЛ-інфекції – 12,0 % проти 23,7 %, $p < 0,001$ і достовірно більше з III клінічною стадією, $p < 0,01$. Кількість хворих з II та VI клінічними стадіями статистично в групах не відрізнялась – 8,2 % проти 7,0 % та 44,9 % проти 35,1 %, відповідно, $p > 0,05$. Різниця між групами по віку та частоті I клінічної стадії може бути певною мірою пояснена тим, що частота виявлення патології травної системи зростає з віком та на більш просунутих стадіях імунodefіциту.

Було проаналізовано частоту виявлення уражень різних відділів травної системи у пацієнтів ОГ, одержані дані наведені в табл. 1.

Серед уражень органів травлення у ВІЛ-інфікованих пацієнтів найчастіше спостерігалися гепатити вірусного та/або токсичного генезу – 138 спостережень у 124 (78,5 %) хворих, хронічні запальні хвороби стравоходу та гастроуденальної зони – 65 спостережень у 49 (31,0 %) хворих, хронічний панкреатит у 45 (28,5 %) хворих та хронічний холецистит у 34 (21,5 %) хворих. У переважній кількості хворих 97 (61,4 %) патологія травного тракту мала комбінований характер і лише у 61 (38,6 %) хворого ураження травної системи спостерігались як монопатологія без залучення інших її відділів.

Таблиця 1 – Ураження травної системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів

Діагноз	Абс.	%
Хронічний гепатит С (ХГС)	99	62,7
Хронічний гепатит В (ХГВ)	12	7,6
Хронічний гепатит нез'ясованої етіології	27	17,1
Гастро-езофагальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ)	13	8,2
Гастрит	26	16,5
Гастродуоденіт	17	10,8
Виразкова хвороба	9	5,7
Панкреатит	45	28,5
Холецистит	34	21,5
Коліт	3	1,9

Одним з питань, що стояло перед даним дослідженням, було визначити вплив патології травного тракту у ВІЛ-інфікованих хворих на результати лікування основного захворювання, тобто на ефективність АРТ у хворих ОГ та КГ. За критерії ефективності АРТ було взято імунологічну і вірусологічну відповіді на тлі лікування патологій травної системи. Оцінка цих показників здійснювалася на момент початку дослідження та через 6 місяців спостереження. Слід зазначити, що не завжди вдавалося провести відповідне обстеження всіх хворих у встановлені терміни, що було пов'язано з певними особливостями як пацієнтів, які не завжди дотримувались рекомендованих термінів обстеження, так і з не завжди забезпеченим наданням їм повних обсягів медичної допомоги, наприклад, недостатністю можливостей проведення лабора-

торного дослідження, тому в різні контрольні періоди аналізувалися дані різної кількості хворих.

Антиретровірусну терапію отримували всі 215 хворих, що увійшли в дослідження. Схеми лікування призначалися відповідно до існуючих рекомендацій [22] і включали абакавір (ABC) Зидовудин (AZT, ZDV) ламівудин (3TC), тенофовір (TDF), емтрицитабін (FTC) ефаверенз (EFV), невірапін (NVP), етраверин (ETR), лопінавір без/або в поєднанні з рітонавіром (LPV/r), атазанавір (ATV), ритонавір (RTV), долутегравір (DTG) тощо.

Для оцінки ефективності АРТ було проведено порівняння рівнів вірусного навантаження (ВН) та CD4+лімфоцитів у хворих ОГ та КГ на момент включення в дослідження та через 6 місяців, отримані дані наведені в табл. 2.

Таблиця 2 – Динаміка рівнів ВН та CD4+лімфоцитів у хворих ОГ та КГ на тлі АРТ

Показник	на початку		p	через 6 міс		p
	ОГ n = 152	КГ n = 54		ОГ n = 149	КГ n = 50	
ВН < 40 копій/мл, n (%)	119 (78,3 %)	41 (73,6 %)	p > 0,05	129 (86,6 %)	44 (88,0 %)	p > 0,05
ВН середнє M ± m, (копій/мл)	109995,2 ± 38207,8	92642,5 ± 34264,9	p = 0,736	86923,3 ± 35421,1	80236,4 ± 31269,2	p = 0,8876
Рівень CD4+ середній (M ± m, клітин/мл)	539,6 ± 36,4	564,0 ± 50,5	p = 0,69	612,8 ± 42,6	762,4 ± 61,3	p = 0,046

Мінімальна кількість вірусу імунодефіциту людини, що визначається сучасними лабораторними методами, дорівнює 40 копій/мл, тому значення вірусного навантаження < 40 копій/мл розглядалось як вірусне навантаження, що не визначається і є однією з цілей лікування – вірусологічна відповідь. Як на початку дослідження, так і через 6 місяців спостереження, питома вага хворих в ОГ та КГ, що досягли вірусологічної

відповіді, статистично не відрізнялися, а серед тих, у кого вірусологічна відповідь не була досягнута, рівні ВН в ОГ та КГ також не мали суттєвої статистичної різниці в точках контролю.

Дещо інші результати були одержані при порівнянні другого показника ефективності АРТ – імунологічної відповіді – зростання кількості CD4+лімфоцитів на тлі лікування. На початку дослідження середні показники рівнів

CD4+лімфоцитів в ОГ та КГ не мали статистичної різниці та зросли в обох групах через 6 місяців терапії, проте рівень CD4+ у хворих КГ був достовірно вищим, ніж в ОГ, $p < 0,05$. Тобто пацієнти, що мали патологію з боку травної системи, мали гіршу імунологічну відповідь, у порівнянні з пацієнтами, що не мали захворювань шлунково-кишкового тракту.

Призначені схеми протягом всього періоду спостереження одержували 123 (77,8 %) пацієнтів ОГ та 52 (91,2 %) КГ, у решти проводились заміни стартової схеми АРТ. В ОГ достовірно частіше, ніж в КГ (у 35 (22,2 %) хворих проти 5

(8,8 %), $p < 0,05$). Причини заміни схеми АРТ в групах розподілилися наступним чином (табл. 3). У результаті проведення корекції лікування досягалась відносно оптимальна схема АРТ. Ефективність лікування аналізувалася в цілому, без урахування конкретних препаратів та їх поєднання, оскільки основною метою корекції схем був вибір найкращої для кожного пацієнта в певних умовах тактики лікування та ведення (наявність супутньої патології, індивідуальна переносимість, сумісність препаратів, стан прихильності до лікування пацієнта, тощо).

Таблиця 3 – Причини заміни стартової схеми АРТ

Причини	Основна група n = 35		Контрольна група n = 5		p
	n	%	n	%	
Відсутність препаратів	1	2,9	1	20,0	$p > 0,05$
Відсутність прихильності	6	17,1	2	40,0	$p > 0,05$
Неефективність	3	8,6	1	20,0	$p > 0,05$
Побічна дія	25	71,4	1	20,0	$p < 0,05$

Відсутність препаратів зумовлювалась особливостями постачання ліків в деяких Центрах ВІЛ/СНІД, відсутність прихильності у хворих проявлялася у тому, що вони відмовлялися приймати деякі схеми внаслідок великої кількості таблеток на один прийом, а відсутність зниження рівня вірусного навантаження розглядалась як неефективність лікування. Всі ці причини

замін схем АРТ спостерігалися в ОГ та КГ з однаковою частотою. Звертає на себе увагу, що у хворих ОГ достовірно частіше заміна препаратів відбувалась через побічну дію стартової схеми АРТ. У 1 (20%) хворого КГ побічна дія проявилась розвитком алергічної реакції, а прояви побічної дії в ОГ наведені на рис. 2.

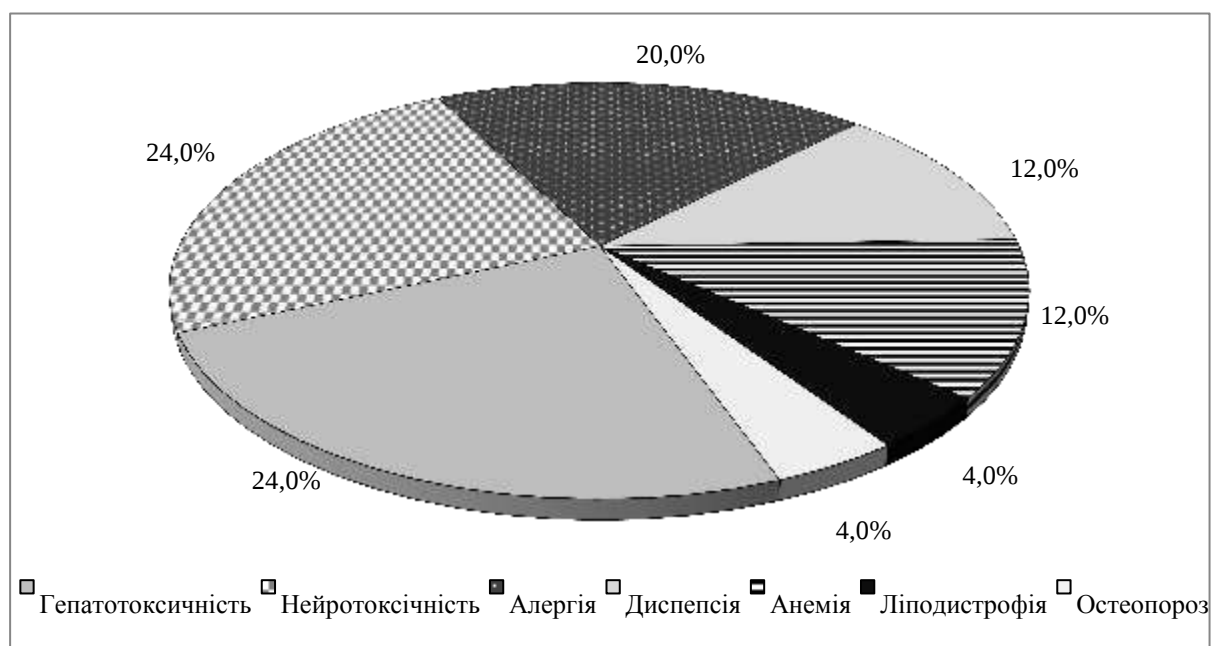


Рисунок 2 – Побічна дія АРТ в ОГ

Найчастішими проявами побічної дії були гепатотоксичність та нейротоксичність (пов'язана з прийомом ефаверенза) по 6 випадків, алергія (5 випадків). Рідше спостерігались анемія та диспепсія (нудота, блювання, діарея тощо) – по 3 випадки. По одному випадку спостерігались ліподистрофія та остеопороз. Безпосередньо на органи травної системи АРТ негативно впливала у 9 (36%) хворих ОГ – гепатотоксична дія та розвиток диспепсичного синдрому, в той час як в КГ таких проявів не було.

Крім заміни схем АРТ, у 6 (3,8%) хворих ОГ були перерви в прийомі АРТ, а в КГ перерв в лікуванні не було. Найчастішою причиною перерв був розвиток диспепсичного синдрому – нудота у 3 (50%) хворих, діарея у 1 (16,7%). У 2 (33,3%) перерва була зумовлена розвитком алергічної реакції. Тобто наявність фоновієї патології з боку шлунково-кишкового тракту підвищує вірогідність розвитку побічних явищ, що потребують заміни схеми АРТ або призводять до переривання лікування.

Було проаналізовано вплив лікування супутньої патології травної системи на ефективність АРТ у хворих ОГ. Для цього основну групу було розподілено на дві підгрупи в залежності від про-

ведення або не проведення лікування захворювань травної системи під час АРТ. 1 підгрупа складалась з 48 (30,4%) осіб, які отримували етіотропну та/або патогенетичну терапію, 2 підгрупа – з 110 (69,6%) осіб, які такого лікування не отримували. Лікування проводилось відповідно до встановленого діагнозу, згідно з галузевими стандартами та клінічними настановами, затвердженими наказами МОЗ України [22].

Ефективність лікування аналізувалася в цілому, без урахування конкретних препаратів та їх поєднання, оскільки основною метою корекції схем був вибір найкращої для кожного пацієнта тактики лікування та ведення в певних умовах (наявність супутньої патології, індивідуальна переносимість, сумісність препаратів, стан прихильності до лікування пацієнта, тощо).

Проведено аналіз ефективності по динаміці ВН та рівнів CD4+ АРТ в 1-й та 2-й підгрупах ОГ, результати якого наведені в табл. 4. На момент початку дослідження не було обстежено 6 хворих 2-й підгрупи, через 6 місяців лікування – 2 хворих 1-й підгрупи та 7 хворих 2-й підгрупи, тому кількість обстежених виявилась меншою чисельності підгруп.

Таблиця 4 – Динаміка рівнів ВН та CD4+лімфоцитів у пацієнтів 1-й та 2-й підгруп основної групи на тлі АРТ

Показник	На початку		p	Через 6 міс		p
	1 підгрупа n = 48	2 підгрупа n = 104		1 підгрупа n = 46	2 підгрупа n = 103	
ВН < 40 копій/мл n (%)	40 (83,3 %)	79 (76,0 %)	p > 0,05	43 (93,4 %)	86 (83,5 %)	p > 0,05
ВН середнє M ± m, (копій/мл)	111346 ± 60108,6	109646,6 ± 45921,0	p = 0,982	79356,2 ± 38126,4	81783,7 ± 41627,4	p = 0,966
Рівень CD4+ середній (M ± m, клітин/мл)	258,1 ± 87,8	559,6 ± 38,2	p = 0,0047	495,3 ± 97,8	649,9 ± 33,2	p = 0,1365

На момент початку дослідження та через 6 місяців спостереження у 1-й та 2-й підгрупах ОГ не було статистичної різниці між кількістю хворих з вірусологічною відповіддю та рівнем вірусного навантаження у тих хворих, що не досягли вірусологічної відповіді (зниження ВН до рівня, що не визначається методами молекулярно-генетичного дослідження). Звертає на себе увагу, що у пацієнтів 1-ї підгрупи, які отримували лікування з приводу захворювань травної системи, на початку дослідження був достовірно нижчий рівень CD4+лімфоцитів у порівнянні з пацієнтами, які такого лікування не отримували, p < 0,01.

Середній показник рівня CD4+лімфоцитів у пацієнтів 2-й підгрупи відповідав нормальним значенням (перевищує значення 500 кл/мл), в той час як у пацієнтів 1-й підгрупи він відповідав рівню, що свідчить про наявність імунodefіциту. Слід відмітити також, що при розподілі пацієнтів цих підгруп по клінічним стадіям ВІЛ-інфекції в 1-й підгрупі було достовірно більше виявлено пацієнтів з IV клінічною стадією (31 (63,6 %) проти 48 (43,5 %) в другій підгрупі, p < 0,05), не було пацієнтів з I клінічною стадією (в 2-й групі – 14 (12,9 %) пацієнтів), а кількість пацієнтів з II та III клінічною стадією в підгрупах статистично

не відрізнялася, $p > 0,05$. Разом з тим, через 6 місяців спостереження у пацієнтів 1-ї підгрупи, що отримували лікування супутньої патології травної системи, середній рівень CD4+ лімфоцитів вже відповідав нормальним значенням і статистично не відрізнявся від показників хворих 2-ї підгрупи, які мали достовірно вищий рівень CD4+лімфоцитів на початку дослідження. При аналізі факторів, які можуть впливати на ефективність терапії, було встановлено, що в 2-й підгрупі частіше спостерігались перерви в прийомі АРТ – 5 пацієнтів (4,5 %) проти 1 (2,1 %) в 1-й підгрупі, $p > 0,05$. Також слід зазначити, що в 1-й групі пацієнтів, які отримували лікування з приводу захворювань травної системи, не було відмічено замін схем АРТ, проте всі заміни відбувались у пацієнтів 2-ї підгрупи – 35 (31,8 %), $p < 0,001$ та були пов'язані переважно із побічною дією ліків, в тому числі розвитком гепатотоксичності та диспепсичного синдрому.

Таким чином, проведене дослідження продемонструвало, що наявність непролікованих коморбідних захворювань органів травлення при ВІЛ-інфекції може бути предиктором зниження ефективності АРТ у таких пацієнтів. В зв'язку з цим, вбачається доцільним звернути особливу увагу лікарів первинної медичної допомоги, насамперед сімейних лікарів, на вчасне виявлення, лікування та моніторинг типових захворювань травної системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Особливої актуальності це набуває в розрізі сьогоденної поточної практики закладів ПМД, коли на сімейних лікарів покладається здійснення медичного обслуговування пацієнтів з ВІЛ-інфекцією та ведення їх супутньої соматичної патології, безпосередньо пов'язаних з наданням ПМД, відповідно до наказу МОЗ України № 504

Висновки

1. Переважна кількість обстежених ВІЛ-інфікованих пацієнтів (73,5 %) мали ураження травної системи, найчастішими серед яких виявилися хронічні гепатити вірусного та токсичного генезу (78,5 %), запальні хвороби стравоходу та гастродуоденальної зони (31,0 %), хронічний панкреатит (28,5 %) та хронічний холецистит (21,5 %).

2. На фоні АРТ в групі пацієнтів з патологією травної системи через 6 місяців спостереження спостерігалась більша кількість перерв в лікуванні, замін АРТ та гірша імунологічна відповідь, у порівнянні з контрольною групою.

від 19.03.2018 р. Також на базі закладів ПМД здійснюється сероепідеміологічний моніторинг поширення ВІЛ-інфекції, офіційно зареєстрованих випадків ВІЛ-інфекції серед громадян, включно із структурою шляхів передачі ВІЛ, а також нових випадків смерті серед ВІЛ-інфікованих, згідно з наказом МОЗ України № 180 від 05.03.2013. Таким чином, зазначені обсяги робіт поточної практики сімейної медицини вже починають формувати сучасний інтегрований, пацієнт-орієнтований підхід до ведення цих нозологій в практиці сімейної медицини, що гармонізується із міжнародними стратегіями боротьби з епідемією ВІЛ-інфекції. Так, в рамках Програми PEPFAR – Надзвичайної ініціативи Президента США з надання допомоги у боротьбі з ВІЛ/СНІД, яка співпрацює з міжнародною спільнотою у всьому світі, в тому числі і з Україною, наголошується на особливу важливість розширення впровадження моніторингу та догляду, орієнтованого на пацієнта. Це стає найкращою практикою як для задоволення потреб пацієнта, так і більш широких цілей досягнення епідемічного контролю, коли всі люди, які живуть з ВІЛ, повинні бути ідентифіковані, негайно направлені на лікування та утримані на ефективному лікуванні до пригнічення репродукції ВІЛ. Враховуючи вищезазначене, впровадження сучасного пацієнт-орієнтованого підходу до ведення ВІЛ-позитивних пацієнтів із ураженнями травної системи в практику сімейної медицини сприятиме забезпеченню своєчасної діагностики, дотримання прихильності до лікування гастроентерологічної патології та постійному всебічному моніторингу ефективності АРТ у даній категорії пацієнтів.

3. Наявність непролікованих захворювань органів травлення у ВІЛ-позитивних пацієнтів може бути тим фактором, що призвів до збільшення частоти перерв в АРТ, заміни її схем та зниження ефективності АРТ лікування.

4. Інтегрований, пацієнт-орієнтований підхід до ведення цих нозологій в практиці сімейної медицини із залученням спеціалістів різних профілів сприятиме забезпеченню як своєчасної діагностики та лікуванню гастроентерологічної патології у ВІЛ-позитивних пацієнтів, так і постійному всебічному моніторингу ефективності АРТ у даній категорії пацієнтів і поза межами спеціалізованих закладів ВІЛ/СНІД.

Перспективи подальших досліджень

Планується поглибити вивчення особливостей перебігу та ведення ВІЛ-інфекції з коморбідною патологією травної системи в практиці сімейної медицини.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Зв'язок роботи з науковими програмами/Джерела фінансування

Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи НМУ імені О. О. Богомольця «Розробка системи протидії поширенню соціально-небезпечних гемоконтактних вірусних інфекцій на рівні первинної медичної допомоги в

контексті охорони громадського здоров'я України», фінансування МОЗ України за кошти Державного Бюджету України (№ державної реєстрації 0118U001212).

Відомості про авторів

Голубовська Ольга Анатоліївна, д.мед.н., професор, завідувач кафедри інфекційних хвороб НМУ імені О. О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601;

Висоцький Володимир Ігорович, асистент навчально-наукового центру – Українського тренінгового центру сімейної медицини НМУ імені О. О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 01601.

References (список літератури)

1. Rozporiadzhenia kabinetu Ministriv Ukrainy vid 27.11.2019 #1415-p. *Pro shvalennia derzhavnoi strategii protidii VIL-infekcii/SNID, tuberkulozu ta virusnim gepatitom do 2030-roku*. [Cabinet of Ministers of Ukraine Decree. About Approval of the State Strategy for Counteraction of HIV / AIDS, Tuberculosis and Viral Hepatitis for the Period up to 2030]. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1415-2019-%D1%80>
2. *Statistika z VIL/SNID*. Centr Gromadskogo zdorovia Ministerstva ohoronu zdorovay Ukrainy [HIV/AIDS statistics. Center for Public Health of the Ministry of Health of Ukraine]. Режим доступу: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/vilsnid/statistika-z-vilsnidu>
3. Kolkpakhova NV, Kurmangulov AA, Mel'nikov AA, Uvarova NA, Petrova UA. [Clinical, amnestic and immunological parameters in HIV-infected patients with gastroenterological diseases. HIV]. *Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2018;10(1):78-83. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2018-10-1-78-83>
4. Khasanova GM, Urunova DM, Akhmedzhanova ZI, Giyasova GM, Chernikova AA, Khasanova AN. [Defeat of the gastrointestinal tract in HIV infection]. *Pacific Medical Journal*. 2019;(3):24-28. <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2019.3.24-28>
5. Crakes KR, Jiang G. Gut Microbiome Alterations During HIV/SIV Infection: Implications for HIV Cure. *Front. Microbiol*. 2019; (10):1-10. Retrieved from: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01104>
6. Tincati C, Douek DC, Marchetti G. Gut barrier structure, mucosal immunity and intestinal microbiota in the pathogenesis and treatment of HIV infection. *AIDS Res Ther*. 2016;(19). <https://doi.org/10.1186/s12981-016-0103-1>
7. Gandzyuk VA. [The digestive diseases in Ukraine. Dynamics of prevalence rates and mortality 2002–2015]. *Science of the XXI century: problems and prospects of researches*. 2017;Vol.3, August:11-15. Retrieved from: <http://archive.ws-conference.com/xvorobi-organiv-travlennya-v-ukra%D1%97ni-dinamika-poshirenosti-ta-smertnosti-2002-2015-ru/>
8. Stepanov YM, Skirda IY, Petishko OP. [Digestive system diseases: the actual problem of clinical medicine]. *Gastroenterologia*. 2019;53(1):1-6. doi: 10.22141/2308-2097.53.1.2019.163450.
9. Zakon Ukraini. Zagalnodержавna ciliova socialna programa protudii HIV-infektsii/SNID na 2014–2018 roky. [Law of Ukraine. On approval of the National Targeted Social Program for Combating HIV/AIDS for 2014–

- 2018]. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1708-18>
10. Kuzin I, Martsinovska V, Antonenko G, za redaktsiiey Kurpita V. *HIV-infektsiia v Ukraini. Informatiini biuleten # 50* [HIV-infection in Ukraine. Newsletter # 50]. Kyiv: Center for Public Health of the Ministry of Health of Ukraine, 2019. 112 p. Режим доступу: https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/HIV_in-UA_50_2019.pdf
11. World Health Organization. *Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach*. Second edition. Geneva: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. 2016. 432 p. Retrieved from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf
12. Dr. Margaret Chan, Director-General of the World Health Organization. The Rising Importance of Family Medicine. *Keynote address at the 2013 World Congress of the World Organization of Family Doctors*. Czech Republic, Prague: 26 June 2013. Retrieved from: https://www.who.int/dg/speeches/2013/family_medicine_20130626/en/
13. *Global Conference on Primary Health Care*. Kazakhstan, Astana: 25-26 October 2018. Retrieved from: <https://www.who.int/primary-health/conference-phc>
14. *Hepatitis and Primary Care Integration*. The Health Resources and Services Administration (HRSA). 2019. Retrieved from: <https://www.hrsa.gov/library/hepatitis-and-primary-care-integration>
15. Richmond J, Smith E, Wallace J, Duncan D, Lucke J. Hepatitis B testing and diagnosis experiences of patients and primary care professionals in Australia. *AFP*. 2017; 46(7):513-519. Retrieved from: <https://www.racgp.org.au/afp/2017/july/hepatitis-b-testing-and-diagnosis-experiences-of-patients-and-primary-care-professionals-in-australia/>
16. Goldschmidt RH, Chu C, Dong BJ. Initial Management of Patients with HIV Infection. *Am Fam Physician*. 2016;94(9):708-716. Retrieved from: <https://www.aafp.org/afp/2016/1101/p708.htm>
17. Howell J, Pedrana A, Cowie BC, Doyle J, Getahun A, Ward J, Gane E, Cunningham C, Wallace J, Lee A, Malani J, Thompson A, Hellard ME. Aiming for the elimination of viral hepatitis in Australia, New Zealand, and the Pacific Islands and Territories: Where are we now and barriers to meeting World Health Organization targets by 2030. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jan;34(1):40-48. doi: 10.1111/jgh.14457. Retrieved from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jgh.14457>
18. Chu C, Pollock LC, Selwyn PA. HIV-Associated Complications: A Systems-Based Approach. *Am Fam Physician*. 2017;96(3):161-169. Retrieved from: <https://www.aafp.org/afp/2017/0801/p161.pdf>
19. Romanelli F, Matheny SC. HIV Infection: The Role of Primary Care. *Am Fam Physician*. 2009;80(9):946-952. Retrieved from: <https://www.aafp.org/afp/2009/1101/p946.htm>
20. Cheng QJ, Engelage EM, Grogan TR, Currier JS, Hoffman RM. Who Provides Primary Care? An Assessment of HIV Patient and Provider Practices and Preferences. *J AIDS Clin Res*. 2014 Nov;5(11). PubMed PMID: 25914854; PubMed Central PMCID: PMC4409003. doi: 10.4172/2155-6113.1000366
21. *The World Medical Association (WMA) Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*. Retrieved from: <https://web.archive.org/web/20140101202246/http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b/>
22. *Reiester medico-technologichnikh documentiv. Derzhavne pidpruiemstvo "Derzhavnyi ekspertniy centr Ministerstva ohoronu zdorovay Ukrainy"*. [Registry of medical technological documents. The State Expert Centre of the Ministry of Health of Ukraine]. Retrieved from: <https://dec.gov.ua/mtd/home/>

(received 20.02.2020, published online 29.03.2020)

(одержано 20.02.2020, опубліковано 29.03.2020)

Abstract

I. M. Fushtey,
K. L. Nikolaieva,
E. V. Sid',

State Institution Zaporizhia Medical Academy Of Post-Graduate Education Ministry Of Health Of Ukraine

LEVELS OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE MARKERS IN PATIENTS WITH PULMONARY HYPERTENSION AND COPD

Introduction. The prevalence of COPD worldwide is about 7.6 %, and it is one of the main causes of morbidity and mortality in today society. Today, much information has been obtained about the pathogenetic mechanisms of COPD development. However, more and more studies have recently shown that COPD patients have an increase in proinflammatory mediators that contribute to the development of systemic subclinical inflammation; this is due to the involvement of inflammatory cells from the bloodstream in the process, and the development of a systemic inflammatory response. An urgent medical and social problem of our time is the development of pulmonary hypertension in patients with COPD. The processes of inflammation and remodeling of the vascular wall are inseparable; they complement each other, leading to the formation of a clinical picture of pulmonary hypertension.

The aim of the study. To determine the levels of markers of systemic inflammatory response among patients with pulmonary hypertension on the background of COPD.

Materials and methods. The results of the study are based on data from a comprehensive survey of 170 patients aged 40 to 65 years with COPD, 123 of which had pulmonary hypertension and 47 ones had no PH.

Obtained results. The level of hs-CRP in the group of PH patients with COPD was 10.46 [6.24; 15.30] mg/l and was significantly higher, both against the value of 7.30 [6.22; 9.18] mg/l in the group of COPD patients without PH ($p < 0.05$), and in comparison with the group of healthy individuals, where this indicator was 1.08 [0.96; 1.41] mg/l, ($p < 0.05$). The increase in IL-6 levels was significantly higher by 57% in the group of PH patients with COPD compared to the value of 5.67 [4.44; 6.98] PG/ml, ($p < 0.05$) in the group of COPD without PH and amounted to 8.90 [7.76; 9.93] PG/ml, and a 7.4-fold increase in the value of 1.20 [0.95; 1.57] PG/ml in the group of healthy individuals, ($p < 0.05$). The median level of IL-10 was significantly higher in the group of healthy individuals by 11.2 % and 10 % compared to the groups of patients with PH on the background of COPD and COPD without PH, respectively, and was 5.35 [4.97; 6.86] PG/ml, ($p < 0.05$). In the groups of patients with PH on the background of COPD and

COPD without PH, there was a significant increase in this indicator by 8.8 and 6 times compared to the level of 0.21 [0.20; 0.25] in the group of healthy individuals, ($p < 0.05$). Comparing subgroups of patients depending on the type of COPD exacerbation, the level of hs-CRP, IL-6 and the ratio of IL-6/IL-10 levels were significantly higher in the subgroup with infectious type of exacerbation compared to the subgroup of non-infectious type of COPD exacerbation, ($p < 0.05$).

Key words: markers of systemic inflammatory response, pulmonary hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, mean pulmonary artery pressure.

Corresponding author: sidzenek@gmail.com

Резюме

І. М. Фуштей,
К. Л. Ніколаєва,
Є. В. Сідь,

Державний заклад «Запорізька
медична академія післядипломної
освіти Міністерства охорони
здоров'я України»

РІВНІ МАРКЕРІВ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ У ПАЦІЄНТІВ З ЛЕГЕНЕВОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ НА ФОНІ ХОЗЛ

Вступ. Поширеність ХОЗЛ у всьому світі становить близько 7,6 %, і є однією з головних причин захворюваності та смертності в сучасному суспільстві. На теперішній день отримано багато відомостей про патогенетичні механізми розвитку ХОЗЛ. Однак останнім часом з'являється все більше робіт, в яких встановлено, що у хворих на ХОЗЛ спостерігається зростання прозапальних медіаторів. Актуальною медико-соціальною проблемою сучасності є розвиток легеневої гіпертензії у пацієнтів які мають ХОЗЛ. Процеси запалення і ремоделювання судинної стінки нероздільні, вони доповнюють один одного, приводячи до формування клінічної картини легеневої гіпертензії, що і визначило мету даного дослідження

Мета дослідження: визначити рівні маркерів системної запальної відповіді у пацієнтів з легеневою гіпертензією на фоні ХОЗЛ.

Матеріали і методи. Результати дослідження ґрунтуються на даних комплексного обстеження 170 хворих у віці від 40 до 65 років з ХОЗЛ, з яких 123 мали легеневу гіпертензію та 47 осіб були без неї.

Отримані результати. Рівень ВЧ С-РБ в групі хворих ЛГ на фоні ХОЗЛ був достовірно вище, як проти значення 7,30 [6,22; 9,18] мг/л в групі хворих ХОЗЛ без ЛГ ($p < 0,05$), так і в порівнянні з групою здорових осіб, де цей показник був 1,08 [0,96; 1,41] мг/л, ($p < 0,05$). Підвищення рівня ІЛ-6 було в групі хворих ЛГ на фоні ХОЗЛ достовірно вище на 57 % у порівнянні зі значенням 5,67 [4,44; 6,98] пг/мл, ($p < 0,05$) у групі ХОЗЛ без ЛГ і склав 8,90 [7,76; 9,93] пг/мл, та перевищувало в 7,4 рази значення 1,20 [0,95; 1,57] пг/мл у групі здорових осіб, ($p < 0,05$). Медіана рівня ІЛ-10 була достовірно вищою в групі здорових осіб на 11,2 % та 10 % у порівнянні з групами хворих ЛГ на фоні ХОЗЛ та ХОЗЛ без ЛГ відповідно і склала 5,35 [4,97; 6,86] пг/мл, ($p < 0,05$). У групах хворих з ЛГ на фоні ХОЗЛ та ХОЗЛ без ЛГ відзначалося достовірне збільшення співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 в 8,8 та 6 рази проти рівня 0,21 [0,20; 0,25] у групі здорових осіб, ($p < 0,05$). Порівнюючи підгрупи хворих в залежності від варіанту загострення ХОЗЛ рівень ВЧ С-РБ, ІЛ-6 та співвідношення рівнів ІЛ-6/ІЛ-10 були

достовірно вищим в підгрупі з інфекційним типом загострення порівняно з підгрупою неінфекційного типу загострення ХОЗЛ, ($p < 0,05$).

Ключові слова: маркери системної запальної відповіді, легенева гіпертензія, хронічне обструктивне захворювання легенів, середній тиск в легеневій артерії.

Автор, відповідальний за листування: sidzenek@gmail.com

Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) significantly affects the quality of life, greatly limiting the physical capabilities of sufferers. The prevalence of COPD worldwide is about 7.6 %, and it is one of the main causes of morbidity and mortality in today society. According to experts of GOLD, the mortality rate due to COPD by 2030 will move to the third place among all causes of death [1, 2].

Today, much information has been obtained about the pathogenetic mechanisms of COPD development. However, more and more studies have recently shown that COPD patients have an increase in proinflammatory mediators that contribute to the development of systemic subclinical inflammation, this is due to the involvement of inflammatory cells from the bloodstream in the process, and the development of a systemic inflammatory response. An imbalance in the cytokine profile system is of great importance in the development of pathological changes in the respiratory system [3].

An urgent medical and social problem of our time is the development of pulmonary hypertension (PH) in patients with COPD. In Ukraine, there are no data on the prevalence and mortality from PH and its various forms, which is due to the lack of a single training and consultation center and registry of these patients [4].

The processes of inflammation and remodeling of the vascular wall are inseparable, they complement each other, leading to the formation of a clinical picture of PH. Researchers are asking what is the role of inflammatory mechanisms in the development of PH, and if it is possible to use laboratory markers of inflammation as diagnostic criteria for determining PH in COPD? Determination of systemic inflammatory response biomarkers can be a useful way to identify patients with PH, which determined the purpose of this study [5, 6].

The aim of the study. To determine the levels of markers of systemic inflammatory response among patients with pulmonary hypertension on the background of COPD.

Materials and methods. The results of the study are based on data from a comprehensive survey of 170 patients aged 40 to 65 years with COPD, 123 of which had pulmonary hypertension and 47 ones had no PH. In the period of 2015-2018, we conducted a survey of patients who were on inpatient treatment in the pulmonology Department of the municipal institution "Zaporizhzhia Regional Clinical Hospital" of the Zaporizhzhia Regional Council. Almost healthy 31 people were examined on an outpatient basis.

After signing the "Voluntary informed consent of the patient to participate in the study", the subjects underwent General clinical, instrumental and laboratory examinations in order to verify the diagnosis and determine concomitant pathology. Research methods were chosen according to orders the Ministry of health of Ukraine No. 555 dated 27 June, 2013 and No. 614 dated 21 June, 2016, taking into account the recommendations of GOLD (2016).

The criteria for inclusion in the study were: male and female patients aged 40-65; known duration of COPD more than 1 year; informed consent of the patient to participate in the study.

Exclusion criteria from the study were: clinically significant comorbid pathology; the presence of decompensated diabetes, the presence of myocardial infarction in anamnesis, chronic heart failure of IIB–III stage; cancer; presence of contraindications to the administration of drugs and their components; drug addiction, alcohol addiction, mental illness; refusal of a patient to participate in the study.

All patients underwent General clinical, instrumental and laboratory examinations according to the algorithm of this study. The diagnosis of COPD was verified in accordance with order No. 555 of the Ministry of health of Ukraine dated 27 July, 2013, taking into account the

recommendations of GOLD (Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, updated 2016). Pulmonary hypertension was determined on the basis of order No. 614 of the Ministry of health of Ukraine dated 21 June, 2016. Patients were divided into groups after determining their compliance with the criteria for inclusion/exclusion of the study, depending on the presence of pulmonary hypertension:

- the first group included 123 patients with PH and COPD (median age was 59.0 [51.0; 65.0] years);
- the second group consists of 47 patients with COPD without PH (median age was 58.0 [50.0; 65.0] years);
- the third group consisted of 31 practically healthy individuals (the median age was 56.0 [54.0; 58.0] years).

Characteristics of patients who are under the study. In the group of patients with PH on the background of COPD, 24 (19 %) patients had stage II of the disease and 99 (80.5 %) had stage III; in the group of patients with COPD without PH, there were 11 (23.4 %) people with stage II and 36 (76.6 %) had stage III. Groups of patients were comparable in COPD stage ($p > 0.05$).

In the PH group with COPD, the median mean pressure in the artery pulmonary (MPAP) was 31.00 [29.00; 42.00] mmHg. There were 84 (68.3 %) patients with the first degree of PH and 39 (31.7 %) ones with the II degree of PH. Infectious exacerbation was detected in 70 (56.9 %) of 123 patients.

Determination of high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10) was performed in blood plasma by the ELISA method using standard kits: "hs-CRP-

ELISA-best" "IL-6-ELISA-best" "IL-10-ELISA-best" according to the attached instructions. The optical density was estimated using spectrophotometry at a wavelength of $\lambda = 450$ nm. The extent value was determined using a semi-automatic tablet analyzer "SUNRISE TS" (Austria). The content of hs-CRP in blood plasma was expressed in mg/l, interleukin-6 (interleukin-10) was determined in PG/ml.

Statistical processing of the results obtained.

We determined the distribution of data using the Shapiro – Wilk criterion, then used the method of descriptive statistics with the calculation of the median and interquartile range Me [25; 75], indicated the volume of the analyzed group (n). Comparison of two groups with a parametric distribution was performed using the Student's test (t-test). When comparing more than two independent variables, ANOVA analysis was used, followed by post-hoc analysis. When the distribution was different from the normal one, we analyzed it using nonparametric tests: when comparing two independent samples, we used the Mann - Whitney method (U-test), and in the case of more than two, we used the Kruskal-Wallis method. For the level of statistical significance (p), it is recommended for biomedical research below 0.05.

The relationships between quantitative indicators were determined using correlation analysis with the calculation of the correlation coefficient, strength and direction of the links. The Pearson method (r) was used for parametric data distribution, and the Spearman method (R) was used for nonparametric data distribution.

Obtained results. We evaluated the levels of markers of systemic inflammatory response in the examined individuals. The results are presented in Table 1.

Table 1 – The levels of markers of inflammation in the examined individuals (Me [25; 75], n = 201)

Variable	Patients with PH and COPD (n = 123)	Patients with COPD without PH (n = 47)	Healthy individuals (n = 31)
hs-CRP, mg/l	10,46 [6,24; 15,30]	7,30 [6,22; 9,18]	1,08 [0,96; 1,41]
P-value	$p_{1-2} = 0,02$	$p_{2-3} < 0,001$	$p_{1-3} = < 0,001$
IL-6, PG/ml	8,90 [7,76; 9,93]	5,67 [4,44; 6,98]	1,20 [0,95; 1,57]
P-value	$p_{1-2} = < 0,001$	$p_{1-2} = < 0,001$	$p_{1-3} = < 0,001$
IL-10, PG/ml	4,81 [4,29; 5,21]	4,87 [4,43; 5,28]	5,35 [4,97; 6,86]
P-value	$p_{1-2} = 1,0$	$p_{1-2} = < 0,01$	$p_{1-3} = < 0,001$
IL-6/IL-10	1,84 [1,62; 2,07]	1,26 [0,95; 1,41]	0,21 [0,20; 0,25]
P-value	$p_{1-2} = < 0,001$	$p_{2-3} < 0,001$	$p_{1-3} = < 0,001$

The level of hs-CRP in the group of PH patients with COPD was 10.46 [6.24; 15.30] mg/l and was significantly higher, both against the value of 7.30 [6.22; 9.18] mg/l in the group of COPD patients without PH ($p < 0.05$), and in comparison with the group of healthy individuals, where this indicator was 1.08 [0.96; 1.41] mg/l, ($p < 0.05$). Significantly, the level of hs-CRP in the PH group with COPD was higher by 43.3 % compared to the group of patients with COPD without PH and 9.7 times higher than the median of this indicator in the group of healthy individuals ($p < 0.05$).

The increase in IL-6 levels was significantly higher by 57% in the group of PH patients with COPD compared to the value of 5.67 [4.44; 6.98] PG/ml, ($p < 0.05$) in the group of COPD without PH and amounted to 8.90 [7.76; 9.93] PG/ml, and a 7.4-fold increase in the value of 1.20 [0.95; 1.57] PG/ml in the group of healthy individuals, ($p < 0.05$). The level of IL-6 was significantly higher in the COPD group without PH of 5.67 [4.44; 6.98] PG/ml versus a value of 1.20 [0.95; 1.57] PG/ml in healthy individuals, ($p < 0.05$).

The median level of IL-10 was significantly higher in the group of healthy individuals by 11.2 % and 10 % compared to the groups of patients with PH on the background of COPD and COPD without PH, respectively, and was 5.35 [4.97; 6.86] PG/ml, ($p < 0.05$). There were no significant differences between the groups of patients with PH on the background of COPD and COPD without PH ($p > 0.05$).

The ratio of IL-6/IL-10 among PH patients with COPD was 1.84 [1.62; 2.07] and significantly exceeded by 46 % the median of this indicator in the group of COPD without PH, where this indicator was 1.26 [0.95; 1.41], ($p < 0.05$). In the groups of patients with PH on the background of COPD and COPD without PH, there was a significant increase in this indicator by 8.8 and 6 times compared to the level of 0.21 [0.20; 0.25] in the group of healthy individuals, ($p < 0.05$).

The levels of markers of inflammation in patients with PH were determined depending on the exacerbation of COPD. The results are presented in Table 2.

Table 2 – The levels of markers of inflammation in patients with PH depending on the type of COPD exacerbation (Me [25; 75], n = 123)

Variable	The type of COPD exacerbation	
	Non-infectious type (n = 53)	Infectious type (n = 70)
hs-CRP, mg/l	6,14 [4,94; 11,19]	13,24 [9,47; 17,13]
P-value	$p < 0,001$	
IL-6, PG/ml	7,78 [6,48; 9,05]	9,28 [8,56; 10,27]
P-value	$p < 0,001$	
IL-10, PG/ml	4,90 [4,38; 5,66]	4,77 [4,26; 5,07]
P-value	$p = 0,02$	
IL-6/IL-10	1,61 [1,46; 1,74]	1,97 [1,84; 2,18]
P-value	$p < 0,001$	

Comparing subgroups of patients depending on the type of COPD exacerbation, the level of hs-CRP was significantly higher in the subgroup with infectious type of exacerbation by 2 times compared to the subgroup of non-infectious type of COPD exacerbation and amounted to 13.24 [9.47; 17.13] mg/l versus 6.14 [4.94; 11.19] mg/l, respectively, ($p < 0.05$). The level of IL-6 was 9.28 [8.56; 10.27] PG/ml in the subgroup with infectious type of COPD exacerbation and was significantly higher by 19.3 % compared to the subgroup of non-infectious type of COPD exacerbation, where this indicator was 7.78 [6.48; 9.05] PG/ml, ($p < 0.05$).

The median IL-10 index of the subgroup of non-infectious type of COPD exacerbation was 4.90 [4.38; 5.66] PG/ml and greatly exceeded this indicator in the subgroup with infectious type of COPD exacerbation, where the level was 4.77 [4.26; 5.07] PG/ml, ($p < 0.05$). The ratio of IL-6/IL-10 levels was significantly higher in the subgroup with infectious type of COPD exacerbation - 1.97 [1.84; 2.18] compared with the subgroup of non - infectious type of COPD exacerbation-1.61 [1.46; 1.74] by 22.4 %, ($p < 0.05$). Then the correlation analysis is performed. Reliable relationships were determined between the following indicators: MPAP and hs-CRP ($R =$

+0.64, $p = 0.001$); MPAP and IL-6 ($R = +0.67$, $p = 0.001$); MPAP and IL-6/IL-10 ($R = +0.42$, $p = 0.001$).

Discussion Systemic inflammatory response syndrome is a typical pathological process characterized by total inflammatory reactivity of endotheliocytes, plasma and cellular factors of blood, connective tissue, and in the final stages – microcirculatory disorders in vital organs and tissues. In addition, it is manifested by an increase in the concentration of circulating cytokines and the activation of numerous inflammatory cells that synthesize their own mediators [7].

Our data correlate with the results of other studies, which indicate that the average concentration of CRP in COPD patients is increased, especially in smokers. In their study, P. Joppa et al. it was determined that the level of CRP in patients with COPD was significantly higher when combined with pulmonary hypertension [8, 9].

Systemic inflammation is now recognized as a component of COPD. The results of this study indicate the role of inflammation, or rather IL-6, in the pathogenesis of PH in COPD patients. In patients with COPD, IL-6 levels were correlated with MPAP. Our data are consistent with the data

obtained by A. Chaouat et al., which determined that circulating levels of the proinflammatory cytokine IL-6 were higher in COPD patients than in the control group [10].

The formation of subclinical persistent inflammation occurs not only locally, in the bronchopulmonary system, but also leads to the development of systemic effects, due to a violation of the balance of cytokines in the blood. A number of studies have found that interleukin-6 negatively affects the number and function of endothelial cells that are mobilized from the bone marrow and participate in vasculogenesis. According to a number of researchers dealing with this problem, the increased content of such proinflammatory cytokines contributes to the development of endothelial dysfunction [11, 12].

Thus, the immune system reacts to the exacerbation of COPD and participates in the development of comorbid pathology. Changes in the cytokine profile make a very large contribution to the development of pathological changes in the bronchopulmonary system. However, the mechanisms of developing an imbalance of these reactions, as well as their significance in the process of remodeling the cardiovascular system, remain poorly understood.

Conclusions

1. In patients with COPD, the level of markers of systemic inflammatory response increases, which is characterized by an increase in the concentration of hs-CRP, IL-6 and a decrease in the level of anti-inflammatory interleukin-10 in blood plasma.

2. When pulmonary hypertension occurs in patients with COPD, there is a further increase in the level of interleukin-6 and hs-CRP in the blood plasma.

Prospects for future research

Systemic inflammatory response is strongly prevalent among patients with COPD, vascular dysfunction impairs gas exchange, and when combined with PH, may be a major factor in the survival of these patients. Already in the early stages of COPD, the systemic inflammatory response contributes to the pathogenesis of PH, and this opens up a potentially new approach to the treatment of these patients, which requires further research.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Відомості про авторів/Information about the authors

Фуштей І. М., д. мед. н., професор, кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Ніколаєва К.Л., аспірант кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

Сідь Є. В., канд. мед. наук, доцент кафедри медицини невідкладних станів, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

References (список літератури)

1. Dury R. COPD and emotional distress: not always noticed and therefore untreated. *British journal of community nursing*. 2016; 21(3): 138-141. DOI: 10.12968/bjcn.2016.21.3.138
2. Rodriguez-Roisin R, Rabe KF, Vestbo J, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 20th anniversary: a brief history of time. *European Respiratory Journal*. 2017; 50: 1-6. DOI: 10.1183/13993003.00671-2017
3. Panahi Y, Jadidi-Niaragh F, Azimzadeh Jamalkandi S, et al. Immunology of chronic obstructive pulmonary disease and sulfur mustard induced airway injuries: implications for immunotherapeutic interventions. *Current pharmaceutical design*. 2016; 22(20): 2975-2996.
4. Sirenko YuM, Zhyvylo IO, Radchenko HD. Stvorennia zahalnoderzhavnoho reiestru khvorykh iz lehenevoi hipertenzii - vymoha suchasnosti?. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*. 2016; 1: 41-46.
5. Rabinovitch M, Guignabert C, Humbert M, Nicolls MR. Inflammation and immunity in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Circulation research*. 2014; 115(1): 165-175. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.113.301141
6. Hu J, Xu Q, McTiernan C, et al. Novel targets of drug treatment for pulmonary hypertension. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2015; 15(4): 225-234. DOI:10.1007/s40256-015-0125-4
7. Morello Gearhart A, Cavallazzi R, Peyrani P, et al. Lung Cytokines and Systemic Inflammation in Patients with COPD. *The University of Louisville Journal of Respiratory Infections*. 2017; 1(4): 1-4. DOI:10.18297/jri/vol1/iss4/4
8. Ardestani ME, Zaerin O. Role of serum interleukin 6, albumin and C-reactive protein in COPD patients. *Tanaffos*. 2015; 14(2): 134.
9. Joppa P, Petrasova D, Stancak B, et al. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Chest*. 2006; 130(2): 326-333. DOI: 10.1378/chest.130.2.326
10. Chaouat, A., Savale, L., Chouaid, C., et al. Role for interleukin-6 in COPD-related pulmonary hypertension. *Chest*. 2009; 136(3): 678-687. DOI:10.1378/chest.08-2420
11. Sinden NJ, Stockley RA. Systemic inflammation and comorbidity in COPD: a result of 'overspill' of inflammatory mediators from the lungs? Review of the evidence. *Thorax*. 2010; 65(10): 930-936. DOI:10.1136/thx.2009.130260
12. MacNee W. Systemic inflammatory biomarkers and co-morbidities of chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of medicine*. 2013; 45(3): 291-300. DOI:10.3109/07853890.2012.732703

(received 20.02.2020, published online 29.03.2020)

(одержано 20.02.2020, опубліковано 29.03.2020)

Abstract

O. Ye. Sichkoriz,

*Danylo Halytsky Lviv National
Medical University, 69 Pekarska
str., 79010 Lviv*

**ASSESSMENT OF THE OPINION OF INTERNS ON PROBLEMS
AND PROSPECTS OF PROFESSIONAL ACTIVITIES IN
THE FRAMEWORK OF THE HEALTH CARE SYSTEM
REFORM**

An integral part of the reform of the health care system of Ukraine is the change in medical education, which particularly implies a qualitative change in postgraduate education.

The aim of the study is to form recommendations for improving the system of postgraduate medical education in the context of general health care reform.

The study is aimed at examining aspects of the activities of interns who have completed their internship training. The main method of collecting socio-psychological information was the survey method in the form of standardized (formalized) interviews. 399 individuals took part in the survey.

According to the results of the research, it is found that in general physicians who have completed internship training face such problems of personal character and life goals as a certain living and psychological instability, desire for professional growth, awareness of their strengths and weaknesses in professional skills. The results of the survey indicate that, according to interns, health care facilities only slightly meet the modern requirements. It concerns both the material and technical base and the organization of work of a medical establishment.

The analysis of the responses also indicates that the administration of a health care institution does not take into account the specifics of working with young specialists, their insufficient involvement in the treatment of patients in the medical establishment: interviewing patients, physical examination of patients, appointment of diagnostic methods, involvement in decision making, primary examination of patients, clinical examination of patients in hospitals.

It should be noted that the staff of medical establishments are characterized by a sufficiently high degree of goodwill. The vast majority of respondents indicated a low level of conflict in health care institutions.

Of particular note is the general tendency to reduce the prestige of the medical profession in the Ukrainian society. This indicates the need to develop measures aimed at forming a positive public opinion on the importance and usefulness of the profession of a physician in society.

Key words: postgraduate education, interns, health care system reform.

Corresponding author: sichkorizoye@gmail.com

Резюме**О. Є. Січкоріз,***Львівський національний
медичний університет імені
Данила Галицького МОЗ України,
вул. Пекарська, 69, м. Львів,
Україна, 79010***ВИВЧЕННЯ ДУМКИ ЛІКАРІВ-ІНТЕРНІВ ЩОДО ПРОБЛЕМ
ТА ПЕРСПЕКТИВ ПРОФЕСІЙНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ В РАМКАХ
РЕФОРМУВАННЯ СИСТЕМИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я**

Невід'ємною складовою реформування системи охорони здоров'я України є зміни у медичній освіті, яка, зокрема, передбачає і якісну зміну післядипломної освіти.

Метою дослідження є формування рекомендацій щодо покращення системи післядипломної медичної освіти в умовах загальної реформи системи охорони здоров'я.

Дослідження спрямоване на вивчення аспектів діяльності лікарів-інтернів, які закінчили навчання в інтернатурі. Як основний інструмент збору соціально-психологічної інформації використано метод опитування у вигляді стандартизованого (формалізованого) інтерв'ю. В опитуванні взяло участь 399 осіб.

За результатами проведеного дослідження встановлено, що в цілому для лікарів, які закінчили навчання в інтернатурі характерні такі проблеми особистісного характеру та життєві цілі як певна життєва і психологічна нестабільність, бажання професійного зростання, усвідомлення своїх сильних і слабких професійних якостей.

Результати опитування вказують, що, на думку лікарів-інтернів, заклади охорони здоров'я лише у незначній мірі відповідають вимогам сьогодення. Це стосується як матеріально-технічної бази, так і організації роботи лікувального закладу.

Аналіз відповідей також вказує на неврахування адміністрацією закладу охорони здоров'я специфіки роботи з молодими спеціалістами, недостатнє їхнє залучення до лікування пацієнтів медичного закладу: опитування хворих, фізикального обстеження пацієнтів, призначення методів діагностики, залучення до прийняття рішень, первинного огляду хворих, клінічних обходів в лікарні.

Слід констатувати, що колективи медичних установ характеризуються достатньо високим ступенем доброзичливості. Переважна більшість респондентів вказали на достатньо низький рівень конфліктності медичних установ.

Особливо слід відзначити загальну тенденцію до зниження рівня престижності професії медика в українському соціумі. Це вказує на необхідність розробки заходів, спрямованих на формування позитивної громадської думки щодо важливості та корисності професії медика у суспільстві.

Ключові слова: післядипломна освіта, лікарі-інтерни, реформа системи охорони здоров'я.

Автор, відповідальний за листування: sichkorizoye@gmail.com**Вступ**

Інтернатура, як обов'язкова форма післядипломної підготовки випускників медичних і фармацевтичних закладів вищої освіти, забезпечує підвищення рівня практичної підготовки випускників та їх професійну

готовність до самостійної лікарської (провізорської) діяльності [1, 2].

Невід'ємною складовою реформування системи охорони здоров'я України є зміни у медичній освіті. Результатом такого комплексного підходу держави є впровадження

Стратегії розвитку медичної освіти, одним із постулатів якої є якісна зміна післядипломної освіти [3].

Впровадження таких системних змін дозволить підвищити конкурентоспроможність вищої медичної освіти в Україні, вивести її на якісно новий рівень і як результат – підвищити якість надання медичних послуг [4, 5, 6, 7].

Метою дослідження є формування рекомендацій щодо покращення системи післядипломної медичної освіти в умовах загальної реформи системи охорони здоров'я.

Матеріали і методи дослідження. З метою реалізації мети дослідження нами використано як основний інструмент збору соціально-психологічної інформації метод опитування у вигляді стандартизованого (формалізованого) інтерв'ю.

Цільова аудиторія: лікарі-інтерни, які закінчили навчання в інтернатурі Національної медичної академії післядипломної медичної освіти імені П. Л. Шупика та факультетів післядипломної медичної освіти областей

центральної України. В опитуванні взяло участь 399 осіб. Розподіл за статтю склав: 30,00 % – чоловіки, 70,00 % – жінки. Вікова характеристика респондентів – 23–29 років. Серед категорій респондентів 29,70 % скеровано для подальшої роботи у село (селище); 35,64 % в районний центр, містечко; 9,90 % – в місто обласного підпорядкування, 22,77 % в обласний центр (1,98 % опитаних не дали відповіді на питання).

Результати досліджень та їх обговорення.

Емоційний стан особистості суттєво впливає на загальну суб'єктивну задоволеність від процесу діяльності та спрямування особистості в цілому. Аналіз настроїв лікарів-інтернів, які закінчили навчання, засвідчує, що для половини опитаних характерні настрої оптимізму – 56,44 %, спокій (46,75 %) (рис.1). Однак, є частина респондентів, а це 25,97 % відчують занепокоєння та тривогу, 9,09 % притаманно почуття гніву та обурення, а 8,44 % переживають страх та відчай. Насторожує той факт, що майже кожен четвертий лікар-інтерн з опитаних нами відчуває байдужість – 25,97 %.

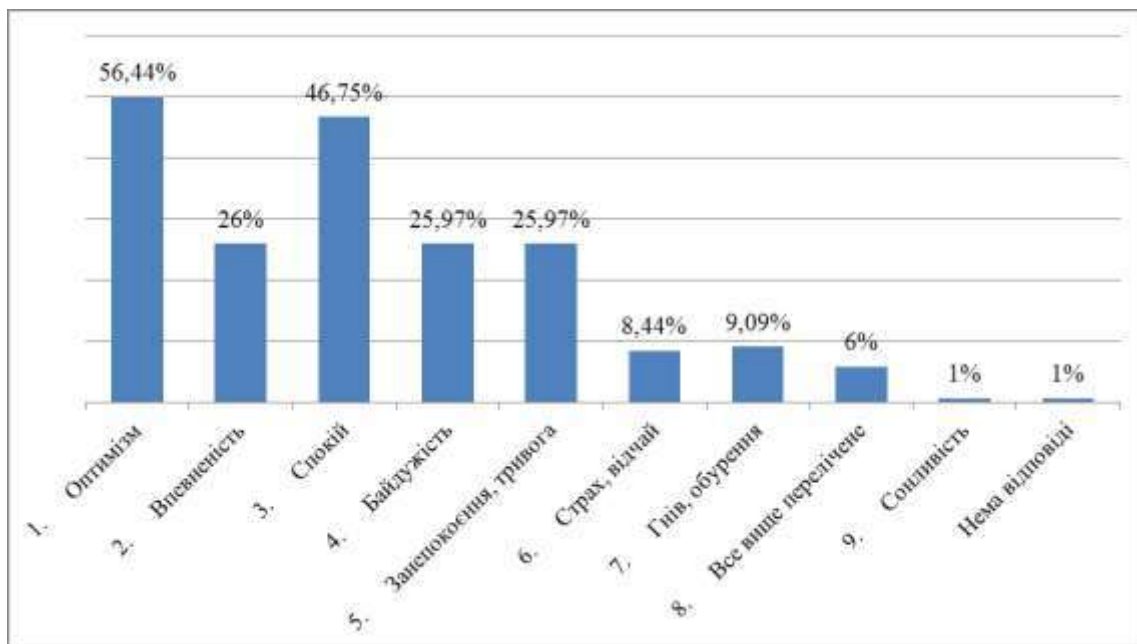


Рисунок 1 – Розподіл відповідей щодо настроїв, які найбільш характерні для лікарів-інтернів, які закінчили навчання (кількість відповідей не обмежувалась)

Важливим є виокремлення особистісних чинників, які викликають особливе занепокоєння, і можуть впливати на ставлення до роботи (рис. 2).

Подібно, як і у лікарів, які закінчили інтернатуру у Львівському національному університеті імені Данила Галицького, підвищену особистісну тривожність викликають

як суспільно-економічні чинники, так і чинники, які прямо або опосередковано пов'язані з професійною діяльністю, та особистісні проблеми. Лідерами так само є: брак фінансових ресурсів – 46,74 %, невпевненість у власних силах – 33,12 %, родинні проблеми – 31,17 %, недостатній рівень власної кваліфікації – 27,92 %, відсутність перспектив і власне

самопочуття – по 24,03 %, непорозуміння з колегами – 24,75 %, екстремальні, стресові умови діяльності – 29,81 %. Отже, частина лікарів-інтернів після навчання усвідомлює власні професійні недоліки і майже кожен п'ятий не готовий активно діяти в незвичних екстремально-стресових умовах. Це ще раз підтверджує важливість в умовах реформування медичної галузі більш чітко визначити кваліфікаційні показники до діяльності лікарів-

інтернів, які закінчили навчання та на їхній основі переглянути вимоги до медичних закладів, де відбувається проходження інтернатури. Також важливо розробити спеціальні курси (психологічні тренінги) з метою підготовки лікаря до роботи в екстремальних умовах та вироблення особистої стресостійкості, прагнення до особистісного росту та включити до навчальних планів лікарів-інтернів.

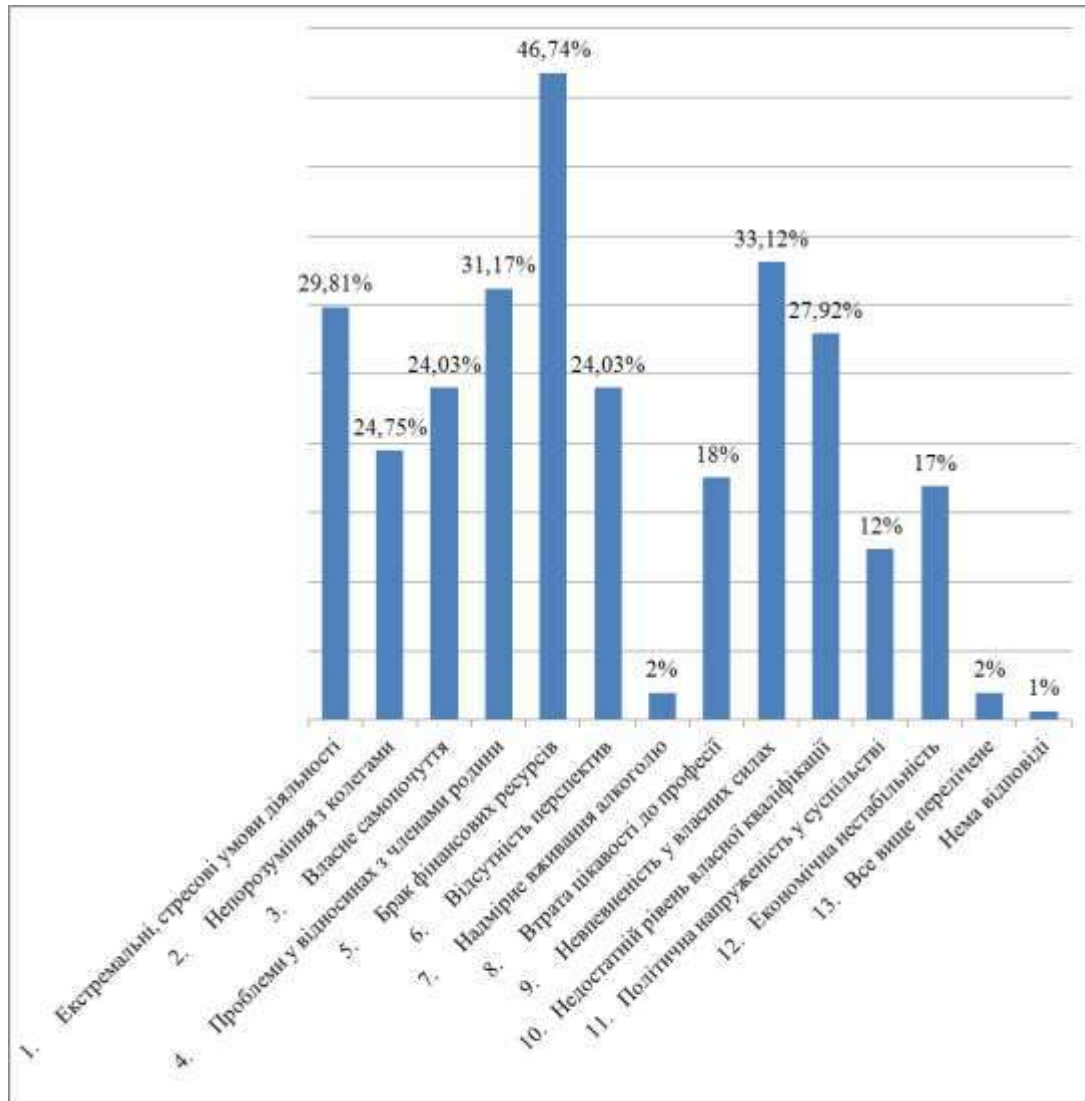


Рисунок 2 – Розподіл відповідей щодо проблем особистісного характеру, які викликають особливе занепокоєння у лікарів-інтернів (кількість відповідей не обмежувалась)

Життєві цілі лікарів, які закінчили інтернатуру у центральних областях України подібні до життєвих цілей лікарів-інтернів Львівщини. Майже половина (47,40 %) на першому місці поставили професійне зростання. Важливим елементом професійного зростання є сімейна облаштованість – 41,56 % та міцне здоров'я – 29,22 %. Останні дві позиції можемо

вважати необхідною умовою формування професійних якостей. Серед іншого їх приваблює заробити багато грошей і бути матеріально незалежним – 22,73 % і жити в злагоді зі своїм сумлінням – 14,29 % (на пропонуване питання кількість відповідей не обмежувалась).

Що стосується мотивів вибору респондентами професії, то переважають альтруїстичні мотиви та прагнення до самореалізації.

Серед них можна виділити: стати корисним іншим – 28,57 % опитаних, покликання – 20,78 %, можливість реалізувати свої здібності – 22,08 %. Такий мотив, як престижність професії у суспільстві є в числі аутсайдерів – на це вказало тільки 3,90 % лікарів-інтернів. Отже, в контексті реформування медичної галузі доцільно передбачити ряд заходів, метою яких повинна бути популяризація медичних професій у суспільстві.

Альтруїстичні мотиви діяльності підтверджуються відповідями на питання щодо привабливості професії медика: найбільш важливим і привабливим є отримання результату праці з хворими – 36,36 % та сам безпосередній процес лікування – 50,00 %.

Деяко більше половини, а це 55,84 % респондентів, почувають себе на робочому місці спокійно і радісно. Майже кожний п'ятий

стурбований (22,73 %) та відчуває страх 2,60 %. Це швидше свідчить про особисті характерологічні особливості респондентів, оскільки медичні установи, де вони працюють такі самі як інші, як вказали 57,79 % або навіть кращі за інші – 28,57 %.

Більшість лікарів, які закінчили навчання, в основному задоволені або дуже задоволені своєю роботою. Позитивно відповіло 68,19 % опитаних. Натомість 31,17 % не задоволені або не зовсім задоволені роботою.

Аналіз результатів дослідження показує, що респонденти повністю або в основному задоволені: характером роботи – 84,10 %, умовами праці – 60,22 %, організацією праці – 66,45 %, своєю спеціальністю – 86,84 %, робочим місцем – 65,56 %, інформацією у галузі – 76,16 %, залученням до процесу прийняття відповідальних рішень – 77,48 %, режимом праці – 80,26 %, перспективами професійного зростання – 69,73 %. 43,71 % респондентів задовольняє існуюча система оплати праці (рис. 3).

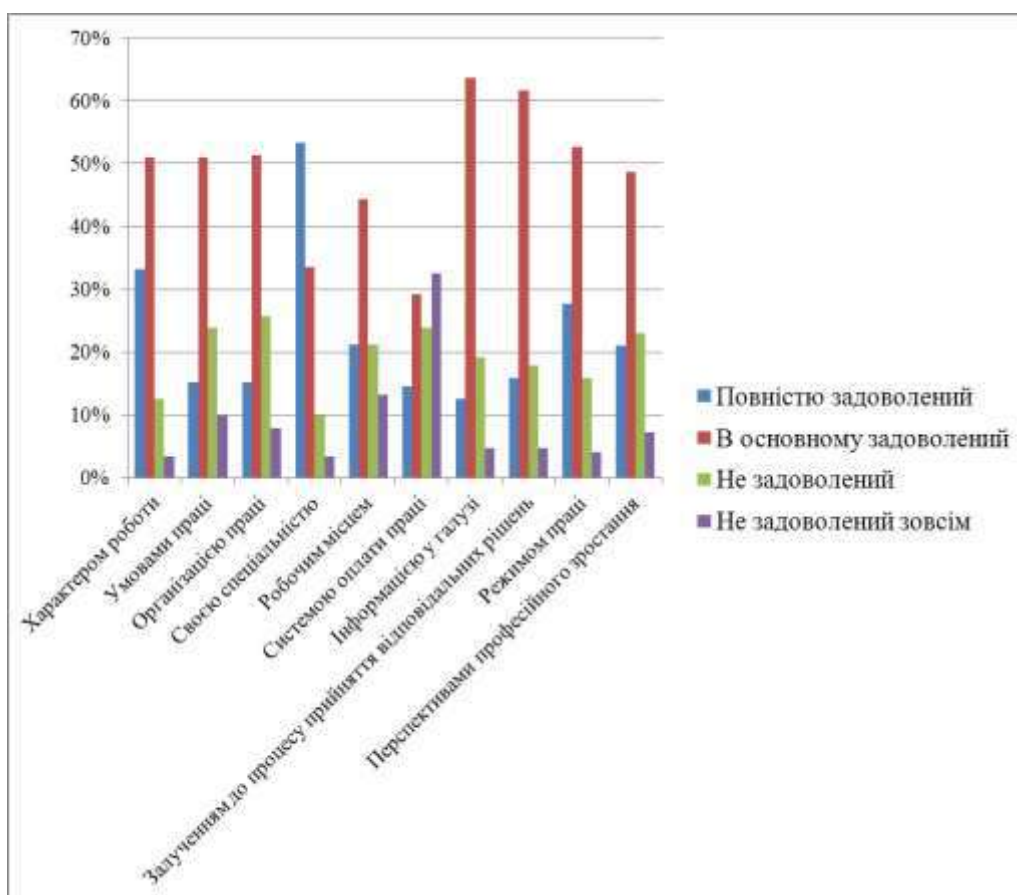


Рисунок 3 – Оцінка ступеня задоволеності роботою

Слід констатувати, що колективи медичних установ м. Києва, Київщини та інших областей центральної України так само характеризуються достатньо високим ступенем доброзичливості. На думку лікарів-інтернів, а це 77,92 %, працівники медичних установ налаштовані дружньо або в основному дружньо по відношенню один до одного.

Переважає більшість респондентів вказало на достатньо низький рівень конфліктності медичних установ. Так, 88,74 % не мали серйозних конфліктів з вищим керівництвом, 84,67 % з безпосереднім керівництвом, 84,21 % з колегами по роботі. Однак, до 20 % лікарів, які закінчили навчання зазначили, що у них траплялись конфлікти з керівництвом та

колегами по роботі, хоча й рідко. Це може бути обумовлене як людським фактором – індивідуальними відмінностями, так і поки що недостатнім рівнем професіоналізму, необізнаністю з особливостями діяльності медичного закладу і, як наслідок, наявністю помилок у лікарській практиці.

Проведене опитування дало змогу виявити, наскільки теперішній стан закладів охорони здоров'я відповідає сучасним вимогам сьогодення (рис. 4). Серед опитаних тільки 43,71 % цілком влаштовує матеріально-технічна база закладу. Мало влаштовує 24,50 % респондентів, а скоріше не влаштовує і зовсім не влаштовує відповідно 24,50 % і 7,28 %.

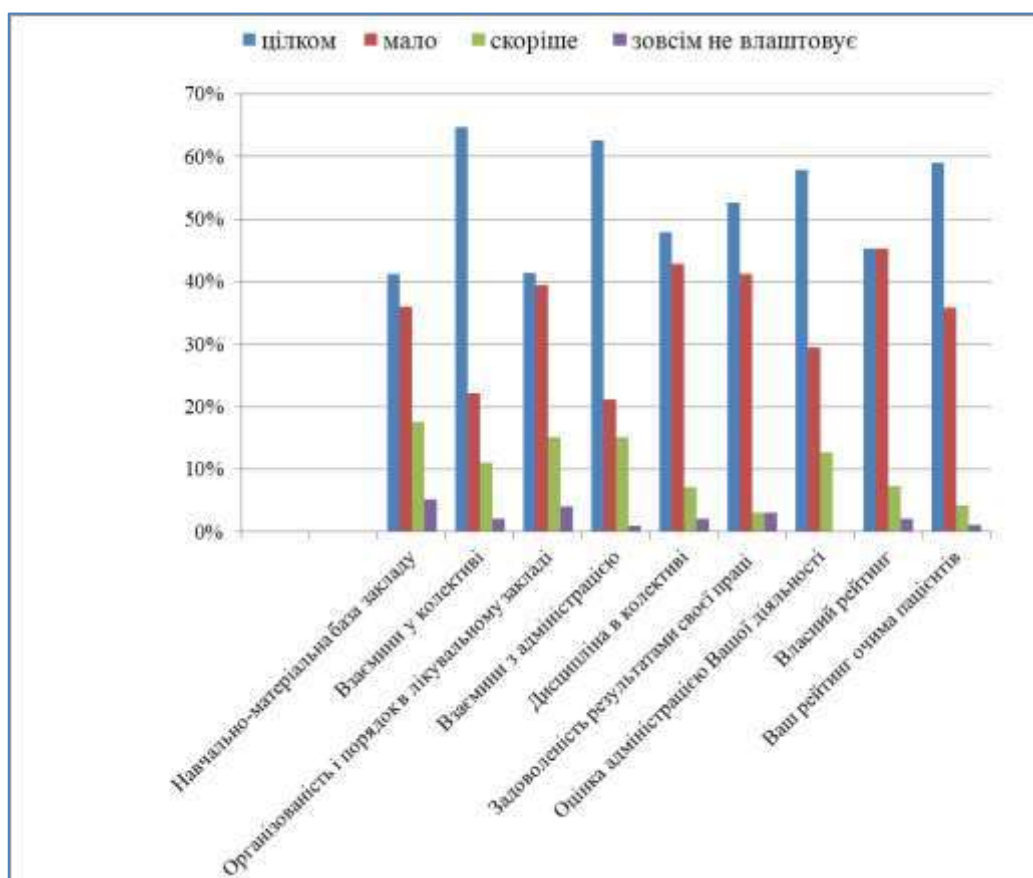


Рисунок 4 – Оцінка лікарями-інтернами відповідності стану закладів охорони здоров'я сучасним вимогам

Заклади охорони здоров'я потребують покращення організації роботи та дотримання порядку в лікувальному закладі, на чому наголосило 54,12 % (мало влаштовує, скоріше не влаштовує, зовсім не влаштовує) опитаних лікарів-інтернів. Це може свідчити про активну життєву позицію та прагнення реалізації власного потенціалу, що можна

використовувати у процесі роботи лікарських професійних організацій, виборів керівників медичних установ, ліцензуванні певних видів діяльності із залученням громадськості тощо.

Близько третини опитаних також не влаштовує і потребує змін дисципліна у колективі. Так вважає 32,67 %, що свідчить про певну тенденцію. Умовою запобігання

зазначеній тенденції може бути посилення відповідальності керівника та адміністрації закладу, де відбувається інтернатура, за дотриманням виконання вимог посадових інструкцій. Це положення можна передбачити у процесі реформування медичної галузі.

Важливою умовою самореалізації особистості є задоволеність результатами своєї праці та позитивна оцінка з боку інших. Лише половина – 51,68 % – лікарів-інтернів, які закінчили навчання, цілком задоволені результатами своєї праці. Решту опитаних вони не влаштовують в тій чи іншій мірі. На нашу думку, це може бути пов'язане з недостатнім рівнем самостійності, який надається керівництвом лікарням-інтернам протягом усього періоду навчання.

Подібний розподіл ми можемо бачити при відповіді на питання стосовно оцінки адміністрацією діяльності лікаря-інтерна. Вона так само влаштовує майже половину опитаних (58,50 %).

На нашу думку, така ситуація може виникнути внаслідок недостатнього рівня роботи адміністрації закладу охорони здоров'я з молодими лікарями.

Це підтверджується подальшими результатами, оскільки приблизно стільки ж молодих лікарів цілком задоволені власним рейтингом в закладі (53,42 %), а також рейтингом в очах пацієнтів – 58,90 % респондентів.

Як позитивне, слід відзначити, що лікарі є достатньо амбітними, адже 85,06 % мають конкретну кар'єрну мету. Вони цілком усвідомлюють свої слабкі та сильні професійні якості – на це вказало 94,16 %. Кар'єрні цілі планують досягати за допомогою наполегливої праці, оскільки 68,83 % часто думають про роботу у вільний час, а 51,95 % працюють понаднормово.

Хоча після закінчення інтернатури лікарі мають кар'єрну мету, однак лише 54,55 % добре уявляють, чим будуть займатись у майбутньому, а 39,61 % ще сумніваються у своєму виборі.

Суб'єктивна задоволеність можливістю впливати на діяльність закладів охорони здоров'я відіграватиме вирішальну роль у

фаховому становленні особистості. Результати проведеного опитування дали змогу констатувати, що лікарі-інтерни, які закінчили навчання, не в повній мірі задоволені їхнім залученням до процесів, які відбуваються в системі «лікар-пацієнт» (рис. 5).

Так, 66,67 % опитаних повністю задоволені залученням до збору анамнезу життя і хвороби пацієнтів. Подібна ситуація спостерігається при відповідях на питання щодо фізикального обстеження хворих (огляд, пальпація, перкусія, аускультация тощо) задоволених виявилось 60,14 %. Повністю задоволених залученням до процесу безпосереднього обстеження приблизно так само – 65,49 %. Після обстеження хворих молодих спеціалістів не завжди залучають до призначення методів лабораторної і інструментальної діагностики – 53,47 % вважають себе включеними і повністю цим задоволені, решта лікарів-інтернів висловили незадоволення. Так само менше половини респондентів мають можливість прийняти рішення щодо додаткових досліджень хворих – цим повністю задоволені 38,89 %.

Стосовно оформлення медичної документації, клінічних планових і тематичних обходів в лікарні, аналізу медичних карт стаціонарного хворого (форма 003/о) і інших облікових та звітних документів, повністю задоволені відповідно 55,94 %, 50,35 %, 48,25 %. Для лікарів, які закінчили навчання, так само характерні дещо песимістичні настрої стосовно перспектив розвитку медичної галузі України. Про це свідчать відповіді на питання, щодо побажань рідним у майбутньому працювати у галузі медицини. Категоричне «ні» висловили 46,10 % респондентів. Тільки 21,43 % схвально відповіли на пропозицію, а 24,03 % не визначились.

Після закінчення інтернатури в цілому зріс рівень поінформованості про професію медика. 18,18 % високо оцінили власну інформованість і практичний досвід, набутий під час навчання. Однак, 46,75 % опитаних вказали, що мають достатньо інформації, але не набули практичних навичок. А 25,97 % інформацію отримували в основному з довідників або літератури.

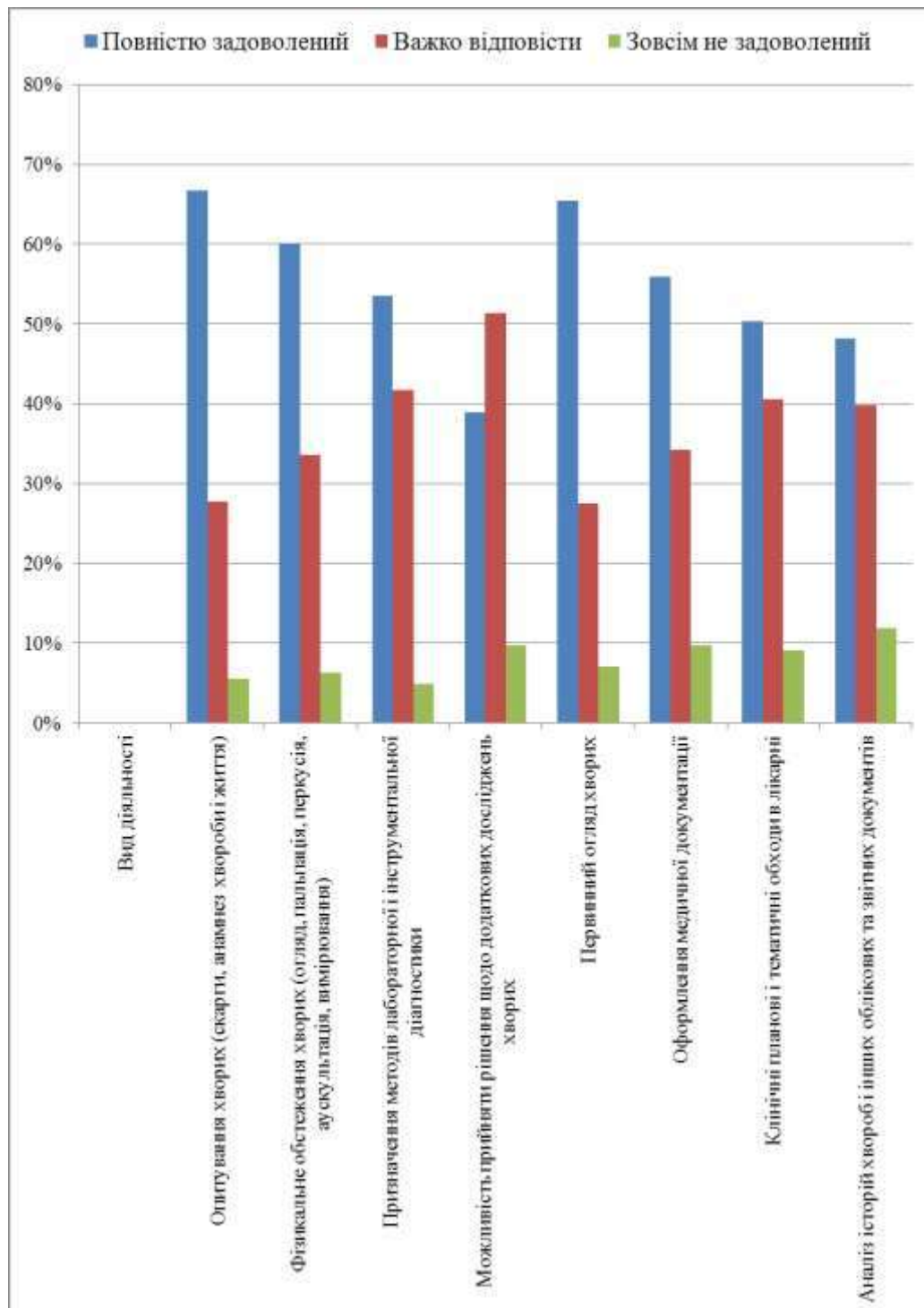


Рисунок 5 – Оцінка участі лікарів-інтернів у діяльності закладу охорони здоров'я

Висновки

На основі проведеного дослідження можна зробити такі висновки:

1. В цілому для лікарів м Києва, Київської та інших областей центральної України, які закінчили навчання в інтернатурі характерні такі самі настрої, проблеми особистісного характеру, життєві цілі, мотиви вибору професії медика як і

для лікарів-інтернів Львівської області. Серед них можна виділити певну життєву і психологічну нестабільність, бажання професійного зростання, усвідомлення своїх сильних і слабких професійних якостей.

2. Результати опитування вказують, що, на думку лікарів-інтернів, заклади охорони здоров'я лише у незначній мірі відповідають вимо-

гам сьогодення. Це стосується як матеріально-технічної бази, так і організації роботи лікувального закладу.

3. Аналіз відповідей так само вказує на неврахування адміністрацією закладу охорони здоров'я специфіки роботи з молодими спеціалістами, недостатнє їхнє залучення до лікування пацієнтів медичного закладу: опитування хворих, фізикального обстеження пацієнтів, призначення методів діагностики, залучення до прийняття рішень, первинного огляду хворих, клі-

нічних обходів в лікарні.

Особливо слід відзначити загальну тенденцію до зниження рівня престижності професії медика в українському соціумі. Це вказує на необхідність аналізу змін щодо даної проблеми завдяки розробленій програмі сталого розвитку ООН (The 2030 Agenda for Sustainable Development), а також розробки заходів, спрямованих на формування позитивної громадської думки щодо важливості та корисності професії медика у суспільстві.

Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження будуть спрямовані на розробку заходів удосконалення післядипломної медичної освіти в контексті реформування системи охорони здоров'я України.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Січкоріз Орест Євгенович, кандидат медичних наук, доцент кафедри дитячих інфекційних хвороб, декан факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, вул. Пекарська, 69, Львів, Україна, 79010 (sichkorizoye@gmail.com; тел.: +38 (032) 276-93-74)

References (список літератури)

1. Standarty vyshchoyi osvity. Available from: <https://mon.gov.ua/ua/osvita/visha-osvita/naukovo-metodichna-rada-ministerstva-osviti-i-nauki-ukrayini/zatverdzeni-standarti-vishoyi-osviti>
2. Forms of postgraduate medical training in Ukraine. Available from: <https://mcu.org.ua/poslediplomnoe-medicinskie-obrazova?lang=uk>
3. Transformatsiya systemy. Available from: <https://moz.gov.ua/article/reform-plan/moz-ukraini-opriljudnilo-dlja-gromadskogo-obgovorennja-strategiju-rozvitku-medichnoi-osviti>
4. Liubinetz OV, Gutor TH, Khodor OYe. Efektyvnist vprovadzhennia informatsiinykh system v zaklady okhorony zdorovia na dumku likariv-orhanizatoriv. *Skhidnoevropeyskyi zhurnal hromadskoho zdorovia*. 2016; 1:93-94.
5. Sichkoriz OY, Gutor TH, Kovalska OR, Rymarenko KP. Vprovadzhennya u protses navchannya fakhivtsiv pervynnoyi lanky medychnoyi dopomohy volyns'koyi oblasti suchasnykh znan' z integrovanooho vedennya vypadkiv hipertenziji ta tsukrovoho diabetu. *Visnyk sotsial'noyi hihiyeny ta orhanizatsiyi okhorony zdorov'ya Ukrayiny*. 2019; 3:103-108. Available from: <https://doi.org/10.11603/1681-2786.2019.3.10601>
6. Hutor TH. Retrospektyvni osnovy protsesu stanovlennia ta rozvytku hrupovoho metodu ekspertnoho otsiniuvannia. *Suchasni medychni tekhnologii*. 2013; 2:37-39.
7. Mysak ZS. Analiz smertnosti vid zloyakisnykh novoutvoren yak kryteriy otsinky demografichnykh vtrat naselennya Ukrayiny. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2019; 4: 348-352. doi:10.29254/2077-4214-2019-4-2-154-348-352

(received 13.02.2020, published online 29.03.2020)

(одержано 13.02.2020, опубліковано 29.03.2020)

Abstract

M. Yu. Yusiuk¹,

A. M. Yusiuk²,

L. A. Yusiuk³,

¹Department of Surgery and Oncology, Medical Institute, Sumy State University, 2, Rymskoho-Korsakova St, Sumy, Ukraine, 40007;

²Education and Research Institute for Business Technologies «UAB», Sumy State University, 2, Rymskoho-Korsakova St, Sumy, Ukraine, 40007;

³Sumy National Agrarian University, 160, Gerasima Kondratieva St, Sumy, Sumska oblast, Ukraine, 40000

HEALTH SYSTEM REFORM IN UKRAINE AND FOREIGN EXPERIENCE OF FINANCING MODELS

Introduction. Due to the fact that the reform of the healthcare system in Ukraine is in transition phase at the moment and, in addition, from April 1, 2020 changes are introduced at the second level of healthcare, it is advisable to describe the current state of medical reform in Ukraine, plans and prospects for further implementation and development, as well as the establishment of the features of various health financing systems and comparing the level of expenditures on the medical industry between countries, experience of which should be taken into account.

Materials and Methods. The article uses the reports of the Ministry of Health of Ukraine and the analytical materials of medical experts. In addition, when analyzing various models of financing the health system and their features, quantitative indicators of expenditures of the countries surveyed are used. A comparison is made of the level of expenditures on the health care system between Ukraine and some European countries: Great Britain, the Czech Republic, Poland and Germany.

Discussion. The main achievements of the first stage of the health care reform and plans for further changes are described. The strengths and weaknesses of each model of financing the health system are identified. It is proved that the level of government spending on the health care system in Ukraine is the smallest among the other countries examined, but one of the largest in terms of payments out of pocket. In addition, a model has been established for financing the health care system in Ukraine, which most fully meets it in modern conditions.

Key words: reform of the health care system, models of health care financing, expenditures on the health care system in Ukraine, health care costs in some European countries.

Corresponding author: mr.yusiuk@gmail.com

Резюме

М. Ю. Юсюк¹,

А. М. Юсюк²,

Л. А. Юсюк³,

¹Кафедра хірургії та онкології, Медичний інститут, Сумський державний університет, вул. Римського-Корсакова, 2,

РЕФОРМА СИСТЕМИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я В УКРАЇНІ ТА ЗАРУБІЖНИЙ ДОСВІД МОДЕЛЕЙ ФІНАНСУВАННЯ

Актуальність. У зв'язку з тим, що реформа системи охорони здоров'я в Україні перебуває у перехідному періоді на даний момент, окрім цього з 1 квітня 2020 року впроваджуються зміни до другої ланки медицини, то є доцільним провести опис сучасного стану медичної реформи в Україні, плани та перспективи щодо її подальшого впровадження та розвитку, а також встановлення особ-

м. Суми, Україна, 40007;

²Навчально-науковий інститут бізнес-технологій «УАБС», Сумський державний університет, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна, 40007;

³Сумський національний аграрний університет, вул. Герасима Кондратьєва, 160, м. Суми, Сумська область, 40000

ливостей різних систем фінансування охорони здоров'я та порівняння рівня витрат на медичну галузь між країнами, досвід яких доцільно взяти до уваги.

Матеріали та методи дослідження. У статті використані звіти Міністерства Охорони Здоров'я України та аналітичні матеріали медичних експертів. Окрім цього, при аналізі різних моделей фінансування системи охорони здоров'я та їх особливостей, використовуються квантитативні показники витрат оглянутих країн. Проведено порівняння рівня витрат на систему охорони здоров'я між Україною та деякими країнами Європи: Великобританією, Чеською республікою, Польщею та Німеччиною.

Результати дослідження. Описано головні здобутки першого етапу реформи системи охорони здоров'я та плани щодо подальших змін. Встановлено сильні та негативні сторони кожної моделі фінансування системи охорони здоров'я. Доведено, що рівень витрат держави на систему охорони здоров'я в Україні найменший з-поміж інших оглянутих країн, але один з найбільших з точки зору виплат з власної кишені. Окрім цього, встановлено модель фінансування системи охорони здоров'я в Україні, яка найбільш повно відповідає їй в сучасних умовах.

Ключові слова: реформування системи охорони здоров'я, моделі фінансування охорони здоров'я, витрати на систему охорони здоров'я в Україні, витрати на систему охорони здоров'я в деяких країнах Європи.

Автор, відповідальний за листування: mr.yusiuk@gmail.com

Introduction

In any country, choosing the best healthcare model is crucial to ensure a more efficient use of resources and to improve the quality and accessibility of care. Ukraine is not an exception in this regard, having inherited from the USSR a medical system, also called the "Semashko system", which provided for the financing of health facilities by the number of beds, which did not stimulate quality and service, but prolonged hospitalization and excessive use of limited resources. At that time, when there were a lot of people in the villages, and in the cities there were no private medical institutions that created competition for the state, this model was justified, but over time it showed its financial inefficiency in the conditions of the realities of the Ukrainian state. Indeed, the WHO and other international organizations single out the provision of financing as the main function of the healthcare system in any country in the world, because the absence of an effective model for providing the healthcare system with financial resources means that the state does not have leverage to manage it effectively and to improve the

health of the population, that is the main goal of this system [1].

Thus, the shortcomings of the previous model led to the reform of the healthcare financing system, which was one of the key in terms of the Government's priority actions for 2016 [2], and became the main trigger for initiating comprehensive changes in this vital area.

The aim of the article was to analyze the current state and reform the healthcare system of Ukraine based on the world-wide models of healthcare systems.

MATERIALS AND RESEARCH METHODS

According to the literature, an analysis of existing models of health systems in different countries of the world is carried out. The features of these systems, certain advantages and disadvantages are highlighted. A study was made of the current state of the health care system of Ukraine and further directions and prospects for its reform and development. The article uses the reports of the Ministry of Health of Ukraine and the analytical materials of medical experts. Furthermore, when analyzing various models of financing the health system and their features, quantitative indicators of costs of the countries

surveyed are used. A comparison is made of the level of expenditures on the health care system between Ukraine and some European countries: Great Britain, the Czech Republic, Poland and Germany.

RESEARCH RESULTS AND DISCUSSION

In Ukraine, as in many other countries of Eastern Europe, health care costs account for more than 7 percent of GDP, while Ukraine, with its low GDP, is at the end of all European countries in terms of absolute per capita health spending. The budget includes about 3 - 4% of the costs of the health care system in general, with an extremely low indicator compared to other European countries, especially given the fact that the state is committed to providing the population with free medical care. However, almost half of healthcare costs come from the pockets of patients [3]. In this regard, already in the month of November 2016, the Government of Ukraine adopted a decree "On approval of the Concept of health system financing reform No. 1013-p", which stated that "The purpose of the health system financing reform is to create and introduce a new financing model that provides for clear and transparent state guarantees regarding the volume of free medical care, the best financial protection of citizens in case of illness, effective and fair distribution of public funds and reduced informal payments; creating incentives to improve the quality of medical care for the population by state and municipal health care institutions" [2]. On the basis of the new concept of financing the health care system, the Verkhovna Rada adopted the Law "On State Financial Guarantees of Medical Services for the Population" [4] on October 19, 2017, which entered into force on January 30, 2018. After that, the Ministry of Health began to introduce reforms and today have already taken place following changes [5]:

- financing mechanisms for medical institutions providing primary medical care (family doctors, therapists and pediatricians are doctors, which Ukrainians should contact first of all) on the principle of "money follows the patient";
- created the National Health Service of Ukraine (NHSU) - the only national customer of medical services;
- the process of autonomy of medical institutions has begun and is being established;

- the principles of procurement of medicines have changed: since 2015, public procurement has been carried out with the involvement of specialized international organizations. This saved almost 39% of the allocated funds. Today, Ukraine is fully provided with vaccines, which are necessary in accordance with the vaccination calendar;
- the "Affordable Medicines" program was implemented: almost 6,7 mil Ukrainians received medicines according to more than 28 million prescriptions in the amount of UAH 130 mil;
- the process of developing a public health system has begun, which lays the foundation for reorienting health care from a treatment policy to a policy of strengthening and maintaining human health;
- a pilot project for the development of emergency medical care was launched in 6 regions of Ukraine, for which an additional UAH 1 billion was allocated;
- also, within the framework of decentralization, a program of medical guarantees will be financed at the state level, while local budget funds will be allocated to ensure the operation of the system, as well as to the implementation of local health development programs [6];
- at the same time, the requirements for training medical personnel have intensified, so when entering a medical specialty, the passing grade of entry exams ("ZNO") for each subject should be at least 150, and when entering a magistracy it is necessary to pass a foreign language [6].

Medical reform in Ukraine over the past two years has become the most effective among all economic government reforms. Changes in this area were felt both by ordinary Ukrainians, who have the opportunity to freely choose a doctor in any of the medical institutions, regardless of their form of ownership, and primary care physicians, whose salaries increased several times. Today, more than 80% of Ukrainians have chosen their doctors and 76% of them are satisfied with the quality of services [5].

Starting from April 1, 2020, the second stage of medical reform will begin in Ukraine. The principles of secondary care reform are as follows [7]:

- the patient chooses a doctor, and the doctor's work is paid by the NHSU;

- there is a certain list of services, the payment of which is guaranteed by the state;
- to receive secondary medical care, the patient must have a signed declaration with a family doctor;
- free secondary care is provided only at the referral of a family doctor to a specialist, and the patient chooses his independently, as well as a medical institution. If a patient receives a referral from a doctor for a planned operation, he or she selects a surgeon and a medical facility where he or she wants to be operated. The NHSU will pay money for the operation to the institution chosen by the patient. The same applies to childbirth;
- at the same time, the patient will have to pay for his money a visit to the doctor without a referral. An exception is ambulance. A person will receive it anyway;
- in order to receive funding from the NHSU, secondary medical institutions must create communal non-profit enterprises, have licenses, computers, equipment and professional personnel. Only then, they will be able to conclude an agreement with the NHSU.

Today, significant experience has been accumulated in the world in the field of building and optimizing financing models and organizing healthcare. Thus, the leading countries are consistently expanding the coverage of the population with free medical care, streamlining sources of financing and methods of allocating funds, ways of managing the health system in order to increase its effectiveness and eliminate duplication of costs. Despite the fact that none of the existing models of health care in the world can claim universality, an analysis of the parameters of these models, their strengths and weaknesses, as well as generalization of the experience of specific countries can be important for optimizing and improving the implemented model of financing the health system in Ukraine. Therefore, it is proposed to consider the main financing models of this system.

In today's context, all models of health care can be divided into three types [8]:

1. Budget (state).
2. Insurance (social insurance).

3. Private (non-state or market).

A characteristic feature of the first model, also known as the Semashko-Beveridge model, is the significant role of the state. The main source of funding is tax revenue. The share of total expenditure from public sources in GDP is usually 8-11%. Private insurance and co-payment play a complementary role. The state plays the role of both buyer and provider of services, providing coverage for most (70% and above) of health care costs [9]. Management of the healthcare system is highly centralized. Most medical services are provided by public health institutions and private doctors. The state tightly controls most aspects of the market for medical goods and services, establishes rules for admission and market access, draws up reimbursement lists, and, through tariff policy and pricing, controls the volume of medical services.

Among the strengths of this model are:

- high coverage of the population with free medical services;
- lower costs compared to the other two models;
- higher efficiency in addressing major strategic health issues.

Weaknesses include:

- significant dependence of health financing sources on economic conditions;
- availability of queues for medical services as a result of mostly single-channel budget funding;
- monopoly of public health care institutions and insufficient protection of the consumer from poor quality medical services.

This model includes the following countries: United Kingdom, Ireland, Denmark, Portugal, Italy, Greece and others [8].

The second model, known as the Bismarck model, is often defined as a system of regulated health insurance. It is based on the principles of a mixed economy, combining the medical services market with a developed system of state regulation and social guarantees. As in the budget model, the state covers more than 70% of the costs of medical services, but the total public spending on health care, as a rule, is slightly higher than in the budget model, amounting to 9-13% of GDP [9].

Private non-profit or commercial insurance funds play a decisive role in the distribution of funds; patients have significant freedom in choosing insurance companies and service

providers. The form of healthcare management in the social insurance model can be characterized as decentralized for a large number of players in the insurance market. Primary care is provided by private family doctors. The role of the state in regulating the market for medical services is significant, but less than in budget system.

The positive aspects include:

- high coverage of the population with free medical services;
- flexibility in the accumulation of resources and less than in the budget model, dependence on the availability of financial resources;
- a clear separation of the functions of financing and providing medical services;
- more structured than in the budget model, the distribution of funds.

The negative sides can be considered:

- higher than in the budget model, the share of health care expenditure relative to GDP;
- availability of queues for medical services, as a result of mostly single-channel funding from the state health insurance fund.

This model includes the following countries: Germany, France, Japan, Austria, Belgium, Poland, the Czech Republic and others [8].

The private healthcare model is characterized by the provision of health services, mainly on a paid basis: at the expense of private insurance and personal funds of citizens. There is no single state health insurance system; the market plays a key role in meeting the needs for health services. The state undertakes only those obligations that are not satisfied with the market, that is, it covers medical care for socially vulnerable categories of citizens - the unemployed, the poor and the retired.

In the private model, more than 50% is financed from private funds [9]. The money is accumulated in private commercial insurance funds, and then goes to medical institutions. Thanks a great number of private insurance companies, the level of competition in the healthcare market is very high, which has a positive effect on their quality, but only for the financially well-off part of the population. The share of total health care expenditures in GDP is higher than in the budget and insurance models, but there is no adequate improvement of key indicators of public health.

The role of the state in regulating the market of medical goods and services is less significant than

in the budgetary and social insurance systems. The state controls the admission of medical technologies to the market, the activities of insurance companies, deals with the protection of competition.

The positive aspects include:

- a wide range of healthcare facilities;
- lack of queues for medical care;
- high incomes of doctors and other medical professionals..

Among the negative points are:

- lack of a unified national health care system;
- the dominant role of private medicine;
- lack of access to medical services for the majority of the population;
- very expensive medical services.

The following countries use the private model: USA, Israel, South Korea and so on [8].

It is proposed to examine in more detail the experience of financing the health care system in some European countries: such as the UK, because it is precisely on the British model that the Ukrainian Ministry of Health is trying to restructure the health care system, the Czech Republic and Poland, since these countries had similar problems at the beginning, but were able to successfully implement the changes, Germany, as this state is one of the most successful in the field of medicine, its experience can be a useful source of information.

Great Britain. The costs of the British medicine are mainly covered by the British National Health Service - NHS. Public spending on health makes up 7.7% of GDP, total - 9.4%. The budget of the United Kingdom includes about 18.9% of total expenses for medical expenditure. Those people who do not have private health insurance and are not residents of the country must pay for their treatment, which costs about 150% of the tariffs established by the NHS, and free of charge - there is only emergency assistance and treatment of some infectious diseases.

The exact list of medical services covered by the NHS is not legally defined, as it is based on cost-effectiveness analysis. The NHS does not fully cover the costs of citizens and health insurance holders for dentistry, ophthalmology, travel vaccinations and prescription drugs. Patients pay for these services on a co-payment basis. However, there is a certain list of categories of population who do not pay extra for specialized medical services. These include, for example, children

under 16 (or under 18 if they are full-time), low-income families, pregnant women, people with certain chronic illnesses, people over 60 [10].

Private voluntary health insurance in the UK is an additional tool and makes it possible to get medical help faster (usually in hospitals and outpatient clinics with large queues for free services) or to offset some of the costs of dentistry.

The share of paying for medical services by patients from their own pockets in the UK is small and accounts for 15% of all medical expenses. This part mainly includes payment for conducting a medical examination upon employment, for obtaining medical insurance or travel insurance [10].

Czech Republic. In this country, the health insurance system is compulsory and covers all residents of the country. Health insurance accounts for about 80% of the health care system's funding, covering the costs of diagnostic and therapeutic care, assistance to the chronically ill, medication and medical technology, transportation of patients. Health insurance is funded through collective contributions and public funding (for persons who are insured but not economically active). Contributions are as follows: for employers - up to 9% of paid wages; for employees - up to 4,5%; and for the state - up to 13.5% of the minimum wage. In addition to health insurance, about 15% comes from the private sector and 5% is subsidies and administrative expenses that are covered by the state budget. Overall, the Czech spending on the health care system is approximately 7.5% of GDP, which is an average among EU countries [11].

Poland. As for Poland, to get medical care you need to be insured in the National Health Fund or have insurance in another EU country. Insurance is required. If a person works, the employer pays for it about 9% of the income. If you work for yourself - pay insurance yourself. In case you are unemployed, but the spouse is working, his/her insurance extends to you. Children receive medical services at school, even if their parents are illegal. The remaining residents of Poland should take out voluntary insurance. 98% of Polish residents have various forms of insurance, however, only a lot is covered on paper, and much less in practice, according to the WHO report [12].

Poland spends about 4.5% of GDP on health. In different years, 86-91% of money for health comes from the National Fund, and the voivodship governments pay the rest. In particular, public health and emergency care costs are borne by local

budgets. At the same time, state funding provides only a total of 70% of the costs of the health care system, and 30% of the costs go directly from the pockets of citizens. They spend money on drugs and outpatient services (diagnostics, counseling, rehabilitation), co-payments for treatment and informal payments to doctors [12].

Germany. This state is a classic example of an insurance model. Health spending - 10.6% of GDP; the system is funded by contributions from workers and employers. The size of all contributions averages 13.52% (13.92% in eastern lands). The employee always pays 6.76% (in the East - 6.96%) of his salary, the employer pays the same percentage on average, but this rate is different for different lands and funds from 4.75 - to 7.5%. Approximately 60% of the funding comes from compulsory or voluntary contributions, 21% from general taxes, 7% from private insurance, and the remaining 12% is covered by direct payments from patients [9]. The German health care system managed to reach all segments of the population and provide them with equal access to a large volume of modern medical services. The majority of the population considers this system very or quite effective. The reason for this success is seen in the decentralized decision-making mechanism and an effective negotiation system between service providers and payers (sickness funds) at the national and local levels. However, the system has some significant problems. An aging population poses a threat to the stability of the social security mechanism based on the current contributions of the working generation. Given the increase in health care spending and its level - both per capita and as a share of GDP - the healthcare system in Germany is one of the most expensive in the EU [9].

In this manner:

- there are no specific models in any country in its pure form. No model is versatile;
- each model has only one dominant source of funding;
- in budgetary and insurance models, the state provides more than 70% of all expenses;
- the most important factor in the sustainability of systems is the coverage of the population with free medical services, the lack of duplication of costs, the

efficiency of resource consumption and the availability of medical services;

- none of the countries can provide all public health needs from public funds without private insurance and / or the principle of co-payment.

So, the experience of other countries shows that most countries are constantly improving health financing systems. The biggest challenges facing states: an aging population and the emergence of new expensive treatments, lead to the need to increase funding for medicine. At the same time,

developed countries are increasingly paying attention to prevention – after all, this is the most effective method of maintaining the health of citizens.

Since Ukraine is reforming its health financing system later than other Central and Eastern European countries, it has a chance to learn from these countries' experiences and avoid their mistakes. However, it seems that no country can avoid finding the right, final solution without trying different models.

Conclusions

Nowadays, there is no model of the health system that could implement the concept of maximally satisfying the needs of the population and, at the same time, not be highly costly for the

population and for the state. For the existing material and technical level and social situation of Ukraine, the most suitable model would be an insurance model of the health care system.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Відомості про авторів

Юсюк Максим Юрійович, кандидат медичних наук, асистент курсу урології кафедри хірургії та онкології Сумського державного університету, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна, 40007;

Юсюк Андрій Максимович, студент навчально-наукового інституту бізнес-технологій «УАБС» Сумського державного університету, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна, 40007;

Юсюк Людмила Анатоліївна, магістрант факультету економіки Сумського національного аграрного університету, вул. Герасима Кондратьєва, 160, м. Суми, Сумська область, 40000.

References (список літератури)

1. The WHO Fact sheets. *Primary health care*. 2019, February. Retrieved from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/primary-health-care>
2. The Cabinet of Ministers of Ukraine. *Regulation No. 1013-p [“Pro shvalennya Kontseptsiyi reformy finansuvannya systemy ohoroni zdorov'ya”]*. Retrieved from: <https://www.kmu.gov.ua/npas/249626689>
3. Vakhitova G, Obrizan M, Sologub I, Shapoval N, Yavorsky P. Inefficiencies in the Ukrainian healthcare: do we get the value for money? *Vox Ukraine*. 2019, June. Retrieved from: <https://voxukraine.org/en/inefficiencies-in-the-ukrainian-healthcare-do-we-get-the-value-for-money/>
4. The Verkhovna Rada of Ukraine. *Law of Ukraine 2168-VIII [“Pro derzhavni finansovi garantiyi medichnogo obslugovuvannya naselennya”]*. Retrieved from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2168-19>
5. Yurochko TP, Bubenchikova S. [Reformuvannya ta rozvitok systemy ohoroni zdorov'ya v Ukrayini]. *The Coalition Reanimation Package of Reforms*. 2019, April. Retrieved from: https://rpr.org.ua/wp-content/uploads/2019/04/Fin11.Toronto_Ohorona_zdorovya.pdf
6. The Cabinet of Ministers of Ukraine. *Human capital development / Health care system reform*. Retrieved from: <https://www.kmu.gov.ua/en/reformi/rozvitok-lyudskogo-kapitalu/reforma-sistemi-ohoroni-zdorovya>
7. Ministry of Health. [Yaki zminy chekayut na patsientiv ta medikiv z 2020 roku].

- 2019, July. Retrieved from: <https://moz.gov.ua/article/reform-plan/jaki-zmini-chekajut-na-pacientiv-ta-medikiv-z-2020-roku-->
8. Karpysbyn NI, Komunitska MP. [Klasichni modeli finansovogo zabezpechennya ohoroni zdorov'ya]. *Svit financiv*. 2008; 1 (14), ISSN 1818-5754:110-117.
9. Omelyanovsky VV, Maksimova LV, Tatarinov AP. [Zarubezhnyi opyt: modeli finansirovaniya i organizatsii sistem zdravoohraneniya] *Financial journal* №3. July-September 2014; ISSN 2658-5332: 22-34.
10. Buswell Gary. Healthcare in the UK: a guide to the NHS and the UK healthcare system. *Expatica*. 2020, January. Retrieved from: <https://www.expatica.com/uk/healthcare/healthcare-basics/the-national-health-service-and-health-insurance-in-the-uk-109205>
11. Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic. Zdravotnická ročenka České republiky 2016. *ÚZIS ČR*. 2017; ISSN 1210-9991:161-173. Retrieved from: <https://www.uzis.cz/sites/default/files/knihovna/zdroccz2016.pdf>
12. Sagan A, Panteli D, Borkowski W, Dmowski M, Domanski F, Czyzewski M, Gorynski P, Karpacka D, Kiersztyn E, Kowalska I, Ksiezak M, Kuszewski K, Leśniewska A, Lipska I, Maciąg R, Madowicz J, Mądra A, Marek M, Mokrzycka A, Poznański D, Sobczak A, Sowada C, Świderek M, Terka A, Trzeciak P, Wiktorzak K, Włodarczyk C, Wojtyniak B, Wrześniewska-Wal I, Zelwianańska D, Busse R. Poland health system review. *Health Systems in Transition*, 2011; 13(8):55-88. Retrieved from: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0018/163053/e96443.pdf

(received 23.02.2020, published online 29.03.2020)

(одержано 23.02.2020, опубліковано 29.03.2020)

Abstract

S. M. Zviahin,
Yu. V. Lakhtin,
*Sumy State University
2, Rymskogo-Korsakova st., 40007
Sumy, Ukraine*

RESISTANCE OF ENAMEL IN SUPRA-OCCLUSION CONTACTS
OF INDIVIDUAL TEETH IN RATS OF VARIOUS AGES

Introduction. Supra-occlusion is a position of a group of teeth or individual teeth, the cutting edge or chewing surface of which is located above the occlusal plane. This condition is characterized as primary traumatic occlusion, supra-contact or traumatic nodes, in which a number of structural and functional changes occur in the hard tissues of the teeth and periodontal tissue. Traumatic occlusion of teeth is often caused by occlusal intervention, such as high fillings or prostheses, parafunctional habits. In physiological conditions, the protection of teeth from chemical and mechanical interventions is provided by their structural and functional resistance. However, the influence of supra-occlusion on the resistance of tooth enamel, and especially in different age groups, has not yet been studied. Therefore, we consider this topic relevant.

The **objective** of the work was to study the state of enamel resistance in supra-occlusal contacts of individual teeth in rats of various ages according to the enamel resistance test (ERT-test).

Materials and methods. The study involved 36 white male laboratory rats aged 4 to 22 months and weighing 100 to 210 g. The animals were divided into two groups (control and experimental), each was divided into three subgroups (6 animals each) according to age categories: young, mature, old-aged. In the study group, the state of supra-occlusion was simulated by increasing the height of the lower right second molars via filling 1 mm in height, without preparation of hard tissues of the teeth. Previously, the animals were anesthetized intramuscularly with sodium thiopental solution. After removing the animals from the experiment on the 15th day by decapitation under general anesthesia with sodium thiopental, by intraperitoneal injection, the dental blocks were removed and the structural and functional state of the tooth enamel was determined by the ERT-test. Statistical processing of data was performed using the program AtteStat V.12.5 with the determination of the mean and its error ($M \pm m$). The probable significance of the difference in the obtained data was determined by the Student's t-test ($p \leq 0.05$).

Study results. In the control group, ERT-test values decreased (enamel resistance increased accordingly) in rats, depending on age. In young rats, enamel resistance to acidic dissolution was the smallest, and in mature and old-aged rats it increased. However, the difference between the age groups was not statistically significant ($p > 0.05$). A similar situation was registered in animals of the study group. However, sta-

tistically significant differences were observed only between young and old-aged rats ($p = 0.025$). In the control group, the acid resistance of enamel is higher compared to study group ($p = 0.007$). In young rats from the control group, enamel resistance to acids was 16.7% higher than in the study group ($p = 0.025$). In mature animals of the control group, the resistance of enamel to acid dissolution is 17.7% higher than in the study group ($p = 0.046$), and in old-aged – by 15.2% ($p = 0.2$).

Conclusions. The resistance of enamel of teeth that are subjected to increased stress via supra-occlusal interactions is reduced in young, mature and old-aged rats in comparison with the control group. Reduced enamel resistance can be one of the risk factors in the occurrence of dental caries.

Key words: traumatic occlusion, enamel resistance, ERT-test, rats, supra-occlusion.

Corresponding author: s.zvyagin@med.sumdu.edu.ua

Резюме

С. М. Звягін,

Ю. В. Лахтін,

Сумський державний університет,
вул. Римського-Корсакова,
2, м. Суми, Україна, 40007

РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ЕМАЛІ ПРИ СУПРАОКЛЮЗІЙНИХ КОНТАКТАХ ОКРЕМИХ ЗУБІВ У ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ

Актуальність. Супраоклюзія – положення групи зубів чи окремих зубів, ріжучий край або жувальна поверхня яких розташована вище оклюзійної площини. Цей стан характеризують як первинну травматичну оклюзію, супраконттакт або травматичні вузли, при якому виникає ряд структурних та функціональних змін в твердих тканинах зубів і пародонта. Травматична оклюзія зубів часто викликається оклюзійним втручанням, таким як високі пломби або протези, парафункціональні звички. У фізіологічних умовах захист зубів від хімічних та механічних втручань забезпечується їх структурно-функціональною резистентністю. Але досі залишаються не вивченими питання впливу підвищеної оклюзії на резистентність емалі зубів, а тим паче в різних вікових групах. Тому цю тему вважаємо актуальною.

Метою роботи було вивчення стану резистентності емалі при супраоклюзійних контактах окремих зубів у щурів різного віку за тестом емалевої резистентності (ТЕР-тест).

Матеріали і методи. Дослідження було проведене на 36 білих лабораторних щурах-самцях віком від 4 до 22 місяців і вагою від 100 до 210 г. Тварини були розподілені на дві групи (контрольна і дослідна), в кожній з яких виділяли три підгрупи (по 6 тварин) відповідно до вікових категорій: молоді, зрілі, старечі. В дослідній групі моделювали стан супраоклюзії зубів шляхом підвищенням висоти нижніх правих других молярів за рахунок постановки пломби висотою 1 мм без препарування твердих тканин зубів.. Попередньо тварин анестезували внутрішньом'язево розчином тіопентал натрію. Після виведення тварин з експерименту на 15 добу шляхом декапітації під загальною анестезією тіопентал натрію, шляхом внутрішньочеревної ін'єкції вилучали зубощелепні блоки та проводили визначення структурно-функціонального стану емалі зубів за ТЕР – тестом. Статистичну обробку даних проводили за допомогою програми AtteStat v.12,5 з визначенням середньої та її похибки ($M \pm m$). Вірогідну значущість різниці отриманих даних проводили за параметричним критерієм Ст'юдента (при $p \leq 0,05$).

Результати дослідження. В контрольній групі показники ТЕР-тесту зменшувались (резистентність емалі відповідно підвищувалась) у щурів залежно від віку. У молодих резистентність емалі до кислотного розчинення була найменшою, а у щурів зрілого і старечого віку підвищувалась. Однак різниця між віковими групами не мала статистичної вірогідності ($p > 0,05$). У тварин дослідної групи реєструвалась аналогічна ситуація. Проте статистично значимі відмінності відмічали лише між щурами молодого і старечого віку ($p = 0,025$). В контрольній групі кислотостійкість емалі вища за дослідну ($p = 0,007$). У щурів молодого віку з контрольної групи резистентність емалі до дії кислот була на 16,7% вища за тварин дослідної групи ($p = 0,025$). У зрілих тварин контрольної групи стійкість емалі до кислотного розчинення на 17,7% вища за дослідну ($p = 0,046$), а старечого – на 15,2% ($p = 0,2$).

Висновки. Резистентність емалі зубів, які піддаються підвищеному навантаженню через супраоклюзійні взаємовідносини, знижується у щурів молодого, зрілого і старечого віку в порівнянні з контрольною групою. Зниження резистентності емалі може виступати одним з факторів ризику у виникненні карієсу зубів.

Ключові слова: травматична оклюзія, резистентність емалі, ТЕР – тест, щури, супраоклюзія.

Автор, відповідальний за листування: s.zvyagin@med.sumdu.edu.ua

Introduction

Supra-occlusion is a position of a group of teeth or individual teeth, the cutting edge or chewing surface of which is located above the occlusal plane. In this situation, the teeth experience an increased chewing load. This condition is characterized as primary traumatic occlusion, supra-contact or traumatic nodes, in which a number of structural and functional changes occur in the hard tissues of the teeth and periodontal tissue. Traumatic occlusion of teeth is often caused by occlusal intervention, such as high fillings or prostheses, parafunctional habits [1].

Cracks in the enamel may occur at the site of supra-occlusion due to chronic microtrauma [2]. Chronic occlusal trauma due to an increase in the concentration of chewing pressure on the teeth is considered the main local etiological factor that gradually leads to tooth wear and increased attrition of hard tissues [3, 4].

Occlusal trauma of the teeth may be caused not only by their supra-occlusive contacts, but also parafunction in patients. Parafunctions can cause stress and tension in hard tissues, which leads to the appearance of cracks or fractures of teeth [5, 6].

Excessive occlusal load on individual teeth also causes stresses in the enamel, which lead to

the appearance of cervical lesions of the teeth in the form of abfraction defects [7, 8, 9, 10].

In physiological conditions, the protection of teeth from chemical and mechanical interventions is provided by their structural and functional resistance. However, the influence of supra-occlusion on the resistance of tooth enamel, and especially in different age groups, has not yet been studied. Therefore, we consider this topic relevant.

The **objective** of the work was to study the state of enamel resistance in supra-occlusal contacts of individual teeth in rats of various ages according to the enamel resistance test (ERT-test).

Materials and study methods

The study involved 36 white male laboratory rats aged 4 to 22 months and weighing 100 to 210 g. The animals were divided into two groups (control and experimental), each was divided into three subgroups (6 animals each) according to age categories: young, mature, old-aged. The age of the animals was determined by two conditions: number of months from birth and body weight. Young animals included rats at the age of 3–4 months with a weight of 90–100 g; mature animals – at the age of 6–8 months with a weight of 150–170 g; old-aged rats 20–22 months. and a mass of 200–220 g [11].

During the experiment, the vivarium room was kept at a high temperature, and the rats were

provided with proper care. During the entire period of research, the animals were fed dry granulated food, which was characterized by a balanced content of ingredients necessary for a full life.

In the study group, supra-occlusion of teeth was simulated. Preliminary, the animals were anesthetized intramuscularly with a sodium thiopental solution (2 mg/kg, Thiopental, Kyivmedpreparat PJSC, Kyiv, Ukraine). Excessive mechanical load on the teeth was simulated by increasing the height of the lower right second molars via filling 1 mm in height, without preparation of hard tissues of the teeth. 37% orthophosphoric etching gel for enamel and dentin (Latus, Ukraine), microapplicator (Latus, Ukraine), adhesive system of the fifth generation Prime&Bond NT (Dentsply Sirona, Germany), universal micro-hybrid light-solid composite material Latelux (Latus, Ukraine) and LED.D photopolymerizer (WOODPECKER, China) were used for the filling in accordance with the manufacturer's instructions.

After removing the animals from the experiment on the 15th day by decapitation under general anesthesia with sodium thiopental, by

intraperitoneal injection, the dental blocks were removed and the structural and functional state of the tooth enamel was determined by the ERT-test. [12].

To determine enamel resistance, the dental crowns were treated with distilled water and dried with a cotton swab. A drop of 1% hydrochloric acid solution was applied to the buccal surface of the lower right second molar. After 5 seconds, the acid was washed off with distilled water and the crown of the tooth was dried with a cotton swab. Next, a tampon moistened with 1% aqueous solution of methylene blue was applied to the crown of the tooth. After that, the dye is removed from the enamel surface with a cotton swab with one movement.

Color intensity of the etched enamel area was estimated in points on a ten-field color scale (Fig. 1). The scale is a line of different intensity of blue color areas that correspond to the color of the tooth enamel after acid etching and subsequent staining with a methylene blue dye. The arrangement of shades goes from lighter to darker and corresponds to a score from 1 (the lightest) to 10 (the darkest).

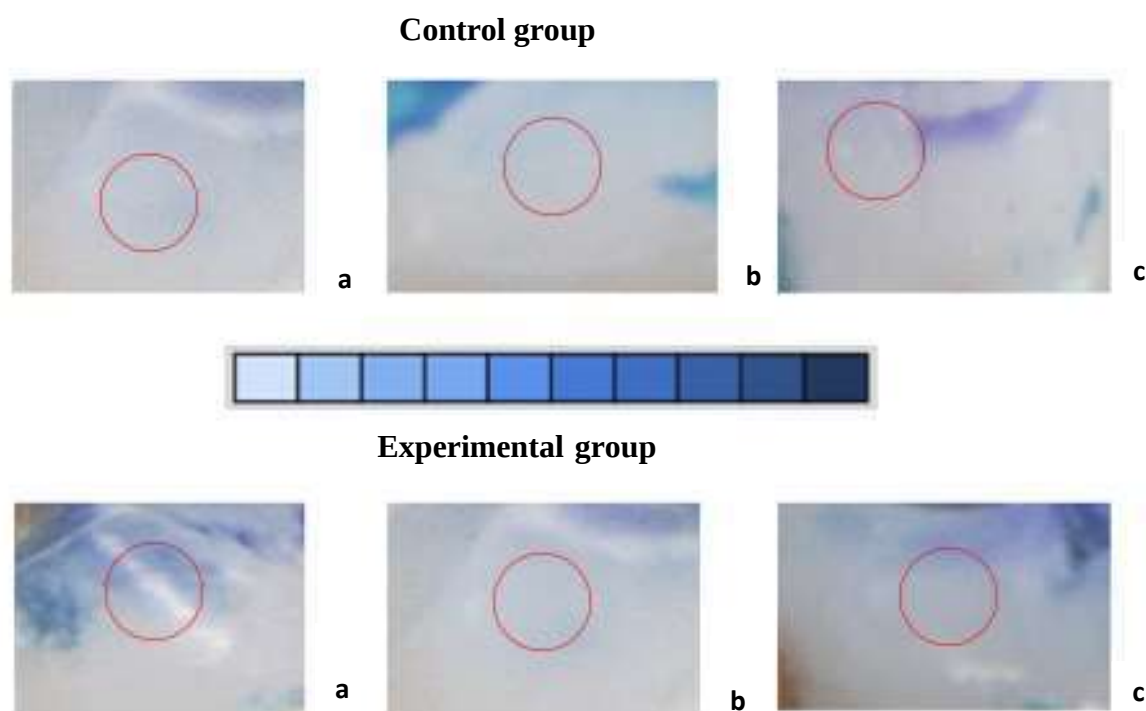


Figure 1 – ERT-test in rats by age: a – young, b – mature, c – old-aged

Experimental rats were cared for in accordance with the provisions of the European Convention on the protection of vertebrates, used in experiments and other scientific purposes (Strasbourg, 1986)

and the General ethical principles of animal experiments, approved by the First National Congress on Bioethics (Kyiv, 2001).

Statistical processing of data was performed using the program AtteStat V.12.5 with the determination of the mean and its error ($M \pm m$). The probable significance of the difference in the obtained data was determined by the Student's t-test ($p \leq 0.05$).

Study results and discussion

The study of enamel resistance indicators in rats showed (Table 1) that the value of the ERT-test differs both between groups of study animals and within groups, depending on age.

Table 1 –ERT-test results in rats of various age, points

Rat age	Group of rats				P
	Control		Study		
	n	M ± m	n	M ± m	
Young	6	2.5 ± 0.22	6	3.0 ± 0.0	0.025
Mature	6	2.33 ± 0.21	6	2.83 ± 0.17	0.046
Old-aged	6	2.17 ± 0.31	6	2.5 ± 0.22	0.2
Total	18	2.33 ± 0.14	18	2.78 ± 0.10	0.007

In the control group, ERT-test values decreased (enamel resistance increased accordingly) in rats, depending on age. In young rats, enamel resistance to acidic dissolution was the smallest, and in mature and old-aged rats it increased. However, the difference between the age groups was not statistically significant ($p > 0.05$). A similar situation was registered in animals of the study group. However, statistically significant differences were observed only between young and old-aged rats ($p = 0.025$).

The decrease in enamel resistance in young animals is due to its insufficient mineralization after teething, the peculiarities of the enamel structure, and the specific structure (permeability, microhardness stability in an acidic environment) [13]. It is proved that the tooth enamel at the early stages of physiological "maturation" due to an insufficiently formed prismatic structure, lack of protective layer, significant permeability, large number of retention points has morphological characteristics of hypomineralization and low caries resistance and acid resistance [14]. This is confirmed by the data of clinical and laboratory studies, which indicate the crucial importance of the enamel mineralization processes in maintaining the state of caries resistance [15].

Conclusions

The resistance of enamel of teeth that are subjected to increased stress via supra-occlusal interactions is reduced in young, mature and old-aged rats in comparison with the control group. Reduced enamel resistance can be one of the risk factors in the occurrence of dental caries.

Analyzing the state of enamel resistance between the studied groups of animals, we also registered a significant difference in the resistance of tooth enamel. In the control group, the acid resistance of enamel is higher compared to study group ($p = 0.007$). This trend is typical for animals of all age groups, but the ERT-test data varies depending on the age of the rats and the experimental conditions.

In young rats from the control group, enamel resistance to acids was 16.7% higher than in the study group ($p = 0.025$). With age, the resistance of tooth enamel increases, but the general trend in the difference of the ERT-test values remains. Thus, in mature animals of the control group, the resistance of enamel to acid dissolution is 17.7% higher than in the study group ($p = 0.046$), and in old-aged – by 15.2% ($p = 0.2$).

That is, the results of the experiment indicate a decrease in the resistance of the enamel of teeth that are subjected to excessive stress. If we assume that the teeth are subjected to a similar load in young people engaged in physical exercises with weights, as well as in orthodontic patients whose teeth are forcibly moved, our data coincide with the results of other researchers [16].

Prospects for future research

The obtained data on the functional state of the enamel of teeth that are subjected to mechanical overload give grounds to investigate structural changes in the tissues of the teeth and periodontium in the supra-occlusal interactions of individual teeth in the age aspect.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Information about the authors

Звягін Сергій Миколайович, аспірант кафедри стоматології. Сумський державний університет, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна, 40007 (s.zvyagin@med.sumdu.edu.ua, 0661457570)

Лактін Юрій Володимирович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри стоматології. Сумський державний університет, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна, 40007 (y.lakhtin@med.sumdu.edu.ua, 0996699066)

References (список літератури)

1. Kniazeva MA, Cherniavskii YuP. *Okkliuzionnaia travma. Uchebno-metodycheskoe posobiie* [Occlusal trauma. Educational-methodical manual]. Vitebsk: VHMU Publ., 2012. 130 p.
2. Abolmasov NN. *Izbiratielnaia prishlifovka zubov* [Selective grinding of teeth]. Smoliensk: Smolienskaia hosudarstviennaia meditsinskaia akademiia Publ., 2004. 352 p.
3. Saravanan R, Babu P, Rajakumar P. Trauma from occlusion-An orthodontist's perspective. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2010;14(2):144-144. DOI:10.4103/0972-124X.70838
4. Smierdina YuH, Tio YeA, Smierdina LN. [Historical and cultural aspects of increased tooth abrasion]. *Sovriemennye problemy nauki I obrazovaniia*. 2016;1(5):40-40.
5. Gulamali AB, Hemmings KW, Tredwin CJ, Petrie A. Survival analysis of composite Dahl restorations provided to manage localised anterior tooth wear (ten year follow-up). *British dental journal*. 2011;9(4):211-211. DOI: 10.1038/sj.bdj.2011.683
6. Qian Y, Zhou X, Yang J. Correlation between cuspal inclination and tooth cracked syndrome: a three-dimensional reconstruction measurement and finite element analysis. *Dental Traumatology*. 2013;29(3):226-233. DOI: 10.1111/j.1600-9657.2012.01160.x
7. West NX, Lussi A, Seong J, Hellwig E. Dentin hypersensitivity: pain mechanisms and aetiology of exposed cervical dentin. *Clinical oral investigations*. 2013;17(1):9-19. DOI: 10.1007/s00784-012-0887-x
8. Fan J, Caton JG. Occlusal trauma and excessive occlusal forces: Narrative review, case definitions, and diagnostic considerations. *Journal of clinical periodontology*. 2018;1(45):199-206. DOI: 10.1002/JPER.16-0581
9. Mendiburu Z, Carrillo MJ, Lugo-Ancona P. Relationship between traumatic occlusion and abfractions; their role in pulp disease. *Revista Odontológica Mexicana*. 2017;21(2):81-86. DOI: 10.1016/j.rodex.2017.05.011
10. Calin DL. Correlations between occlusal stress and the occurrence of abfraction lesion. *Romanian Journal of Functional & Clinical, Macro- & Microscopical Anatomy & of Anthropology*. 2019;18(1):51-57.
11. Zapadniuk IP, Zapadniuk VI, Zakhariia YeA, Zapadniuk BV. *Laboratornye zhivotnye. Razviedeniie, soderzhaniie, ispolzovaniie v eksperimentie*. [Laboratory animals. Breeding, keeping, using in experiment]. 3rd rev. enl. Kyiv: Vyshcha shkola Publ., 1983. 383 p.
12. Okushko VR, Kosarieva LI. [Methodology for identifying dispensary groups of schoolchildren based on prenatal diagnosis of dental caries]. *Stomatologia*. 1983;1(6):8-10.
13. Farah RA, Swain MV, Drummond BK, Cook R, Atieh M. Mineral density of hypomineralised enamel. *J. Dent*. 2010;38(1):50-58. doi: 10.1016/j.jdent.2009.09.002.
14. Domieniuk DA, Chukov SZ, Artiunova AH, Ivaniuta OO, Yesaulienko YeYe, Dmitriienko SV. [Assessment of tooth enamel caries resistance based on the results of studying the chemical

- composition and surface microstructure during physiological maturation]. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik*. 2019;26(2):26-41. doi: 10.25207/1608-6228-2019-26-2-26-41
15. Skripkina HI, Yekimov YeV, Matskiieva OV. [Clinical and laboratory parameters of mineral metabolism in the oral cavity of caries-resistant preschool children]. *Aktyalnye voprosy meditsinskoi profilaktiki, diahnostiki i liecheniia stomatologichieskikh zabolievanii* [International Scientific and Practical Conference: topical issues of medical prevention, diagnosis and treatment of dental diseases] Minsk, 2019, pp. 179-184.
16. Buchnieva VO, Orieshaka OV, Nidosieko VB. [Characterization of the organs and tissues of the oral cavity of young people engaged in bodybuilding]. *Biulleten meditsinskoi nauki*. 2018;4(12):58-59.

(received 14.01.2020, published online 29.03.2020)

(одержано 14.01.2020, опубліковано 29.03.2020)

Наукове видання

Eastern Ukrainian Medical Journal

Науковий журнал

e-mail: eumj@med.sumdu.edu.ua
<http://eumj.med.sumdu.edu.ua>

Стиль та орфографія авторів збережені

Технічний редактор – Коваль М. В.

Комп'ютерне складання та верстання – Красько Н. А.

Художник-оформлювач – Коваль М. В.

Підписано до друку 29.03.2020. Формат 60x84/8
Папір офс. Друк офс.
Ум. друк. арк. 13,25. Обл.-вид. арк. 14,25.
Наклад 100 пр. Замовлення № _____

Сумський державний університет, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007.
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру
ДК № 3062 від 17.12.2007.

Надруковано у друкарні СумДУ
Вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007.