МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені Данила Галицького



ACTA MEDICA LEOPOLIENSIA

ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЧАСОПИС

2021, Том XXVII, № 1-2

ЛЬВІВ - 2021

MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE
DANYLO HALYTSKY LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY



ACTA MEDICA LEOPOLIENSIA

2021, Volume XXVII, Number 1-2

LVIV - 2021

Реєстраційне свідоцтво журналу: серія КВ № 15067-3639ПР від 15.04.2009 р.
Засновник: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького.
Періодичність: 4 рази у рік.

The Journal Registration Certificate: Series KB No. 15067-3639ПР dated April 15, 2009
Founder: Danylo Halytsky Lviv National Medical University
Periodicity: 4 times a year

"Львівський медичний часопис / Acta Medica Leopoliensia" внесено до Переліку наукових фахових видань України згідно наказу Міністерства освіти і науки України від 07.05.2019, за № 612, у категорію "Б", за спеціальностями: 091 - Біологія, 221 - Стоматологія, 222 - Медицина, 226 - Фармація, 228 - Педіатрія.

"Lviv Medical Journal / Acta Medica Leopoliensia" registered as a professional medium in Ukraine (Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine No. 612 dated May 7, 2019) belonging to "B" category in the specialties: 091 Biology, 221 Dentistry, 222 Medicine, 226 Pharmacy, 228 Paediatrics

"Львівський медичний часопис / Acta Medica Leopoliensia" внесено до міжнародних каталогів наукових видань і наукометричних баз: CiteFactor - Academic Scientific Journal, *ERIH PLUS* - European Reference Index for the Humanities and the Social Sciences, *EuroPub* - Directory of Academic and Scientific Journals, *JournalTOCs* - Journal Tables of Contents, *NCBI* - NLM Catalog National Center for Biotechnology Information, *NBUV* - National Library of Ukraine named after VI Vernadsky, *OAJI* - Open Academic Journals Index, *Research Bible* - Academic Resource Index, *ROAD* - Directory of open access scholarly resources, *WorldCat* - Online Computer Library Center (OCLC).

"Lviv Medical Journal / Acta Medica Leopoliensia" is abstracted and indexed in the following international catalogues of scientific literature and indexing data bases: CiteFactor - Academic Scientific Journal, ERIH PLUS - European Reference Index for the Humanities and the Social Sciences, EuroPub - Directory of Academic and Scientific Journals, JournalTOCs - Journal Tables of Contents, NCBI - NLM Catalog National Center for Biotechnology Information, NBUV - Vernadsky National Library of Ukraine, OAJI - Open Academic Journals Index, Research Bible - Academic Resource Index, ROAD - Directory of Open Access Scholarly Resources, WorldCat - Online Computer Library Center (OCLC)

79010, Львів-10, вул. Пекарська, 69.
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького.
Телефон: (032) 275-49-36, e-mail: aml.lnmu@gmail.com aml_lnmu@meduniv.lviv.ua azimenkovsky@ukr.net
Сайт: www.amljournal.com

79010, Lviv-10, Pekarska St., 69
Danylo Halytsky Lviv National Medical University
Phone number: (032) 275-49-36
E-mail: aml.lnmu@gmail.com, aml_lnmu@meduniv.lviv.ua, azimenkovsky@ukr.net
Website: www.amljournal.com

Цей номер журналу розглянуто і рекомендовано до друку
Вченою Радою Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького,
протокол № 2-ВР від 26.05.2021 р.

The following journal issue is discussed and recommended for print by the Scientific Council of
Danylo Halytsky Lviv National Medical University,
Minutes No. 2-BP dated May 26, 2021

Здано на складання 24.05.2021. Підписано до друку 27.05.2021. Формат 64×901/8.
Папір крейдяний. Друк офсетний. Умовн. друк. арк. 23,65. Умовн. фарбовідб. 24,69. Обл.-вид. арк. 25,11.
Тираж 300 пр. Ціна договірна.

Submitted for publication on May 24, 2021. Approved for print on May 27, 2021.
Format 64×901/8. Chalk paper. Offset printing.
Conventional printed sheets - 23.65. Conventional paint reflections - 24.69. Published sheets - 25.11.
An edition of 300 copies. Agreed price.

ISSN 1029 - 4244 (Print)
ISSN2415-3303 (Online)

Редакційна колегія

Головний редактор
Андрій Зіменковський
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна
Заступники головного редактора
Ірина Драпак
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна
Tomasz G. Rogula
Клініка Клівленда, Клівленд, США
Myroslava K. Romach
Університет Торонто, Торонто, Канада
Редактор по науковій етиці
Armen Yuri Gasparyan
Університет Бірмінгему, Бірмінгем, Великобританія
Виконавчий редактор
Anna Wiela-Hojenska
Вроцлавський медичний університет, Вроцлав, Польща
Редактор контенту для соціальних мереж
Олена Зімба
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна
Мирослава Сех
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна
Редактор статистичних даних
Тарас Гутор
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна
Оксана Ковальська
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна
Літературний редактор
Павло Содомора
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна
Любов Манюк
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна
Технічний редактор
Ольга Ткачук
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

Редакційна рада

Sakir Ahmed *(Інститут медичних наук Калінги, Бхубанешвар, Індія*

Юрій Андрашко *(Ужгородський національний університет, Ужгород, Україна)*

Борис Білинський *(Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна)*

Андрій Боржієвський *(Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна)*

Grzegorz Wallner *(Люблінський медичний університет, Люблін, Польща*
Наталія Виноград *(Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна*

Юрій Вовк *(Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна)*

Мечислав Гжегоцький *(Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна)*

Ihor Huk *(Віденський медичний університет, Відень, Австрія)*

Latika Gupta *(Інститут медичних наук Санджай Ганді, Лакхнау, Індія)*

Piotr Dziegiel *(Вроцлавський медичний університет, Вроцлав, Польща)*

Дмитро Добрянський *(Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна)*

Георгій Драннік *(Національна академія медичних наук України, Київ, Україна)*

Ігор Дзюбановьский *(Тернопільський національний медичний університет імені І. Горбачевського, Тернопіль, Україна)*

Дмитро Зербіно *(Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна*

Liudas Ivanauskas *(Литовський університет наук про здоров'я, Каунас, Литва)*

Andrzej Ksiazek *(Люблінський медичний університет, Люблін, Польща)*

Володимир Коваленко *(ННЦ "Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска, Національна академія медичних наук України)*

Юліан Кияк *(Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна)*

Роман Лесик *(Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна)*

Олександр Луцик *(Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна)*

Олексій Лукавецький *(Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна)*

Gloria Macassa *(Університет середньої Швеції, Сундсваль, Швеція)*

Валентин Макеєв *(Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна)*

Durga Prasanna Misra *(Інститут медичних наук Санджай Ганді, Лакхнау, Індія)*

Василь Мороз *(Вінницький національний медичний університет, Вінниця, Україна)*

Андрій Наконечний *(Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна)*

Олександр Надрага *(Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна)*

Тетяна Негрич *(Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна)*

Віра Пирогова *(Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна)*

Tomasz G. Rogula *(Клініка Клівленда, Клівленд, США)*

Myroslava K. Romach *(Університет Торонто, Торонто, Канада)*

Василь Русин *(Ужгородський національний університет, Ужгород, Україна)*

Krystyn Andrzej Sosada *(Сілезький Медичний Університет, Катовіце, Польща)*

Joaquim Soares *(Університет середньої Швеції, Сундсваль, Швеція)*

Ніна Смоляр *(Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна)*

Maciej Smietanski (*Медичний університет Гданська, Гданськ, Польща)*

Plamen Staikov *(Клініка Заксенхаузен, Франкфурт-на-Майні, Німеччина)*

Ростислав Стойка *(Інститут клітинної біології НАН України, Львів, Україна)*

Микола Тронько *(Інститут ендокринології та метаболізму ім. В.П. Комісаренка АМН України, Київ, Україна)*

Валентина Чоп'як *(Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна)*

Executive board

Editor-in-Chief
Andriy Zimenkovsky
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Associate Editors
Iryna Drapak
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine
Tomasz G. Rogula
Cleveland Clinic, Cleveland, United States
Myroslava K. Romach
University of Toronto, Toronto, Canada

Research Integrity Editor
Armen Yuri Gasparyan
Dudley Group NHS Foundation Trust, Teaching Trust of the University of Birmingham, UK

Managing Editor
Anna Wiela-Hojenska
Wroclaw Medical University, Wroclaw, Poland

Social media editor
Olena Zimba
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine
Myroslava Sekh
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Statistical Editor
Taras Gutor
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine
Oksana Kovalska
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Language Editor
Pavlo Sodomora
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine
Lyubov Manyuk
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Production Editor
Olha Tkachuk
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Editorial Board Members

Sakir Ahmed *(Kalinga Institute of Medical Sciences (KIMS), KIIT University, Bhubaneswar, India)*

Yuriy Andrashko *(Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine*

Borys Bilynsky *(Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine)*

Andriy Borzhiyevskyy *(Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine*

Valentyna Chopyak *(Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine*

Piotr Dziegiel *(Wroclaw Medical University, Wroclaw, Poland)*

Dmytro Dobryanskyy *(Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine)*

George Drannik *(National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev, Ukraine)*

Ihor Dzyubanovsky *(I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine)*

Mechyslav Gzhegotskyi *(Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine)*

Latika Gupta *(Sanjay Gandhi Postgraduate Institute of Medical Sciences, Lucknow, India)*

Ihor Huk *(Medical University of Vienna, Vienna, Austria)*

Liudas Ivanauskas *(Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania)*

Andrzej Ksiazek *(Medical University of Lublin, Lublin, Poland)*

Volodymyr Kovalenko *(National Academy of Medical Sciences of Ukraine)*

Yulian Kyyak *(Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine)*

Roman Lesyk *(Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine)*

Aleksander Lutsyk *(Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine)*

Oleksii Lukavetskyy *(Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine)*

Gloria Macassa *(Mid Sweden University, Sundsvall, Sweden)*

Valentyn Makeyev *(Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine)*

Durga Prasanna Misra *(Sanjay Gandhi Postgraduate Institute of Medical Sciences (SGPGIMS), Lucknow, India)*

Vasyl Moroz *(National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine*

Andrii Nakonechnyi *(Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine)*

Alexander Nadraga *(Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine)*

Tetyana Nehrych *(Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine)*

Vira Pyrohova *(Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine)*

Tomasz G. Rogula *(Cleveland Clinic, Cleveland, United States)*

Myroslava K. Romach *(University of Toronto, Toronto, Canada)*

Vasyl Rusyn *(Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine)*

Krystyn Andrzej Sosada *(Silesian Medical University, Katowice, Poland)*

Joaquim Soares *(Mid Sweden University, Sundsvall, Sweden)*

Nina Smolyar *(Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine)*

Maciej Smietanski *(Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland)*

Plamen Staikov *(DGD Clinics Sachsenhausen, Frankfurt am Main, Germany)*

Rostyslav Stoika *(Institute of Cell Biology National Academy of Sciences of Ukraine, Lviv, Ukraine)*

Mykola Tronko *(V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the Ukraine Academy of Medical Science, Kiev, Ukraine)*

Yuriy Vovk *(Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine)*

Nataliya Vynograd *(Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine)*

Grzegorz Wallner *(Medical University of Lublin, Lublin, Poland)*

Dmytro Zerbino *(Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine)*

© 2021 by the author(s). This work is licensed under **Creative Commons Attribution 4.0 International License** *https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/*

ЗМІСТ

Оригінальні праці

Надрага О.Б., Луцик О.Д., Клименко Х.П., Хомин О.Я. **8**
БАКТЕРІЙНА АДГЕЗІЯ НА КЛІТИНИ ЕПІТЕЛІЮ ПІДНЕБІННИХ МИГДАЛИКІВ ПРИ ІНФЕКЦІЙНОМУ МОНОНУКЛЕОЗІ

Меленчук Л.М., Шаргородська Є.Б. **15**
ВИВЧЕННЯ СТАНУ НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ВІД МАТЕРІВ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМИ СЕЧОВИДІЛЬНОЇ СИСТЕМИ

Ємченко Я.О., Іщейкін К.Є., Кайдашев І.П., Безега О.В., Гайдучок І.Г. **22**
ДОСЛІДЖЕННЯ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ ЦИРКАДНОГО РИТМУ З ТЯЖКІСТЮ ПЕРЕБІГУ ПСОРІАЗУ ТА ОЖИРІННЯ

Кеч Н.Р., Лук'яненко Н.С., Чайковська Г.С., Личковська О.Л., Кулачковська І.Ю., Гнатейко Н.О. **30**
ЕКОЗАЛЕЖНА ОСТЕОПЕНІЯ ЯК ПРОЯВ ЕКОПАТОЛОҐІЇ У ДІТЕЙ

Боженко М.І. **36**
ПАТЕРНИ ПЕРЕБІГУ БОЛЬОВИХ СИНДРОМІВ І ЇХ ХАРАКТЕРИСТИКИ У ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ

Олійник А.Г. **46**
РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНИХ І ДОДАТКОВИХ МЕТОДІВ ОБСТЕЖЕННЯ ПРИ ЛІКУВАННІ ЛОКАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ

Цивунін В.В., Штриголь С.Ю., Штриголь Д.В., Каврайський Д.П. **63**
ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИКОНВУЛЬСИВНОГО ПОТЕНЦІАЛУ СЕРЦЕВИХ ҐЛІКОЗИДІВ ЗА УМОВ ПЕНТИЛЕНТЕТРАЗОЛОВИХ СУДОМ У МИШЕЙ

Мисак З.С. **70**
ДОБРОВІЛЬНЕ МЕДИЧНЕ СТРАХУВАННЯ В УКРАЇНІ: СТАН ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ

Січкоріз О.Є. **76**
ФІНАНСОВО-ЕКОНОМІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТА МОЖЛИВОСТІ ПІДГОТОВКИ І ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ ЛІКАРІВ, ПРОВІЗОРІВ ТА ІНТЕРНІВ В УМОВАХ РЕФОРМУВАННЯ СИСТЕМИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

Зіменковський А.Б., Гутор Т.Г., Лесняк О.М. **83**
ОЦІНКА ЯКОСТІ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ЗА ДАНИМИ ЩОРІЧНИХ ЗВІТІВ (НА ПРИКЛАДІ УРОЛОҐІЧНОГО ВІДДІЛЕННЯ ЛЬВІВСЬКОЇ КОМУНАЛЬНОЇ МІСЬКОЇ КЛІНІЧНОЇ ЛІКАРНІ ШВИДКОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ)

Огляди літератури

Дуда О.Р., Сліпецький Р.Р., Бойко Н.І. **101**
ПРИНЦИПИ СТАДІЮВАННЯ МЕДУЛЯРНОГО РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ЗА AJCC TNM 8 РЕДАКЦІЇ

Ювілей

Кузик Ю.І. **117**
ПАТОЛОҐ. ВЧЕНИЙ. ЛЮДИНА (ДО 95 РОКІВ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ ЗЕРБІНО ДМИТРА ДЕОНИСОВИЧА)

ISSN 1029 - 4244 (Print)
ISSN2415-3303 (Online)

Львівський медичний часопис 2021. Т. 27. № 1-2
Acta Medica Leopoliensia 2021;27(1-2)

© 2021 by the author(s). This work is licensed under **Creative Commons Attribution 4.0 International License** *https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/*

CONTENTS

Original Research

A.B. Nadraga, O.D. Lutsyk, Kh.P. Klymenko, O.Ya. Khomyn **8**
BACTERIAL ADHESION OF PALATINE TONSILS EPITHELIAL CELLS IN INFECTIOUS MONONUCLEOSIS

L.M. Melenchuk, Y.B. Shargorodska **15**
CONDITION ASSESSMENT OF INFANTS BORN TO MOTHERS WITH URINARY DISEASES

Ya.O. Yemchenko, K.Ye. Ischeikin, I.P. Kaidashev, O.V. Bezeha, I.G. Gaiduchok **22**
THE RELATIONSHIP BETWEEN CIRCADIAN RHYTHM AND SEVERITY OF PSORIASIS AND OBESITY

N.R. Kech, N.S. Lukyanenko, H.S. Chaykovska, O.L. Lychkovska, I.Yu. Kulachkovska, N.O. Hnateyko **30**
ECO-DEPENDENT OSTEOPENIA AS A MANIFESTATION OF ECO-PATHOLOGY IN CHILDREN

M.I. Bozhenko **36**
PAIN SYNDROME PATTERNS AND THEIR CHARACTERISTICS IN MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS

A.G. Oliynyk **46**
RESULTS OF CLINICAL AND ADDITIONAL EXAMINATION METHODS IN THE TREATMENT OF LOCALIZED PERIODONTITIS

V.V. Tsyvunin, S.Yu. Shtrygol', D.V. Shtrygol', D.P. Kavraiskyi **63**
ANTICONVULSIVE POTENTIAL OF CARDIAC GLYCOSIDES UNDER CONDITIONS OF PENTILENTETRAZOLE-INDUCED SEIZURES IN MICE: COMPARATIVE STUDY

Z.S. Mysak **70**
VOLUNTARY MEDICAL INSURANCE IN UKRAINE: STATE AND PROSPECTS OF DEVELOPMENT

O.Ye. Sichkoriz **76**
THE FINANCIAL AND ECONOMIC RESULTS AND THE POTENTIALITIES OF TRAINING AND ADVANCED COURSES FOR DOCTORS, DISPENSING CHEMISTS, AND INTERNS UNDER CONDITIONS OF THE HEALTH CARE SYSTEM REFORMATION

A.B. Zimenkovsky, T.G. Gutor, O.M. Lesniak **83**
QUALITY ASSESSMENT OF MEDICAL CARE ACCORDING TO DATA OF ANNUAL REPORTS (AS EXEMPLIFIED BY UROLOGY DEPARTMENT OF MUNICIPAL NON-PROFIT ENTERPRISE "LVIV CLINICAL EMERGENCY HOSPITAL")

Literature Reviews

O.R. Duda, R.R. Slipetsky, N.I. Bojko **101**
PRINCIPLES OF MEDULLARY THYROID CANCER STAGING ACCORDING TO AJCC TNM 8th EDITION

Milestones

Yu.I. Kuzyk **117**
PATHOLOGIST. SCIENTIST. PERSONALITY (TO THE 95th BIRTHDAY OF DMYTRO D. ZERBINO)

© 2021 by the author(s). This work is licensed under **Creative Commons Attribution 4.0 International License** *https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/*

DOI: https://doi.org/10.25040/aml2021.1-2.008
УДК: 616.988.55:616.322-018.7-008.8-02-022.7

БАКТЕРІЙНА АДГЕЗІЯ НА КЛІТИНИ ЕПІТЕЛІЮ ПІДНЕБІННИХ МИГДАЛИКІВ ПРИ ІНФЕКЦІЙНОМУ МОНОНУКЛЕОЗІ

Надрага О.Б.[1] ORCID: 0000-0002-3688-6179
Луцик О.Д.[2] ORCID: 0000-0001-6819-804X
Клименко Х.П.[1] ORCID: 0000-0003-4131-8720
Хомин О.Я.[1] ORCID: 0000-0002-2509-8898
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна
[1] Кафедра дитячих інфекційних хвороб
[2] Кафедра гістології, цитології та ембріології

BACTERIAL ADHESION OF PALATINE TONSILS EPITHELIAL CELLS IN INFECTIOUS MONONUCLEOSIS

A.B. Nadraga *ORCID: 0000-0002-3688-6179*
O.D. Lutsyk *ORCID: 0000-0001-6819-804X*
Kh.P. Klymenko *ORCID: 0000-0003-4131-8720*
O.Ya. Khomyn *ORCID: 0000-0002-2509-8898*
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Ключові слова: *інфекційний мононуклеоз, діти, бактерійний тонзиліт, вірус Епштейн-Барр, бактерійна адгезія*
Для цитування: *Надрага О. Б., Луцик О. Д., Клименко Х. П., Хомин О. Я. Бактерійна адгезія на клітини епітелію піднебінних мигдаликів при інфекційному мононуклеозі. Львівський медичний часопис. 2021. Т. 27. № 1-2. С. 8-14. DOI: https://doi.org/10.25040/aml2021.1-2.008*
Для кореспонденції: *Клименко Христина Петрівна, Пекарська, 54, Львів, Львівська область, 79000*
e-mail: kristinkalnmu@gmail.com
Стаття надійшла: 1.03.2021 ***Прийнята до друку:*** 28.04.2021

Keywords: *infectious mononucleosis, children, bacterial tonsillitis, Epstein-Barr virus, bacterial adhesion*
For citation: *Nadraga AB, Lutsyk OD, Klymenko KhP, Khomyn OYa. Bacterial adhesion of palatine tonsils epithelial cells during infectious mononucleosis infection. Acta Medica Leopoliensia. 2021;27(1-2):8-14. DOI: https://doi.org/10.25040/aml2021.1-2.008*
For correspondence: *Klymenko Khrystyna Petrivna, Pekarska, 54, Lviv, Lviv region, Ukraine, 79000*
e-mail: kristinkalnmu@gmail.com
Received: March 1, 2021 ***Accepted:*** April 28, 2021

Реферат

Мета. *Встановлення особливостей колонізації слизової оболонки мигдаликів зіву патогенними і умовно патогенними мікроорганізмами шляхом електронно-мікроскопічного дослідження епітелію піднебінних мигдаликів зіву хворих з інфекційним мононуклеозом та гострим стрептококовим тонзилітом.*

Матеріали і методи. *Обстежено двох пацієнтів чоловічої статі - пацієнт П., віком 12 років з підтвердженим діагнозом інфекційний мононуклеоз та пацієнт А. віком 8 років, із гострим стрептококовим тонзилітом. Хворим проведено бактеріологічному дослідженні слизу поверхні мигдаликів зіву та зішкріб з поверхні епітелію мигдаликів зіву, зразки тканин досліджували у лабораторії електронної мікроскопії Міжфакультетської лабораторії експериментальних методів досліджень ЛНУ імені Івана Франка.*

Результати й обговорення. *Досліджено 36 препаратів епітеліальної тканини мигдалика пацієнта А. і 41 препарат - пацієнта П. При бактеріологічному*

Abstract

Aim. *To evaluate the features of pharynx tonsils mucous membrane colonization by pathogenic and opportunistic microorganisms using electron microscopic examination of pharynx palatine tonsils epithelium in patients with infectious mononucleosis and acute streptococcal tonsillitis.*

Materials and Methods. *Two patients, i.e. a patient P. (12 years old) with a confirmed diagnosis of infectious mononucleosis, and patient A. (8 years old) with acute streptococcal tonsillitis diagnosis were examined. A bacteriological examination of mucus and epithelium scraping from the surface of the pharyngeal tonsils was conducted. Tissue samples were examined in the electron microscopy laboratory of the Lviv National University.*

Results and Discussion. *36 tonsils epithelial tissue micro preparations of patient A. and 41 micro preparations of patient P. were studied. Streptococcus pyogenes, Str. pneumoniae, Str. viridans, Candida albicans, as well as non-pathogenic bacteria, Diphtheroides sp., Neisseria*

дослідженні слизу з поверхні мигдаликів зіву у пацієнта П виявлено: Str. pyogenes, Str. pneumoniae, Str. viridans, Candida albicans, а також непатогенні бактерії: Diphtheroides spp., Neisseria spp., Corynebacterium spp. У хворого А. виявлено: Staph. aureus, Str.viridans, Str.pneumoniae. Гістологічно у дослідженому матеріалі, отриманому від хворого з гострим тонзилітом біля поверхні мигдаликів спостерігалися еозинофіли із двосегементним ядром, специфічною зернистістю та фагоцитованими бактеріями кулястої форми у цитоплазмі. У пацієнта з інфекційним мононуклеозом виявлено нагромадження бактерій не лише у позаклітинному детриті, але й скупчення численних бактерій у цитоплазмі епітеліоцитів у вигляді виноградних грон.
Висновки. *Проведене електронно-мікроскопічне дослідження виявило відмінності у локалізації кокової флори (яку за морфологічними ознаками можна типувати як стрептококи) у епітеліальних тканинах при тонзилітах різної етіології - позаклітинна локалізація бактерій при гострому бактерійному тонзиліті та внутрішньоепітеліальна при тонзилітах на тлі інфекційного мононуклеозу.*

sp., and Corynebacterium spp. were identified as result of the bacteriological examination of mucus from the surface of the pharyngeal tonsils of the patient P.. Staph. aureus, Str. Viridans, and Str. pneumoniae were identified during a bacteriological examination of the patient A. Eosinophils with a two-segmented nucleus, specific granularity, phagocytosed spherical bacteria in the cytoplasm were detected during the histological examination of the materials taken from the surface of the patient with acute tonsillitis tonsils. Research shows that bacteria accumulate not only in the structure of extracellular detritus. Numerous bacteria accumulations were found in the cytoplasm of the epithelial cells in the patient with infectious mononucleosis also. The cell's shape resembles a bunch of grapes.
Conclusions. *The electron microscopic examination showed differences in the coccal flora localization. The extracellular localization of bacteria in the patient with acute bacterial tonsillitis, and intraepithelial presence of the bacteria in the patient with tonsillitis during infectious mononucleosis were found.*

Вступ

Одним з найбільш поширених симптомів інфекційного мононуклеозу (ІМ), який спричинений Епштейн-Бар вірусом (ЕБВ), є тонзиліт при якому в патологічний процес залучені піднебінні мигдалики, що покриваються щільним, мембраноподібним ексудатом. До складу ексудату входять бактерії, бактеріальні залишки та тканинний детрит. За даними літератури більшість мікроорґанізмів, які виявлені при бактеріологічних дослідженнях слизу з мигдаликів зіву при ІМ належать до мікрофлори, яка у здорових індивідуумів заселяє поверхні мигдаликів. Разом з тим, виявляються і бета-гемолітичні стрептококи, в основному груп А, С, G, а також представники анаеробної мікрофлори - Fusobacterium nucleatum, Prevotella intermedia [1].

Із метою встановлення особливостей колонізації слизової оболонки мигдаликів зіву патоґенними і умовно патоґенними мікроорґанізмами ми провели електронно-мікроскопічне дослідження епітелію піднебінних мигдаликів зіву хворих з ІМ та гострим стрептококовим тонзилітом.

Матеріал і методи

Під спостереженням перебувало двоє хворих - хлопець П., віком 12 років який перебував на стаціонарному лікуванні з діаґнозом ІМ, і хлопець А., віком 8 років, у якого було діаґностовано і проводилося лікування гострого стрептококового тонзиліту.

Діаґноз інфекційного мононуклеозу у хворого П. було встановлено на підставі типових симптомів захворювання, характерних змін загального аналізу крові (зокрема, наявності у мазку крові 12% атипових мононуклеарів) та підвищеного рівня специфічних імуноглобулінів (IgM до капсидного антиґену). При бактеріологічному дослідженні слизу з поверхні мигдаликів зіву у цього пацієнта виявлено: Streptococcus pyogenes у концентрації 4,0 lgКУО, Str. pneumoniae 3,7 lgКУО, Str. viridans - 3,1 lgКУО, Candida albicans - 2,7 lgКУО, а також непатоґенні бактерії: Diphtheroides sp., Neisseria sp., Corynebacterium spp.

Гострий стрептококовий тонзиліт у дитини А. було діаґностовано за характерними симптомами захворювання, наявністю ознак запалення у загальному аналізі крові (лейкоцитоз, прискорена ШОЕ), високого рівня С-реактивного протеїну та результатів бактеріологічного дослідження слизу з мигдаликів (Staph. aureus в концентрації 8,0 lgКУО, Str.viridans - 6,1 lgКУО, Str.pneumonia - 2,5 lgКУО).

ISSN 1029 - 4244 (Print)
ISSN2415-3303 (Online)

На першу добу стаціонарного лікування пацієнтам проведено зішкріб з поверхні епітелію мигдаликів зіву. Зразки тканин досліджували у лабораторії електронної мікроскопії Міжфакультетської лабораторії експериментальних методів досліджень ЛНУ імені Івана Франка.. Матеріал фіксували 1,5% розчином OsO_4 (CHEM, USA) в 0,2 М какодилаті натрію (Fluka) при pH 7,2 на протязі 2-2,5 годин та обезводнювали в зростаючих концентраціях етилового спирту (50%, 70%, 90%, 98%) по 30 хв. в кожному. Після проведення через пропіленоксид протягом 10 хв здійснювали заливку зразків в епоксидну смолу Epon-812 (Fluka) з подальшою полімеризацією протягом 24 год. в термостаті при температурі 60°С. Зрізи готували на ультрамікротомі УМТП-6М з використанням алмазного ножа DIATOM. Контрастування здійснювали у 1% розчині уранілацетату та в контрастері за Рейнольдсом [2,3]. Дослідження зрізів проводили з використанням трансмісійного електронного мікроскопа ТЕМ -100, фотографували цифровою камерою SONY - H9.

Методи досліджень, які використані в науково-дослідній роботі науково обґрунтовані, відповідають принципам Гельсінської декларації прав людини (1950 р.), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину (1997 р.) та вимогам чинного законодавства України. У ході проведення науково-дослідної роботи дотримано права та інтереси учасників дослідження відповідно до загальноприйнятих норм моралі, етики та деонтології. Пацієнти введені до дослідження згідно з письмовою інформованою згодою.

Результати й обговорення

Усього було досліджено 36 препаратів епітеліальної тканини мигдалика пацієнта А. і 41 препарат - пацієнта П. При цьому встановили, що більша частина поверхні мигдаликів вкрита багатошаровим плоским незроговілим епітелієм, який в окремих ділянках підлягав зроговінню. Сусідні епітеліоцити утворювали численні десмосомні контакти та інтердигітації плазматичної мембрани. Ядра клітин овальної форми з поодинокими інвагінаціями ядерної оболонки. У цитоплазмі виявлено вільно розсіяні рибосоми, а також окремі мітохондрії та елементи гранулярної ендоплазматичної сітки. Численні тонофібрили формували характерну внутрішньоклітинну мережу. За умов гострого стрептококового тонзиліту у детриті, який вкривав поверхню епітелію мигдалика, виявлено скупчення бактерій, які за формою та локалізацією можна розцінити як коки; водночас у цитоплазмі епітеліоцитів патологічні включення та бактерії не візуалізувалися (рис. 1- 3).

У дослідженому матеріалі, отриманому від хворого П., в окремих препаратах біля поверхні мигдаликів спостерігалися еозинофіли з характерним двосегементним ядром, специфічною зернистістю еліптичної форми, та, правдоподібно, фагоцитованими бактеріями кулястої форми у цитоплазмі (рис.4).

У цитоплазмі клітин поверхневого епітелію мигдалика добре розвинена везикулярна система, великі мітохондрії, множинні фібрили та внутрішньоклітинні включення,

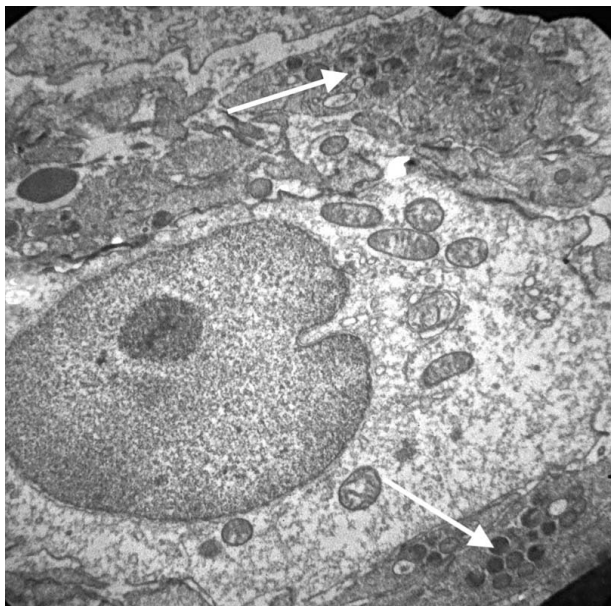


Рис. 1
Електронна мікрофотографія епітеліоцита піднебінного мигдалика пацієнта з гострим бактерійним тонзилітом. Стрілки вказують на грона електронно-щільних бактерій, які локалізовані в позаклітинному просторі, заповненому слизом та тканинним детритом. Збільшення × 6000

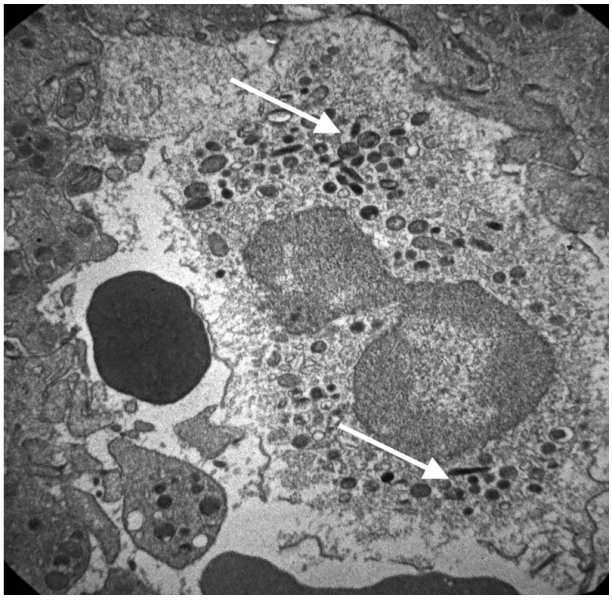


Рис. 2
Електронна мікрофотографія зішкребу поверхні піднебінного мигдалика пацієнта з гострим бактерійним тонзилітом. Плазматична мембрана епітеліоцита в стані цілковитої руйнації, цитоплазма заповнена гронами електронно-щільних бактерій (вказані стрілками). Збільшення × 6000

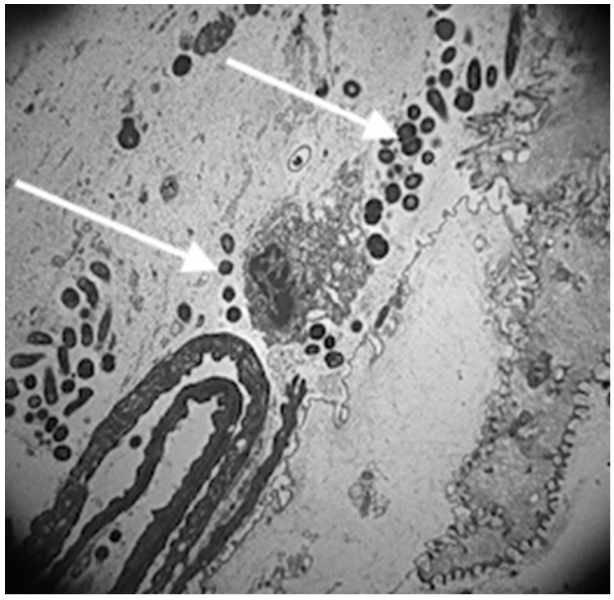


Рис. 3
Електронна мікрофотографія крипти піднебінного мигдалика пацієнта з гострим бактерійним тонзилітом. У заповненому слизом позаклітинному просторі візуалізуються скупчення електронно-щільних бактерій кулястої та овоїдної форми (стрілки). Збільшення ×10000

добре видно складки клітинної оболонки. Окрім нагромадження бактерій у позаклітинному детриті скупчення численних бактерій були виявлені у цитоплазмі епітеліоцитів; деякі з них мали вигляд виноградних грон (рис.4-7).

За результатами електронної мікро-

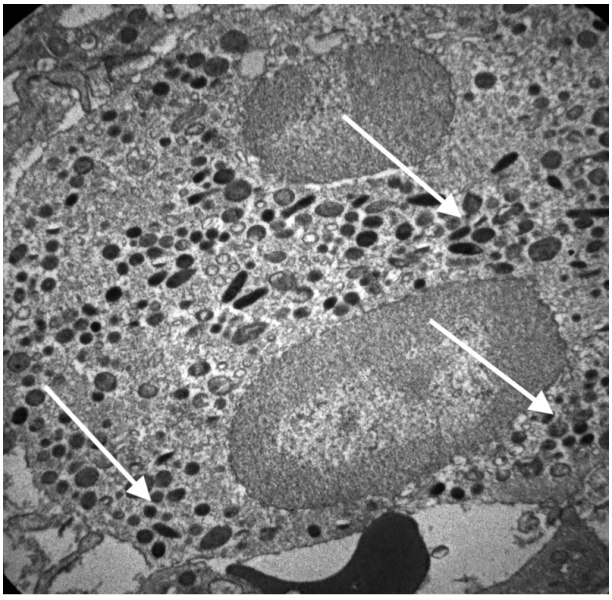


Рис. 4
Електронна мікрофотографія еозинофіла у складі піднебінного мигдалика пацієнта з інфекційним мононуклеозом. Частина електронно-щільної цитоплазматичної зернистості представлена фагоцитованими бактеріями кулястої форми (стрілки). Збільшення × 6000

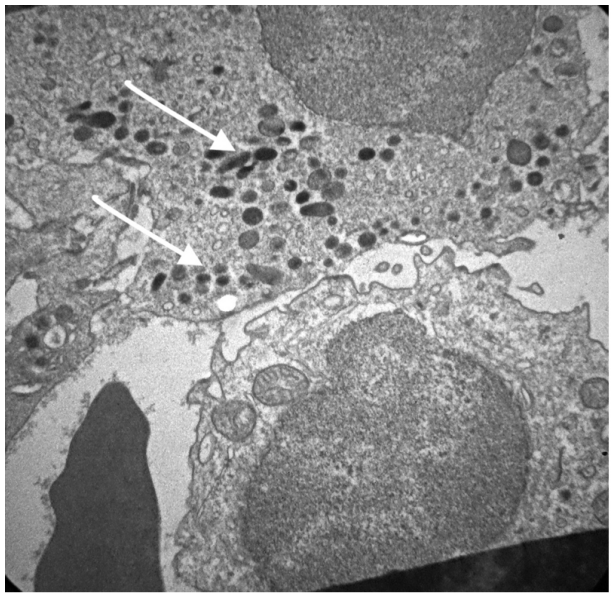


Рис. 5
Електронна мікрофотографія епітеліоцитів поверхні піднебінного мигдалика пацієнта з інфекційним мононуклеозом. Множинні колонії бактерій у цитоплазмі клітини (стрілки), поряд клітина вільна від бактерій.
Збільшення × 6000

ISSN 1029 - 4244 (Print)
ISSN2415-3303 (Online)

скопії встановлено відмінності у локалізації кокової флори (яку за морфологічними ознаками можна типувати як стрептококи) у епітеліальних тканинах при тонзилітах різної етіології - позаклітинна локалізація бактерій при гострому бактерійному тонзиліті та внутрішньоепітеліальна при тонзилітах на тлі ІМ.

Слизова оболонка носо- та ротоглотки, і мигдаликів зокрема, має декілька доволі складних механізмів захисту від колонізації та інвазії мікроорґанізмів. На першій лінії захисту патоґенні мікроорґанізми можуть бути адсорбовані та нейтралізовані плівкою слизу, що покриває поверхню мигдаликів та містить бактерицидні речовини - травні ферменти, лізоцим, лактоферин, дефензини тощо). До захисних механізмів належить десквамація епітелію, неспецифічні (пероксидаза, інтерферони, лізоцим, комплемент) та специфічні (імуноглобуліни) чинники, а також мукоциліарний кліренс та фагоцитоз. Усе вищезазначене зумовлює значну стійкість слизової оболонки носо- та ротоглотки до бактерійної інвазії.

Можна припускати, що ЕБВ уражаючи В-лімфоцити, призводить до зменшення продукції ними імуноглобулінів. У патоґенезі тонзиліту важливу роль відіграють два типи імуноглобулінів - секреторний імуноглобулін А (sIgA), який перешкоджає бактеріям осісти на поверхні епітелію, та IgG, який при контакті з бактеріями індукує бактеріолізис та посилює фагоцитоз. Поверхня піднебінних мигдаликів вкрита багатошаровим плоским незроговілим епітелієм, у якому відсутні війчасті клітини, що унеможливлює використання механізму муко-циліарного кліренсу, якому належить важлива роль у саноґенезі повітроносних шляхів [4, 5]

Традиційно стрептококи відносили до позаклітинних збудників, однак протягом останніх десятиліть низкою експериментальних досліджень встановлено, що деякі стрептококи, зокрема Str. Pyogenes, може локалізуватися і внутрішньоклітинно (цим можна пояснити наявність стрептококів у ротовій порожнині після терапії антибіотиками). Внутрішньоклітинна інвазія стрептококів була вперше описана ще у 1994 році LaPenta і співавт. які, використавши модель інфікування клітинної культури, продемонстрували, що

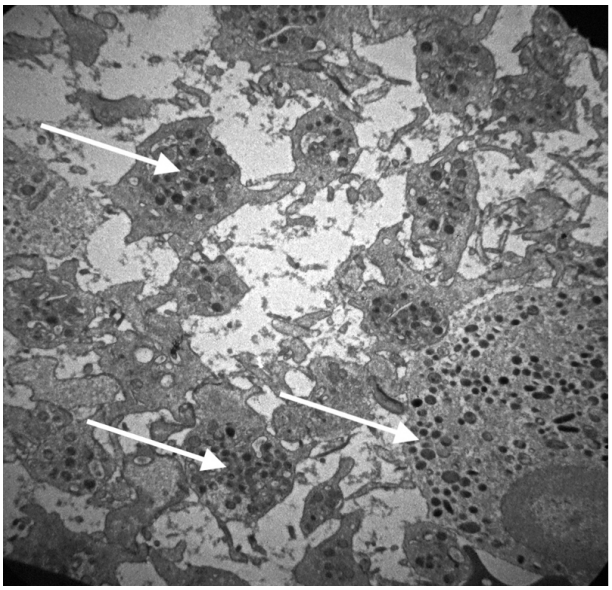


Рис. 6
Електронна мікрофотографія зішкребу піднебінного мигдалика пацієнта з інфекційним мононуклеозом. Множинні колонії бактерій у цитоплазмі епітеліоцита та у масі тканинного детриту, яким заповнений міжклітинний простір. Збільшення × 6000

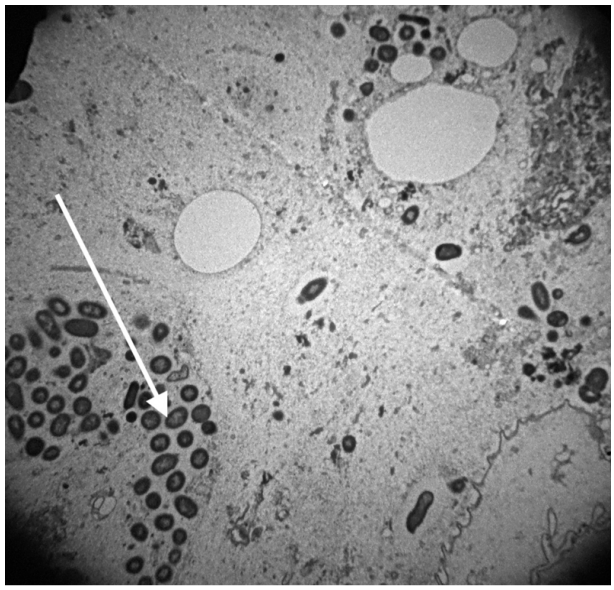


Рис. 7
Електронна мікрофотографія фрагменту епітеліоцита поверхні піднебінного мигдалика пацієнта з інфекційним мононуклеозом. Численні бактерії у цитоплазмі клітини (стрілка). Збільшення ×10000

Str. pyogenes може інфікувати клітини епітелію людини, які не мають здатності до фагоцитозу, з такою самою частотою як класичні внутрішньоклітинні патогени - лістерії, хламідії чи сальмонели [6, 7].

Запальні зміни у слизовій оболонці ротоглотки також обумовлені посиленням продукції медіаторів запалення, стимуляцією чутливих нервових закінчень, розширенням кровоносних судин і збільшенням їх проникливості, інфільтрацією клітинами імунної відповіді - макрофагами, мастоцитами, лімфоцитами, поліморфонуклеарними лейкоцитами тощо. У розвитку цих процесів, безумовно, провідну роль відіграє активація опортуністичної бактерійної мікрофлори, що завжди щільно заселяє слизові оболонки ротоглотки, на тлі імунодефіциту, обумовленого герпесвірусною інфекцією [8].

За даними Stenfors і співавт. [9] при інфекційному мононуклеозі на поверхні однієї епітеліальної клітини поверхні піднебінного мигдалика може фіксуватися більш як 500 різноманітних бактерій. Проведеними дослідженнями встановлено, що адгезія бактерій до епітеліоцитів мигдаликів, а також епітелію носоглотки обернено пропорційна до віку пацієнтів; водночас інтенсивність цього процесу зростає відповідно до збільшення тривалості захворювання [10].

На сьогодні вивчено декілька механізмів стрептококової інвазії в епітеліальні та ендотеліальні клітини. SfbI та М протеїни ініціюють цей процес шляхом зв'язування фібронектину, який надалі взаємодіє з інтегриновими рецепторами клітинної поверхні. Кластеризація інтегринових рецепторів спричиняє аґреґацію кавеол, внаслідок чого утворюються великі інвагінації плазматичної мембрани, які відтак колонізуються стрептококами. Деякі стрептококи, використовуючи зв'язаний з М-протеїном фібронектин, індукують комплекси вогнищевої адгезії та проникають через клітинну оболонку одним з двох механізмів - застібковим (zipper-like mechanism) або мембрано-урухомлюючим (membrane ruffling) [11]. Перший механізм спрямовує стрептококи у більш безпечний для них каверно-сомальний компартмент клітини, а другий скеровує бактерії у фаголізосоми, де більшість з них знищуються.

Можна припустити, що високий ступінь адгезії бактерій до епітеліальних поверхонь служить підґрунтям для масивної бактерійної колонізації, що спостерігається при ЕБВ тонзилітах з формуванням мембранозних нашарувань. Окрім масивної адгезії бактерій, переважно коків, на клітинах поверхневого епітелію мигдаликів зіву все ще недостатньо вивчене явище бактерійної інвазії епітеліоцитів при гострій ЕБВ інфекції. Результати нашого дослідження свідчать що ЕБВ та β-гемолітичному стрептококу належить синергетична роль у розвитку запальних захворювань верхніх дихальних шляхів.

Висновок

Проведені нами електронно-мікроскопічні дослідження виявили відмінності у локалізації кокової флори (яку за морфологічними ознаками можна типувати як стрептококи) у епітеліальних тканинах при тонзилітах різної етіології - позаклітинна локалізація бактерій при гострому бактерійному тонзиліті та внутрішньоепітеліальна при тонзилітах на тлі ІМ.

Література

1. Boiarska LM, Hrebeniuk LV, Ivanova KO, Akhtyrskyi VV. Mikrobna kontaminatsiia nosohlotky u ditei iz khronichnym tonzylitom i hastroezofahealnoiu refliuksnoiu khvoroboiu. Zaporozhskyi medytsynskyi zhurnal. 2019. 21(5): 650-655. (Боярська ЛМ, Гребенюк ЛВ, Іванова КО, Ахтирський ВВ. Мікробна контамінація носоглотки у дітей із хронічним тонзилітом і гастроезофагеальною рефлюксною хворобою. Запорожский медицинский журнал. 2019. 21(5): 650-655.) Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zmzh_2019_21_5_15.
2. Daddow LY. An abbreviated method of the double lead stain technique. J Submicrosc Cytol. 1986. 18(1): 221-224.
3. Reynolds ES. The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy. J Cell Biol. 1963. 17(1): 208-212. doi: 10.1083/jcb.17.1.208.
4. Feller L, Altini M, Khammissa RA, Chandran R, Bouckaert M, Lemmer J. Oral mucosal immunity. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2013. 116(5): 576-583. doi: 10.1016/j.oooo.2013.07.013. PMID:

ISSN 1029 - 4244 (Print)
ISSN2415-3303 (Online)

24119522.
5. Matrajt L, Gantt S, Mayer BT, Krantz EM, Orem J, Wald A, Corey L, Schiffer JT, Casper C. Virus and host-specific differences in oral human herpesvirus shedding kinetics among Ugandan women and children. Sci Rep. 2017. 7(1):13105. doi: 10.1038/s41598-017-12994-0. PMID: 29026166; PMCID: PMC5638921.
6. LaPenta D, Rubens C, Chi E, Cleary PP. Group A streptococci efficiently invade human respiratory epithelial cells. Proc Natl Acad Sci USA. 1994. 91(25): 12115-9. doi: 10.1073/pnas.91.25.12115. PMID: 7991594; PMCID: PMC45387.
7. Greco WR, Bravo G, Parsons JC. The search for synergy: a critical review from a response surface perspective. Pharmacol Rev. 1995. 47(2): 331-385. PMID: 7568331.
8. Dias EP, Rocha ML, Carvalho MO, Amorim LM. Detection of Epstein-Barr virus in recurrent tonsillitis. Braz J Otorhinolaryngol. 2009. 75(1): 30-4. doi: 10.1016/s1808-8694(15)30828-4. PMID: 19488557].
9. Stenfors LE, Bye HM, Raisanen S, Myklebust R. Bacterial penetration into tonsillar surface epithelium during infectious mononucleosis. J Laryngol Otol. 2000. 114(11): 848-852. doi: 10.1258/0022215001904149. PMID: 11144834.
10. Rusan M, Klug TE, Ovesen T. An overview of the microbiology of acute ear, nose and throat infections requiring hospitalisation. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2009. 28(3): 243-251. doi: 10.1007/s10096-008-0619-y. Epub 2008 Oct 2. PMID: 18830726
11. Dombek PE, Cue D, Sedgewick J, Lam H, Ruschkowski S, Finlay BB, Cleary PP. High-frequency intracellular invasion of epithelial cells by serotype M1 group A streptococci: M1 protein-mediated invasion and cytoskeletal rearrangements. Mol Microbiol. 1999. 31(3): 859-870. doi: 10.1046/j.1365-2958.1999.01223.x. PMID: 10048029

ISSN 1029 - 4244 (Print)
ISSN2415-3303 (Online)

Львівський медичний часопис 2021. Т. 27. № 1-2
Acta Medica Leopoliensia 2021;27(1-2)

© 2021 by the author(s). This work is licensed under **Creative Commons Attribution 4.0 International License** *https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/*

DOI: https://doi.org/10.25040/aml2021.1-2.015
УДК: 618.3:515.6+616-053.1:612.64

ВИВЧЕННЯ СТАНУ НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ВІД МАТЕРІВ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМИ СЕЧОВИДІЛЬНОЇ СИСТЕМИ

Меленчук Л.М. ORCID: 0000-0001-5318-9992
Шаргородська Є.Б. ORCID: 0000-0003-0240-4765
ДУ "Інститут спадкової патології НАМН України", м. Львів, Україна

CONDITION ASSESSMENT OF INFANTS BORN TO MOTHERS WITH URINARY DISEASES

L.M. Melenchuk *ORCID: 0000-0001-5318-9992*
Y.B. Shargorodska *ORCID: 0000-0003-0240-4765*
SI "Institute of Hereditary Pathology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Lviv, Ukraine

Ключові слова: *хвороби сечовидільної системи, новонароджені діти, ретроспективний аналіз*
Для цитування: *Меленчук Л. М., Шаргородська Є. Б. Вивчення стану новонароджених дітей від матерів із захворюваннями сечовидільної системи. Львівський медичний часопис. 2021. Т. 27. № 1-2. С. 15-21. DOI: https://doi.org/10.25040/aml2021.1-2.015*
Для кореспонденції: *Шаргородська Євгенія Борисівна, старший науковий співробітник відділення клінічної генетики ДУ "Інститут спадкової патології НАМН України", м. Львів, Україна, gendoctor86@gmail.com*
Стаття надійшла: 2.03.2021 ***Прийнята до друку:*** 12.04.2021

Keywords: *diseases of the urinary system, newborns, retrospective analysis*
For citation: *Melenchuk LM, Shargorodska YB. Condition assessment of infants born to mothers with urinary diseases. Acta Medica Leopoliensia. 2021;27(1-2):15-21. DOI: https://doi.org/10.25040/aml2021.1-2.015*
For correspondence: *Sharhorodska Yevheniya Borysivna, Senior Research Fellow, Department of Clinical Genetics, Institute of Hereditary Pathology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Lviv, Ukraine, gendoctor86@gmail.com*
Received: *March 2, 2021* ***Accepted:*** *April 12, 2021*

Реферат

Мета. *Дослідження чинників перинатальних ускладнень серед жінок з захворюваннями сечовидільної системи на основі ретроспективного аналізу стану їх новонароджених дітей.*

Матеріал і методи. *Проведено відбір 160 жінок з захворюваннями сечовидільної системи, які народжували дітей в Обласній клінічній лікарні м. Львова за період з 2014 по 2017 рік. Вивчено історії розвитку новонароджених дітей, які народились у жінок з клінічним діагнозом "Хвороби сечовидільної системи". Було проаналізовано термін гестації при народженні, антропометричні показники дітей, оцінка їх стану за шкалою Апгар. Отримані показники порівнювали з аналогічними параметрами контрольної групи.*

Результати й обговорення. *Проведено аналіз стану новонароджених дітей від 130 жінок з захворюваннями сечовидільної системи: 68 - жінок з гострим пієлонефритом, 62 - з хронічним пієлонефритом, та група порівняння -30 жінок контрольної групи (практично здорові). Дослідження терміну гестації показало, що кількість недоношених дітей була достовірно більше в групі дітей від матерів з гострим пієлонефритом - 13 (10,0%) та ще більше було їх від матерів з хронічним пієлонефритом - 25 (19,2%), порівняно з цим показниками в контрольній групі, де всі діти народились доношеними - 30 (100,0%) дітей,*

Abstract

The research aim *is to study factors of perinatal complications among women with diseases of the urinary system on the basis of retrospective analysis of their newborns' condition.*

Materials and Methods. *A total of 160 women with urinary diseases were selected for the study in Lviv Regional Clinical Hospital from 2014 to 2017. We studied the development of infants born to women with a clinical diagnosis of "Diseases of the urinary system". The newborns' gestational age at birth, anthropometric indicators, and condition assessment on the Apgar scale were analyzed. The obtained indicators were compared with similar parameters in the control group of healthy women that had given birth to live children in the same maternity department during the same period of time.*

Results and Discussion. *We analyzed the condition of infants born to 130 women with urinary diseases. 68 of them were hospitalized with pyelonephritis, and 62 - with chronic pyelonephritis. The control group included 30 healthy female patients. The gestation age analysis showed that the number of preterm babies was higher in the group of infants born to mothers with acute pyelonephritis - 13 cases (10.0%) and even much higher in the group of mothers with chronic pyelonephritis - 25 cases (19.2%). These results were compared with the data obtained from the control group in which 30 full-term*

ISSN 1029 - 4244 (Print)
ISSN2415-3303 (Online)

(P<0,05). У групі жінок із гострим пієлонефритом, більшість дітей народились з масою більше 2500,0 г - 55 (42,3%), масою менше 2500,0 г в цій групі було 13 (10,0%) новонароджених. У матерів з хронічним пієлонефритом діти масою від 2500,0 народились у 37 (28,5%) жінок, значна кількість дітей були малою масою (25 - 19,2%). У контрольній групі жінок всі 30 (100,0%) дітей народились доношеними масою більше 2500,0 г. Незадовільний стан дітей при народженні з оцінкою за шкалою Апгар менше 7 балів був у жінок із гострим пієлонефритом - у 15 (11,5%) випадках, у матерів з хронічним пієлонефритом - 25(19,2%). У групі здорових жінок усі діти при народженні були в задовільному стані.

Висновок. *Встановлено, що жінки з патологією сечовидільної системи складають групу ризику по перинатальних ускладненнях: виявлено достовірні відмінності в терміну гестації, маси тіла при народженні, оцінці за шкалою Апгар у жінок основної та контрольної груп (P<0,05). Діти від матерів з патологією сечовидільної системи часто народжувались недоношеними у порівнянні з контрольною групою (P<0,05), причому у жінок з хронічним пієлонефритом частіше, ніж у жінок з гострим: 13 (10,0%) - від матерів з гострим пієлонефритом, 25(19,2%) дітей - від матерів з хронічним пієлонефритом. В той час як в контрольній групі всі діти народились доношеними. Отже, жінок з патологією сечовидільної системи рекомендовано включати в "групу ризику" за перинатальними ускладненнями.*

babies (100.0%) were born, (p <0.05). In the group of women with acute pyelonephritis, the majority of infants were born with the body weight more than 2500.0 g - 55 cases (42.3%), and 13 (10.0%) infants with the birth weight less than 2500.0 g. The mothers with chronic pyelonephritis gave birth to infants with the body weight less than 2500.0 g in 37 cases studied (28.5%). There was also a significant number of low birth weight newborns in this group - 25 cases (19.2%). In the control group, all 30 babies (100.0%) were born healthy weighing over 2500.0 g. Infants receiving less than 7 points on the Apgar scale were born to women with acute pyelonephritis in 15 cases (11.5%) and to mothers with chronic pyelonephritis in 25 cases (19.2%). In the group of healthy women, all newborns' condition was satisfactory.

Conclusions. *Women with urinary pathology are confirmed to be at risk of perinatal complications. The research has revealed the significant differences in gestational age, birth weight, and the Apgar score among infants born to women in the main and control groups (p<0.05). The infants whose mothers suffered from urinary pathology were often born prematurely: 13 (10.0%) - to mothers with acute pyelonephritis and 25 (19.2%) - to mothers with chronic pyelonephritis. At the same time the infants in the control group were born healthy (100.0%). Therefore, women with urinary pathology are recommended to be included in the "risk group" for perinatal complications.*

Вступ

Демоґрафічна ситуація в Україні характеризується стійкою депопуляцією в результаті падіння народжуваності при високому рівні смертності населення (1171,1 на 100 тис.). В цих умовах зниження перинатальної смертності, збереження життя та здоров'я новонароджених є необхідною умовою демоґрафічного розвитку України та фактором національної безпеки. [1, 4]. Дослідження ґенетико-демоґрафічних процесів, проведені впродовж останніх років в Україні, засвідчили, що соціально обумовлена демоґрафічна криза, яка спостерігається в країні, значно поглиблюється за рахунок репродуктивних втрат, які проявляються у підвищенні частоти втрачених вагітностей та народженні неповноцінного потомства у жінок з патологією репродуктивної системи [6, 12].. Низький рівень репродуктивного здоров'я в значній мірі обумовлений також високим рівнем перинатальних втрат [12, 13].

Зниження перинатальної захворюваності та смертності завжди було і залишається однією з найважливіших завдань акушерства і неонатології [1]. Якість надання медичної допомоги плоду і новонародженому в перинатальному періоді є одним з інтегральних показників якості всієї медичної допомоги населенню. За значимістю для становлення здоров'я дитячого орґанізму і , отже, здоров'я нації, перинатальний період є унікальним і не може порівнюватись з жодним іншим віковим періодом [10, 12].

Проґрама перинатального аудиту була опрацьована у 1995 році у Скандинавії і знайшла широке застосування для аналізу перинатальної смертності у країнах Балтії, Європи, країнах СНД [4]. Однак механізми попередження перинатальної смертності дотепер не досить вивчені і не розроблені, і перш за все тому, що всі дослідження ведуться на-

вколо вагітної жінки, а плід, як окремий пацієнт, ще не заслужив на належну увагу.

Серед різних груп високого ризику в останні роки все частіше виділяють жінок з екстраґенітальними захворюваннями [16, 12]. Розповсюдженість усіх видів екстраґенітальної патології в популяції вагітних суттєво висока і складає (не вважаючи на молодий вік) не менше 50%. Аномалії розвитку дитини спостерігаються при екстраґенітальних захворюваннях матері в 4 рази частіше, ніж у загальній популяції. Виявлено залежність між важкістю клінічного перебігу захворювання у вагітної і ступенем порушення стану плода та новонародженого. Переконливо доведена роль екстраґенітальних захворювань (хвороб внутрішніх орґанів) і акушерських ускладнень (пізні гестози, недоношеність, порушення скорочувальної функції матки, ізоімунної сенсибілізації тощо) у розвитку перинатальної патології [1, 4].

На сучасному етапі розвитку акушерства і неонатології поняття перинатальної диспансеризації плода як такого не існує. На сьогодні дані про стан плода в антенатальному періоді мізерні, часто обмежуються малообґрунтованим висновком - "внутрішньоутробна хронічна гіпоксія плода" і, зазвичай, оцінюються клініцистами-неонатологами вже після народження хворої дитини. Практично не оцінюється проґноз стану плода в пологах, ступінь ризику розвитку дизадаптаційних синдромів, немає розроблених, науково-обґрунтованих критеріїв вибору методу розродження в інтересах плода, не розроблені алгоритми лікарської тактики при виявленні перинатальних факторів, що діють на плід [1, 2].

Фактори ризику повинні виявлятися й оцінюватися вчасно, тобто до народження дитини, з метою пом'якшення їх дії або усунення, а також для ранньої діаґностики і проґнозування невідкладних станів і порушень адаптації у новонароджених дітей у ранньому неонатальному періоді. [5, 11, 14, 16].

Успіхи першого десятиліття XXI століття в сфері медицини, біології, а також медичної ґенетики дозволили з принципово нових позицій оцінити патоґенез таких ускладнень вагітності, які виникли на ґрунті екстраґенітальної патології, а також інші причини репродукційних втрат, що за своєю соціальною і медичною значимістю залишаються актуальною проблемою сучасного акушерства [11, 14, 15, 16]. Якщо раніше акушерські ускладнення розглядалися в основному як симптомокомплекс, а їхнє лікування носило симптоматичний характер, то на даному етапі розвитку сучасного акушерства інтенсивно вивчаються етіопатоґенетичні аспекти виникнення ускладнень гестаційного періоду і розробляються принципи їх профілактики. [3, 6, 7]. Основні труднощі, пов'язані з вивченням даної проблеми, обумовлені поліетіологічністю перинатальних втрат. Дана патологія може бути обумовлена хромосомними аномаліями, ґенними мутаціями, спадкоємною схильністю, ендокринними й імунними порушеннями, аномаліями розвитку матки та ін. [3].

На думку авторів, особливості перебігу вагітності та її наслідки при хронічній нирковій недостатності (ХНН) важко систематизувати ще і в зв'язку з неготовністю багатьох акушерів-гінекологів до діаґностики початкової ниркової недостатності у вагітних [3].

Оскільки переважна більшість пацієнток з хронічними хворобами нирок не мають скарг і погіршення самопочуття аж до термінальної ХНН, це захворювання відноситься до категорії "тихих вбивць" [8, 13], а лікарі будь-яких спеціальностей, в тому числі акушери-гінекологи, повинні бути готові до діаґностики ХНН у вагітних з урахуванням специфіки гемодинамічної перебудови.

За даними досліджень, проґресування порушень функції нирок часто призводить до консервативно курабельної ниркової недостатності [3, 9].

Формування патології в перинатальному періоді в 99,5% випадків пов'язано зі станами, які виникають до початку пологів, у період пологів і з'являються до моменту народження дитини, і тільки у 0,5% малюків виникають в перший тиждень життя. Із погляду на пошук резервів поліпшення якості допо-

ISSN 1029 - 4244 (Print)
ISSN2415-3303 (Online)

моги в перинатальному періоді й оцінки структури перинатальної смертності заслуговує на увагу перинатальний аудит, який дозволяє ідентифікувати випадки перинатальної смертності, яких потенційно можна було б уникнути.

Основними причинами перинатальної патології визнано ускладнення під час пологів, інфекції вагітних, порушення здоров'я матерів і вроджені аномалії [1, 4, 14]. За даними дослідників, можна запобігти 1,1 млн. випадків перинатальних ускладнень шляхом забезпечення загального охоплення необхідними заходами, у тому числі більш 100 000 випадків - шляхом раннього виявлення і адекватного ведення вагітних із "групи ризику" [6, 10, 11].

Узагальнюючи все вище викладене, представляється доцільним провести оцінку стану новонародженого від вагітних жінок з екстрагенітальними захворюваннями, а саме патологією сечовидільної системи, для визначення чинників ризику патологічного стану плоду та розробки методів діагностики і профілактики перинатальної патології у цього контингенту жінок.

Метою роботи було дослідження чинників перинатальних ускладнень у жінок з захворюваннями сечовидільної системи, які проживають у Львівській області на основі ретроспективного аналізу стану їх новонароджених дітей.

Матеріал і методи

Для ретроспективного аналізу стану новонароджених проведений відбір історій 160 жінок з патологією сечовидільної системи, які народжували в Обласній клінічній лікарні м. Львова за період з 2014 по 2017 рік (форма №111/о). Відібрані історії розвитку новонародженого (форма № 097/о) у жінок з клінічним діагнозом "Хвороби сечовидільної системи" згідно Міжнародної класифікації хвороб -10 (N010- - N099). Для вивчення динамічних характеристик при аналізі отриманих показників ми порівнювали їх з аналогічними параметрами групи порівняння: здорові жінки, що народили живих дітей у пологовому відділенні ОКЛ за 2014-2017 рік, 30 здорових вагітних жінок, що народили 30 здорових дітей за той же період часу, склали контрольну групу. Для оцінки стану новонароджених дітей серед жінок з захворюваннями сечовидільної системи було вивчено термін гестації при народженні, антропометричні показники дітей, оцінка їх стану за шкалою Апґар.

Статистичне опрацювання отриманих результатів проводили за методом варіаційної статистики за допомогою комп'ютерних програм "Statistica 6.0" та Excel 5.0". Для статистичної оцінки гіпотез використовували критерій Стьюдента - t , відмінності вважали вірогідними при $P<0,05$.

Результати й обговорення

У результаті виконання роботи було створено дві групи обстежуваних - основна 130 вагітних (ОГ) та контрольна 30 жінок (КГ) з фізіологічним перебігом вагітності. Основна група обстежуваних жінок складала 130 вагітних жінок з захворюваннями сечовидільної системи, яка була розділена на дві групи: I - вагітні з гострим пієлонефритом (ГП), в цю групу увійшли вагітні жінки, у яких вперше під час даної вагітності відмічалися скарги з боку нирок та при обстеженні був виставлений діагноз гострого пієлонефриту. У II групу були включені вагітні з хронічним пієлонефритом (ХП): жінки, які раніше до вагітності мали захворювання сечовидільної системи.
У жінок з фізіологічним перебігом вагітності (III група - контрольна) репродуктивний анамнез не був обтяжений, всі вони були практично здорові. Вагітність у всіх випадках перебігала без ускладнень, фізичний розвиток їх був добрим або задовільним, роди відбулися без ускладнень.

Для оцінки стану новонароджених дітей у жінок з захворюваннями сечовидільної системи було вивчено термін гестації при народженні, антропометричні показники дітей, оцінка їх стану за шкалою Апґар. Розподіл новонароджених дітей від матерів з захворюваннями сечовидільної системи за терміном

Таблиця 1

Розподіл новонароджених дітей від матерів з захворюваннями нирок за терміном гестації

Група, кількість n (%)		Доношені діти Кількість		Недоношені діти Кількість	
		n	%	n	%
Основна, n/% 130/100	ГП– 68 (52,3)	55	42,3	13	10,0
	ХП– 62 (47,7)	37	28,5	25	19,2
Контрольна 30/100		30	100	-	-
Статистичні показники		t*=13,1, P*<0,05 t**=18,06, P**<0,05		t*=3,8, P*<0,05 t**=5,56, P**<0,05	

** порівняння групи ГП з контрольною; ** порівняння групи ХП з контрольною*

гестації подано у Табл. 1.

При аналізі даних табл.1 встановлено: в основній І групі з ГП та ІІ - з ХП, було достовірно менше доношених дітей 55(42,3%) та 37 (28,5%) відповідно, порівняно з групою дітей, від матерів контрольної групи 30 (100,0%). Відповідно, кількість недоношених дітей достовірно переважала в групі дітей від матерів з патологією сечовидільної системи: 13(10,0%) в групі І з ГП, та 25 (19,2%) - в групі ІІ з ХП порівняно з показниками в контрольній групі дітей (P<0,05), (Табл. 1). Слід відмітити, що кількість недоношених дітей в групі с ХП була суттєво вищою, ніж в групі з ГП.

Антропометричні показники новонароджених дітей від матерів з патологією сечовидільної системи та контрольної групи показано в Табл. 2.

Аналіз показника маси тіла дітей при народженні показав, що в групі жінок з ГП більшість дітей народились з масою більше 2500,0 г: від 3000 до 3499,0 г було 20 (15, 4%) дітей, масою 2500,0-2999,0 г - 17 (13,0%) та 3500,0 - 3999,0 г - 15 (11,5%) новонароджених. Дітей масою менше 2500,0 г в цій групі народилось 13 (10,0%): 6 (4,6,%) мали масу 2000,0 -2499,0 г, а 7 (5,4%) - 1500,0 -1999,0 г (P<0.05).

У ІІ групі матерів з ХП найчастіше народжувались діти масою від 2500,0 до 2999,0 г - 29 (22,3%). Також в цій групі значна кількість дітей були малою масою, менше 2500,0 г (25-19,2%): 12 (9,2%) дітей мали масу 2000,0 г - 2499,0 г, 10 (7,8%) дітей - 1500,0 г -1999,0 г і 3 (2,3%) дитини народились з масою від 1000,0 г до 1499,0 г (P<0.05). У контрольній групі жінок всі діти народились доношеними: 5 (16,7%) дітей мали масу від 2500,0-2999,0 г, більшість - 21(70,0%) масу 3000,0-3499,0 г і одна дитина (3,3%) - масу більше 4000,0 г (Табл. 2).

Оцінка стану дітей від матерів з патологією сечовидільної системи при народженні за шкалою Апґар подано у Табл. 3.

Встановлено, що у 53 (40,9%) випадках стан дітей після народження від жінок з ГП був задовільним, діти народилася з оцінкою по Апґар 7-8 балів. У 15(11,5%) дітей спостерігався незадовільний стан при народженні, з оцінкою за шкалою Апґар 6-5 и ниж-

Таблиця 2

Антропометричні дані новонароджених дітей від матерів патологією сечовидільної системи

Група дітей, кількість, n (%)		Показники (n/%) Маса, г							Зріст, см		
		1000-1449	1500-1999	2000-2499	2500-2999	3000-3499	3500-3999	4000 та>	40-44	45-49	50-54
Основна n=130 (100%)	ГП	-	7(5,4)	6(4,6)	17(13,0)	20(15,4)	15(11,5)	3(2,3)	-	30(23,1)	38(29,2)
	ХП	3 (2,3)	10 (7,8)	12 (9,2)	29(22,3)	8(6,2)	-	-	19(14,5)	35(26,9)	8(6,2)
Контрольна n=30 (100%)		-	-	-	5(16,7)	21 (70,0)	3 (10,0)	1(3,3)	-	-	30(100)
Статистичні показники		t**=1,75, p**>0,05	t*=2,72, p*<0,05; t**=3,32, p**<0,05	t*=2,5, p*<0,05; t**=3,63, p**<0,05	t*=0,78, p*>0,05; t**=1,07, p**>0,05	t*=9,8, p*<0,05; t**=12,64 p**<0,05	t*=0,37, p*>0,05; t**=3,33, p**<0,05	t*=0,45, p*>0,05; t**=1,84, p**>0,05	t**=4,7, p**<0,05	t*=6,25, p*<0,05; t**=6,92, p**<0,05	t*=17,75, p*<0,05; t**=44,34 p**<0,05

** порівняння групи ГП з контрольною; ** порівняння групи ХП з контрольною*

Таблиця 3

Оцінка стану дітей від матерів з патологією сечовидільної системи за шкалою Апґар

Група дітей, кількість, n (%)		Показники (кількість дітей,n/%)						
		Оцінка за шкалою Апґар				Виписка додому	Скерування у реанімаційне відділення	Помер
		5 б. і <	6 б.	7 б.	8 б. і >			
Основна	ГП	3(2,3)	12(9,2)	18(13,8)	35(26,9)	61(46,9)	7(5,4)	-
n=130 (100%)	ХП	10 (7,8)	15 (11,5)	16(12,3)	21(16,2)	48(36,9)	13(10,0)	1(0,8)
Контрольна n=30(100%)		-	-	2(6,7)	28(93,3)	30	-	-
Статистичні показники		t*=1,75, P*>0,05; t**=3,32, P**<0,05	t*=3,63, P*<0,05; t**=4,11, P**<0,05	t*=1,81, P*>0,05; t**=1,47, P**>0,05	t*=14,36, P*<0,05; t**=18,87 P**<0,05	t*=12,13, P*<0,05; t**=14,91 P**<0,05	t*=2,72, P*<0,05; t**=3,8, P**<0,05	t**=1,02, P**>0,05

** порівняння групи ГП з контрольною; ** порівняння групи ХП з контрольною*

че балів (P<0.05). Виписані додому в задовільному стані в цій групі 61(46,9%) дітей, а 7(5,4%) були переведені для подальшого лікування в реанімаційний відділ

У 37(28,5%) дітей в II групі, від матерів з ХГ, стан при народженні був задовільний, з оцінкою за шкалою Апґар 7-8 балів, а 25(19,2%) дітей мали оцінку за шкалою Апґар 6-5 і менше балів (P<0.05). Вірогідні відмінності встановлені у всіх групах порівняння (Табл. 3). Виписані додому в задовільному стані в цій групі 48(36,9%) дітей, 13(10,0%) були переведені для подальшого лікування в реанімаційний відділ, а одна (0,8%) дитина померла.

Висновок

Встановлено, що жінки з патологією сечовидільної системи складають групу ризику по перинатальних ускладненнях. Отримані дані про достовірні відмінності в терміну гестації, маси тіла при народженні, оцінки за шкалою Апґар у жінок основної та контрольної груп (P<0,05). Діти від матерів з патологією сечовидільної системи часто народжувались недоношеними: 13 (10,0%) - від матерів з ГП, 25(19,2%) дітей від матерів з ХП. В той час як в контрольній групі всі діти народились доношеними (P <0,05). Стан дітей в групі жінок з ГП та ХП при народженні достовірно частіше був порушений, з оцінкою за шкалою Апґар менше 7 балів, у порівнянні з контрольною групою (P<0,05). У прогностичному плані виникнення перинатальної патології ХГ більш загрозливий у порівнянні з ГП.

Література

1. Antypkin, Yu. H., Volosovets, O. P., Maidannyk, O. P., Berezenko V.S., Moiseenko R. O . The health of the child population is the future of the country. Child`s health. 2018; 1: 11-21. Ukrainian. (Антипкін Ю.Г., Волосовець О. П., Майданник О. П., Березенко В.С., Моісеєнко Р.О. Стан здоров'я дитячого населення - майбутнє країни. Здоровье ребенка. 2018; 1: 11-21).
2. Arkhipov EV, Sigitova ON, Bogdanova AR Modern recommendations for the diagnosis and treatment of pyelonephritis from the standpoint of evidence-based medicine. Bulletin of modern clinical medicine. 2016; 6; 8: 115-120. Russian. (Архипов Е.В., Сигитова О.Н., Богданова А.Р. Современные рекомендации по диагностике и лечению пиелонефрита с позиции доказательной медицины. Вестник современной клинической медицины. 2016; 9(6) 8: 109-114). DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(6).109-114.
3. Cheng PJ, Huang SY, Su SY, Hsiao CH, Peng HH, Duan T.Prognostic Value of Cardiovascular Disease Risk Factors Measured in the First-Trimester on the Severity of Preeclampsia. Medicine (Baltimore). 2016; Feb; 95(5). doi: 10.1016/.
4. Hrabar, V. V., Arbuzova, S. B., Feskov, O. M. Preconception and prenatal monitoring algorithms in families with impaired reproductive function. Bulletin of problems of biology and medicine, 2015; 1: 121- 126. Ukrainian. (Грабар В.В., Арбузова С.Б., Феськов О.М., Ніколенко М.І., Телітченко А.Г. Алгоритми прекон-цепційного і пренатального моніторингу в родинах з порушеннями репродуктивної функції. Вісник проблем біології і медицини. 2015; 1: 121-126.
5. Kosilova, S. Ye. Obstetric and perinatal complications as risk factors for fetal growth retardation. Bukovyna Medical Bulletin. 2016; 20; 2 (78): 48-50. Ukrainian. (Косілова С. Є. Акушерські та перинатальні ускладнення, як фактори ризику затримки росту плода. Буковинський медичний вісник. 2016; 20; 2 (78): 48-50).
6. Melenchuk LM Analysis of reproductive potential among women with impaired renal function. South Ukrainian Medical Scientific Journal. 2020; 26: 27-

31. Ukrainian. (Меленчук Л.М. Аналіз репродуктивного потенціалу серед жінок з порушенням функції нирок. Південноукраїнський медичний науковий журнал. 2020; 26: 27-31).
7. Mishchenko VP, Likhachev VK, Rudenko IV. Preventive maintenance of obstetrics-gynecologic complications from positions etiopatogenetic approaches. Australian Journal of Education and Science. 2016; 1(17); 9: 575-582. (Міщенко В. П., Ліхачов В.К., Руденко І. В. Профілактика акушерсько-гінекологічних ускладнень з позицій етіопатогенетичних підходів) Australian Journal of Education and Science. 2016; 1(17); 9: 575-582.
8. Nadezhdin M.V. Complex prevention and treatment of fetal distress in pregnant women with pyelonephritis. Medical and social problems of the family. 2014; 19; 2: 41-46. Ukrainian. (Надеждін М.В. Комплексна профілактика та терапія дистресу плода у вагітних з пієлонефритом. Медико-соціальні проблеми сім'ї. 2014; 19; 2: 41-46).
9. Nicolle L.E. Management of asymptomatic bacteriuria in pregnant women. Lancet Infect. Dis. 2015; 15; 11: 1252-1254. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00145-0.
10. Nikolskaya I.G., Prokopenko E.I., Novikova S.V., Budykina T.S., Complications and outcomes of pregnancy in chronic renal failure. Almanac of Clinical Medicine. 2015; 37: 52-69. Russian. (Никольская И.Г., Прокопенко Е.И., Новикова С.В., Будыкина Т.С. Осложнения и исходы беременности при хронической почечной недостаточности. Альманах клинической медицины. 2015; 37: 52-69).
11. Ovalle A., Fuentes A., Chac?n V., Espinoza C. A new fetal death classification system. Rev. Med. Chil. 2016; 144; 8: 1020-1028.
12. Pasiieshvili, N. M. Analysis of perinatal morbidity and mortality in the conditions of the perinatal center and ways to reduce it. Science Rise, 2016; 1; 3 (18): 37-43. Ukrainian. (Пасієшвілі Н.М. Аналіз перинатальної захворюваності та смертності в умовах перинатального центру та шляхи її зниження. Science Rise. 2016; 1; 3 (18):37-43).
13. Pidvisotska, N. I. Current principles and problems of genetic genetic counseling. Clinical and experimental pathology. 2015; XIV; 2 (52):244-247. Ukrainian. (Підвисоцька Н.І. Сучасні принципи та проблеми медико-генетичного консультування. Клінічна та експериментальна патологія. 2015; XIV; 2(52): 244 - 247).
14. Rozhkovskaya NM, Sadovnicha OO The phenomenon of mutual burden in the combination of iron deficiency anemia and chronic urogenital infection in pregnant women. Bulletin of problems of biology and medicine. 2014; 4; 2 (114): 182-185. Ukrainian. (Рожковська Н.М., Садовнича О.О. Феномен взаємного обтяження при сполученні залізодефіцитної анемії та хронічної урогенітальної інфекції у вагітних . Вісник проблем біології і медицини. 2014; 4; 2 (114): 182-185).
15. Shargorodska E.B, Shkolnik O.S, Makukh G.V, Gelner N.V Study of clinical and genealogical features of women who gave birth to children with congenital pathology of the circulatory system. Odessa medical journal. 2018; 5 (169):69-74. Ukrainian. (Шаргородська Є.Б., Школьник О.С., Макух Г.В., Гельнер Н.В. Вивчення клініко-генеалогічних особливостей жінок, що народили дітей з вродженою патологією системи кровообігу. Одеський медичний журнал. 2018; 5 (169): 69-74).
16. Suskind AM, Saigal CS, Hanley JM, Lai J, Setodji CM, Clemens JQ. Incidence and management of uncomplicated recurrent urinary tract infections in a national sample of women in the united states; Urologic diseases of America project. Urology. 2016; Apr;90:50-5.

© 2021 by the author(s). This work is licensed under **Creative Commons Attribution 4.0 International License** *https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/*

DOI: https://doi.org/10.25040/aml2021.1-2.022
УДК: 616.517-056.5:613.1

ДОСЛІДЖЕННЯ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ ЦИРКАДНОГО РИТМУ З ТЯЖКІСТЮ ПЕРЕБІГУ ПСОРІАЗУ ТА ОЖИРІННЯ

Ємченко Я.О.[1] ORCID: 0000-0003-1207-6777
Іщейкін К.Є.[1] ORCID: 0000-0001-7887-0995
Кайдашев І.П.[1] ORCID: 0000-0002-4708-0859
Безега О.В.[1] ORCID: 0000-0002-9793-3880
Гайдучок І.Г.[2] ORCID: 0000-0003-2897-8417
[1]Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава, Україна
[2] ТзОВ "Львівський медичний інститут", м. Львів, Україна

RELATIONSHIP BETWEEN CIRCADIAN RHYTHM AND SEVERITY OF PSORIASIS AND OBESITY

Ya.O. Yemchenko[1] *ORCID: 0000-0003-1207-6777*
K.Ye. Ischeikin [1] *ORCID: 0000-0001-7887-0995*
I.P. Kaidashev [1] *ORCID: 0000-0002-4708-0859*
O.V. Bezeha [1] *ORCID: 0000-0002-9793-3880*
I.G. Gaiduchok [2] *ORCID: 0000-0003-2897-8417*
[1] Ukrainian Medical Dental Academy, Poltava, Ukraine
[2] Medical Institute in Lviv, Lviv, Ukraine

Ключові слова: *псоріаз, ожиріння, порушення циркадного ритму*
Для цитування: *Ємченко Я.О., Іщейкін К.Є., Кайдашев І.П., Безега О.В., Гайдучок І.Г. Дослідження взаємозв'язку циркадного ритму з тяжкістю перебігу псоріазу та ожиріння. Львівський медичний часопис. 2021. Т. 27. № 1-2. С. 22-29. DOI: https://doi.org/10.25040/aml2021.1-2.022*
Для кореспонденції: *Ємченко Яна Олександрівна, к.мед.наук, доцент, завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб, e-mail: yanaumsa@ukr.net*
Стаття надійшла: 19.02.2021 ***Прийнята до друку:*** *25.03.2021*
Keywords: *psoriasis, obesity, circadian rhythm disorders*
For citation: *Yemchenko YO, Ischeikin KY, Kaidashev IP, Bezeha OV, Gaiduchok IG. The relationship between circadian rhythm and severity of psoriasis and obesity. Acta Medica Leopoliensia. 2021;27(1-2):22-29. DOI: https://doi.org/10.25040/aml2021.1-2.022*
For correspondence: *Yemchenko Yana Oleksandrivna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Skin and Venereal Diseases, e-mail: yanaumsa@ukr.net*
Received: February 19, 2021 ***Accepted:*** March 25, 2021

Реферат

Мета. *Виявлення кореляційної залежності між циркадним ритмом за показниками змін хронотипу працездатності людини та показниками тяжкості перебігу псоріатичної хвороби, ступенем ожиріння, та ступенем негативного впливу захворювання на якість життя пацієнтів.*

Матеріал і методи. *Визначення індексів PASI, ДІЯЖ, ІМТ та хронотипу працездатності хворого.*

Результати й обговорення. *Результати кореляційного аналізу показали дуже високу негативну кореляційну залежність між хронотипом працездатності хворих та показниками ІМТ та високу негативну кореляційна залежність між показниками індексу PASI, ДІЯЖ та хронотипом працездатності хворих.*

Висновок. *Зміни циркадного ритму на вечірній тип хронотипу працездатності людини сприяє погіршенню перебігу псоріатичної хвороби, збільшенню маси тіла та тяжкості негативного впливу захворювання на якість життя пацієнтів.*

Abstract

The research **aim** *is to identify the correlation between circadian rhythm in terms of changes in the chronotype of human working capacity and severity of psoriasis progression, obesity, and the disease impact on the quality of patients' life.*

Materials and Methods. *The research focuses on the determination of the PASI, BMI, DIAG indexes and a patient's chronotype of working capacity.*

Results and Discussion. *The results of the correlation analysis showed a very high negative correlation between chronotype of patients' working capacity and BMI. They also demonstrated a high negative correlation between PASI and DIAG indicators and chronotype of patients' working capacity.*

Conclusions. *The circadian rhythm changes to the evening chronotype of human working capacity contribute to psoriasis worsening, weight gain, and negative impact of the disease on the quality of patients' life.*

Вступ

Псоріаз є найбільш поширеним дерматозом на який за даними світової статистики ВООЗ страждають близько 4% населення нашої планети [27]. Останнім часом відмічається зростання випадків коморбідності псоріазу та ожиріння, що призводить до виникнення тяжких, атипових, інвалідизуючих та резистентних до лікування форм псоріазу. Це в свою чергу, призводить до значного погіршення якості життя пацієнтів, зниження працездатності та соціальної активності хворих, що визначає не тільки медичну, але й соціальну значимість проблеми. На сучасному етапі ожиріння розглядається як багатофакторне захворювання з провідною роллю переїдання і низькою фізичною активністю на тлі ґенетичної схильності [22]. Окрім цих факторів, до можливих причин формування ожиріння також відносять епіґенетичні зміни, вплив ендокринних руйнівників, порушення складу кишкової мікрофлори, розлади харчової поведінки, порушення роботи циркадної системи орґанізму і зменшення тривалості сну. Спосіб життя сучасної людини за останні кілька десятиліть зазнав значних змін: зниження рухової активності, зміна характеру харчування, поява нових страв, моди на ресторани, кав'ярні, булочні і закусочні, реклами з барвистими ілюстраціями їжі і напоїв, пропаганда швидкого харчування, скорочення тривалості сну, змінний ґрафік роботи, тривалі трансмеріді анние перельоти. Також сучасний спосіб життя характеризується станом хронічного стресу, напруженості, яких зазнає людина в умовах великого міста, при виконанні професійних обов'язків на роботі і вдома. Все це сприяє формуванню неправильного варіанту харчової поведінки, порушенням функціонування циркадианной системи і розвитку десинхроноза [19]. Формуванню неправильних харчових стереотипів сприяють порушенням в синтезі і секреції гормонів, що регулюють апетит (серотонін, лептин, грелін, орексина і т.д.), а також порушення ритмічної роботи циркадіанною системи [4, 5, 19, 21]. Циркадіанна система являє собою складну ієрархічну структуру, яка синхронізує всі фізіологічні процеси в орґанізмі між собою і з ритмами навколишнього середовища [8, 9]. Потужними десінхронізаторами впливаючими на роботу циркадианної системи є світлові імпульси, час прийому їжі, планові фізичні навантаження та соціальні фактори [23]. Із циркадною системою орґанізму тісно взаємопов'язане поняття хронотипів хворих. Хронотип це стійка індивідуальна тимчасова періодизація психофізіологічного стану людини, в основі якої лежить ґенетично детермінована тривалість ендоґенного циркадианного ритму, що відображає індивідуальні особливості орґанізації добових ритмів. Виділяють 3 варіанти хронотипів хворих: ранковий тип - "жайворонок", вечірній тип - "сова", проміжний тип - "голуб". Існує теоретичне обґрунтування можливої ролі порушень харчової поведінки і індивідуального хронотипу в хворих в розвитку ожиріння. Однак, це питання залишається недостатньо вивченим і доведеним [16].

Тому подальше більш поглиблене вивчення залежності тяжкості перебігу псоріазу, вираженості ожиріння, від циркадного ритму сприятиме пошуку нових шляхів обмеження і попередження неґативних наслідків впливу абіотичних факторів на перебіг захворювання.

Мета дослідження: встановити роль циркадного ритму, порушення харчової поведінки та хронотипу у хворих на псоріаз з супровідним аліментарним ожирінням I-II ступеню та кореляційну залежність хронотипу хворих з тяжкістю перебігу псоріазу, вираженістю ожиріння та впливом захворювання на якість життя пацієнта.

Матеріал і методи

Обстежено 80 хворих з діаґнозом розповсюджений вульгарний псоріаз, прогресуюча стадія, середній ступінь тяжкості з супутнім ожирінням I-II ступеню, 51 (64%) чоловіків і 29 (36%) жінок віком від 35 до 65 років, тривалість захворювання становить від 3 до 36 років. Всі хворі під час обстеження знаходилися на стаціонарному лікуванні в Полтавському обласному шкірно-венерологічному диспан-

ISSN 1029 - 4244 (Print)
ISSN2415-3303 (Online)

сері. Псоріатичне ураження мало поширений характер в усіх хворих. Із анамнезу захворювання осінньо-зимовий тип псоріазу мали - 28 (35%) пацієнтів, весняно-літній - 2 (2,5%), недиференційований -50 (62,5%). При визначені кількості рецидивів псоріазу за рік, встановлено, що рецидив захворювання спостерігався 1 раз на рік у 2 (2,5%) хворих, 2 рази на рік у 11 (14%) хворих, 3 - у 46 (57,5%) хворих та 4 - у 21 (26%) хворого. Псоріаз діагностували згідно протоколу (наказ від 8.05.2009р. №312).

Для оцінки ступеню тяжкості псоріазу використовували індекс PASI (Psoriatic Area and Severity Index) [21].

Для визначення впливу шкірних висипів на якість життя пацієнтів використовували опитувальники для розрахунку DLQI (Dermatology Life Quality Index)-Індекс оцінки якості життя дерматологічних хворих [3, 11].

Для оцінки вираженості аліментарного ожиріння визначали індекс маси тіла (ІМТ) [15]. Включали в дослідження осіб з ІМТ 30-40 кг/м^2.

Для визначення хронотипу працездатності людини використовували міжнародній тест Хорна-Остберг в модифікації С. І. Степанової (1986) [28].

Статистичне опрацювання отриманих результатів проводили із використанням програми Statistica 7.0. Різницю вважали вірогідною при $p<0,05$. Проводили парний факторний кореляційний аналіз з обрахунком коефіцієнта кореляції Пірсона (r).

Результати й обговорення

На основі клінічної картини псоріатичного ураження розраховували індекс PASI, який відображає площу, інтенсивність забарвлення, інфільтрацію та лущення псоріатичних висипань. Аналізуючи отримані результати, було встановлено, що середньогруповий показник індексу PASI у досліджуваних хворих становив - (21,7±1,54), що відповідає середньому ступеню тяжкості перебігу псоріазу. Із анамнезу захворювання відомо, що всі пацієнти неодноразово отримували традиційне лікування з приводу псоріазу в амбулаторних умовах та стаціонарі без врахування коморбідних станів. Хворі відмічали незадоволеність від проведеної терапії через тривалість лікування та короткочасні періоди ремісії до 3-х місяців з епізодами загострення 3-4 рази на рік, а деякі з них взагалі не відмічали повного регресу псоріатичних висипань та вказували на наявність постійних (так званих "чергових") бляшок. Усі хворі скаржились на порушення сну, відчуття занепокоєння та тривоги, що призводило до погіршення якості життя пацієнтів, змін хронотипу та збільшення кількості вживаної їжі в вечірній на нічний час, що призводило до збільшення маси тіла. Для визначення ступеню ожиріння визначали антропометричні показники та розраховували ІМТ. За отриманими результатами у відповідності до класифікації ожиріння за ІМТ, встановлено, що ожиріння І ступеню мали 29 (36,25%) хворих (середньогруповий показник ІМТ-34,04 кг/м^2), ожиріння ІІ ступеню-51 (63,75%) хворих, (середньогруповий показник ІМТ-38,15 кг/м^2).

Досліджуючи вплив захворювання на життя пацієнта, розраховували дерматологічний індекс якості життя (ДІЯЖ). Аналізуючи отримані результати дослідження, було встановлено, що у досліджуваних хворих середньогруповий показник ДІЯЖ становив 20,3±0,5 бали, що свідчить про виражений вплив захворювання на якість життя пацієнтів.

При визначенні циркадного ритму аналізували дані анкет визначення хронотипу працездатності людини Хорна-Остберг в модифікації С.І. Степанової. За результатами дослідження було встановлено, що 27 хворих було з слабко вираженим вечірнім хронотипом працездатності 50 хворих з чітко вираженим вечірнім хронотипом працездатності та 3 хворих з аритмічним хронотипом працездатності. Середньогруповий показник хронотипу працездатності хворих становив 40,6±10,2 бали. В свою чергу, люди з слабко вираженим вечірнім хронотипом працездатності та з чітко вираженим вечірнім хронотипом працездатності відносяться до "сов",

а люди з аритмічним хронотипом працездатності до "голубів".

Із метою виявлення взаємозв'язків між хронотипом працездатності хворих та показниками впливу захворювання на якість життя пацієнтів (ДІЯЖ), вираженістю клінічних проявів псоріазу (PASI) та ожирінням (ІМТ) було проведено парний кореляційний аналіз між досліджуваними показниками.

Досліджуючи залежність ІМТ та циркадного ритму хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням, ми провели кореляційний аналіз між показниками ІМТ та хронотипом працездатності хворих. Результати дослідження показали дуже високу статистично значиму негативну кореляційну залежність між цими показниками (R=-0,96) (рис. 1А).

Досліджуючи залежність впливу циркадного ритму на якість життя у хворих на псоріаз з супровідним аліментарним ожирінням, ми провели кореляційний аналіз між показниками ДІЯК та хронотипом працездатності хворих. Результати дослідження показали високу статистично значиму негативну кореляційну залежність між цими показниками (R=-0,88) (рис. 1Б).

Досліджуючи залежність впливу циркадного ритму на тяжкість перебіг псоріазу у хворих з супутнім аліментарним ожирінням, ми провели кореляційний аналіз між показниками індексу PASI та хронотипом працездатності хворих. Результати дослідження показали високу статистично значиму негативну кореляційну залежність між цими показниками (R=-0,77) (рис. 1В).

Кореляційний аналіз: (А) Хронотип працездатності хворих з ІМТ; (Б) Хронотип працездатності хворих з ДІЯЖ; (В) Хронотип працездатності хворих з індексом PASI.

Аналізуючи результати отриманого кореляційного аналізу відмічено, що тяжкість перебігу псоріазу, ступінь аліментарного ожиріння та вплив захворювання на якість життя пацієнта пов'язані зі змінами циркадного ритму досліджуваних хворих. Результати кореляційного аналізу показали дуже високу негативну кореляційну залежність між хронотипом працездатності хворих та показниками ІМТ. Отже, чим вищій ІМТ досліджуваних хворих тим нижчий показник хронотипу працездатності хворих, що відповідає більш вираженим змінам циркадного ритму по типу "сови". Таким чином, у хворих з чітко вираженим вечірнім типом хронотипу працездатності спостерігаються вищі показники ІМТ. Висока негативна кореляційна залежність спостерігалась між показниками індексу PASI, ДІЯЖ та хронотипом працездатності хворих. Отже, у хворих з нижчими показниками хронотипу працездатності людини, що відповідають чітко вираженому вечірньому типу ("сови"), відмічався тяжчий перебіг клінічної картини псоріазу та негативний вплив захворювання на якість життя пацієнтів за показниками індексу PASI та ДІЯЖ. Результати наших досліджень співпадають з результатами проведених великомасштабних обсерваційних досліджень, які виявили зворотній зв'язок між тривалістю сну і ожирінням [12]. У шаленому ритмі сучасного життя з постійним розвитком технологічного прогресу, зміни умов побуту та праці, збільшення графіків роботи у нічний час, що призвело до порушення сну та сприяло розвитку багатьох хронічних, автоімунних захворювань, таких як псоріаз та ожирінню [18].

Завдяки сну орґанізм людини максимально адаптується до мінливих умов зовнішнього і внутрішнього середовища. Працюючи у нічний час при штучному освітленні, люди змінюють свій хронотип. Зміна хронотипу впливає на скорочення сну у нічний час, що призводить до зниження його захисних властивостей, до порушень циркадних ритмів, сприяє виникненню серйозних наслідків для здоров'я та різних патологічних станів.

Метааналіз 28 досліджень показав, що у змінних працівників відмічається більша частота випадків розвитку абдомінального ожиріння. Працівники, які у постійно працюють у нічну зміну мають вищий на 29% ризик виникнення абдомінального ожиріння, ніж особи, які працюють позмінно.

Це, на наш погляд, пов'язано з синд-

ISSN 1029 - 4244 (Print)
ISSN2415-3303 (Online)

ромом нічної їжі, що виявляється порушенням термінів прийому їжі протягом дня та є однією з серйозних проблем, що сприяє збільшенню маси тіла. При синдромі нічної їжі споживання їжі відбувається у вечірній і нічний час, тому у таких людей, змінюється сек-

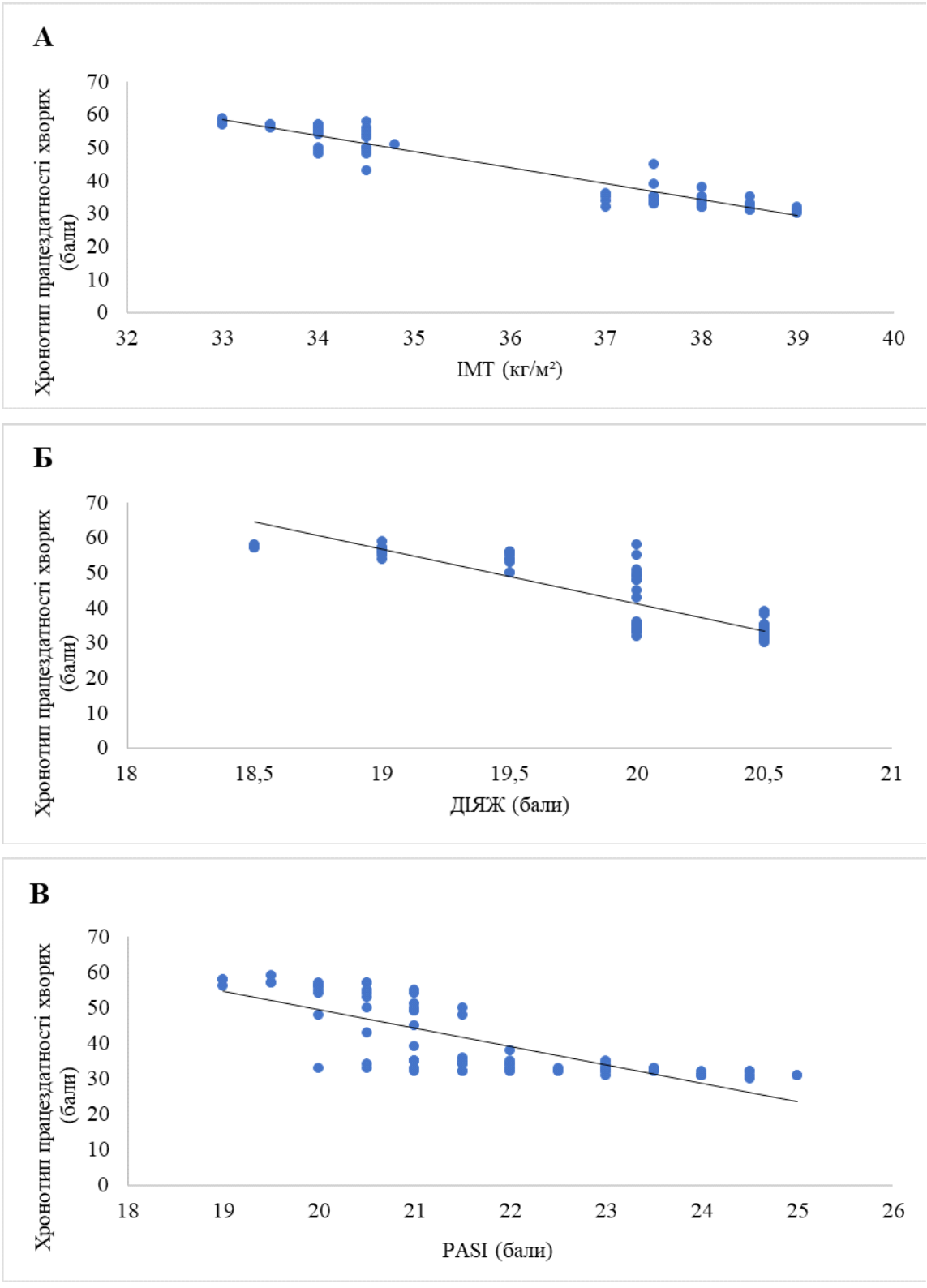


Рис. 1

Кореляційна залежність між хронотипом працездатності хворих та клініко-анамнестичними, та антропометричними показниками у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеню

реція фізіологічних маркерів, що беруть участь у регуляції апетиту, таких як грелін, лептин, інсулін [6]. За даними Salgado-Delgado і співавторів було показано, що прийом їжі під час, призначений для сну, викликає більш значуще збільшення маси тіла, ніж споживання ідентичної кількості калорій протягом природного періоду активності [24].
У деяких літературних джерелах є дані, що ожиріння, як ізольована патологія, так і в поєднанні з порушеннями сну, часто асоційована з окислювальним стресом [7], активацією прозапальних цитокінів і зниженням нічної секреції мелатоніну [10]. Мелатонін, в свою чергу, є основним гормоном епіфізу, регулятором циркадного ритму всіх живих організмів. Мелатонін виробляється в шишкоподібній залозі у відповідь на дію темряви і регулює ряд важливих центральних і периферичних процесів, пов'язаних із циклічною секрецією, у репродуктивній, серцево-судинній, імунній та ендокринній системах. У своїх дослідженнях Alonso-Vale і співавтори [1] продемонстрували, що під дією мелатоніну посилюються інсулін - індукований синтез І вивільнення лептину в ізольованих адипоцитах. Також в дослідженні Alonso-Vale і співавтори [1] підтверджено, що мелатонін регулює і такі аспекти біології адипоцитів, що впливають на енергетичний обмін, гіперліпідемію і масу тіла, як ліполіз, ліпогенез, диференціювання адипоцитів і поглинання жирних кислот [2], антиоксидантну активність.

Останнім часом хронобіологічні дослідження доводять важливість дотримання термінів прийому їжі та необхідність розробки спеціальних дієт, у яких споживання їжі повинно бути чітко пов'язане із циркадною активністю людини. Garaulet і співавтори у 2013 р встановили взаємозв'язок між наявністю сніданку і швидкістю втрати маси тіла в осіб з ожирінням при подібній загальній калорійності добового раціону харчування, руховій активності і тривалості сну [14]. В дослідженні було доведено, що пропуск першого прийому їжі (сніданку) збільшує ризик розвитку ожиріння і його ускладнень [14].

Беручи до уваги той факт, що ожиріння є як наслідком, так і причиною порушень циркадного ритму, взаємозв'язок ожиріння з дефіцитом сну, хронодеструкцією і порушенням циркадної ритміки секреції мелатоніну є підставою для розробки науково-обґрунтованих профілактичних і терапевтичних концепцій у цій категорії пацієнтів, для запобігання розвитку супровідних захворювань і ускладнень, зумовлених вже вказаними порушеннями.

Актуальними на сьогодні є наукові дослідження присвячені застосуванню методу обмеженого за часом харчування (Time-restricted feeding) у хворих з ожирінням. Melkani і співавтори [20] і Villanueva і співавтори [26] у своїх клінічних дослідженнях показали, що цей метод можна використовувати для лікування ожиріння за рахунок нормалізації системи циркадних ритмів І ліквідації порушень обміну речовин.

Не менш важливим моментом у боротьбі із надлишковою вагою, є зміни способу життя та фізичні навантаження. Регулярні фізичні вправи за 5 годин до передбачуваного відпочинку позитивно впливають на якість сну і денне самопочуття. Фізичні навантаження здатні синхронізувати систему циркадних ритмів із фактичним часом доби і регулювати поведінкову активність [17]. Надлишкове накопичення жирової тканини безпосередньо пов'язано з тривалістю, повноцінністю і якістю сну, тому адекватна гігієна сну є важливим немедикаментним методом реабілітації пацієнтів з ожирінням.

Тому, подальше глибше вивчення взаємозв'язку та патогенезу коморбідності псоріатичної хвороби, ожиріння та змін циркадного ритму є перспективним і вкрай необхідним для розробки науково - обґрунтованих принципів ранньої профілактики та своєчасної корекції даних коморбідностей.

Висновки

Отже, зміни циркадності ритму та хронотипу людини призводять до змін харчової поведінки, підвищують стресочутливість пацієнтів та сприяють виникненню або погіршенню пе-

ISSN 1029 - 4244 (Print)
ISSN2415-3303 (Online)

ребігу захворювань. У більшої кількості досліджуваних хворих спостерігали вечірній хронотип працездатності людини, від інтенсивності якого залежала тяжкість перебігу псоріатичної хвороби, ступінь ожиріння та тяжкість негативного впливу захворювання на якість життя пацієнтів.

Література

1. Alonso-Vale MI, Andreotti S, Mukai PY, Borges-Silva CN, Peres SB, Cipolla-Neto J, et al. Melatonin and the circadian entrainment of metabolic and hormonal activities in primary isolated adipocytes. J Pineal Res. 2018; 45(4): 422-429.
2. Alonso-Vale MI, Peres SB, Vernochet C, Farmer SR, Limaet FB. Adipocyte differentiation is inhibited by melatonin through the regulation of C/EBPbeta transcriptional activity. J Pineal Res. 2019; 47(3): 221-227.
3. Basra MK, Fenech R, Gatt RM, Salek MS and Finlay AY. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. Br J Dermatol 2008; 159:997-1035.
4. Berezina M.V., Mihaleva O.G., Bardyimova T.P. Ozhirenie: mehanizmyi razvitiya Sibir. med. zhurn. 2012. 114, 7. S. 15-18. Russian. (Березина М.В., Михалева О.Г., Бардымова Т.П. Ожирение: механизмы развития. Сибир. мед. журн. 2012. Т. 114, № 7. С. 15-18.)
5. Chernikova E.F. Vliyanie smennogo haraktera truda na sostoyanie zdorovya rabotnikov (obzornaya statya). Gig. i san. 2015. 94, 3. S. 44-48. Russian. (Черникова Е.Ф. Влияние сменного характера труда на состояние здоровья работников (обзорная статья). Гиг. и сан. 2015. Т. 94, № 3. С. 44-48.)
6. Colles SL, Dixon JB, O'Brien PE. Night eating syndrome and nocturnal snacking: association with obesity, binge eating and psychological distress. Int J Obes (Lond). 2017; 31: 1722-1730.
7. Dareskaya MA, Rychkova LV, Kolesnikov SI, Gavrilova OA, Kravtsova OV, Grebenkina LA, et al. Oxidative stress parameters in adolescent boys with exogenous-constitutional obesity. Free Radic Biol Med. 2017; 112 (Suppl 1): 129-130.
8. De Bacquer D., Van Risseghem M., Clays E., Kittel F., et al. Rotating shift work and the metabolic syndrome: a prospective study. Int. J. Epidemiol. 2009. Vol. 38, N 3. P. 848-854.
9. Dzherieva I.S., Volkova N.I., Rapoport S.I. Melatonin i metabolicheskiy sindrom: suschestvuet li svyaz? Ter. arh. 2012. 84, 10. S. 109-112. Russian. (Джериева И.С., Волкова Н.И., Рапопорт С.И. Мелатонин и метаболический синдром: существует ли связь? Тер. арх. 2012. Т. 84, № 10. С. 109-112.)
10. Esser N, Paquot N, Scheen AJ. Inflammatory markers and cardiometabolic diseases. Acta Clin Belg. 2015; 70: 193-199.
11. Finlay AY and Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI): a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol 1994; 19:210-216.
12. Ford ES, Li C, Wheaton AG. Sleep duration and body mass index and waist circumference among U.S. adults. Obesity (Silver Spring). 2014: 22(2): 598-607.
13. Fredriksson, T., U. Pettersson. Severe psoriasis-oral therapy with a new retinoid. Dermatologica, 1978, 157(4):238-44. PMID 357213.
14. Garaulet M, Gomez-Abellan P, Alburquerque-Bejar JJ, Lee YC, Ordovas JM, Scheer FA. Timing of food intake predicts weight loss effectiveness. Int J Obes (Lond). 2015; 37: 604-611.
15. Garaulet M., Madrid J.A. Chronobiological aspects of nutrition, metabolic syndrome and obesity // Adv. Drug Deliv. Rev. 2010. Vol. 62, N 9-10. P. 1-12.
16. Glutkin S.V., Chernyishova Yu.N., Zinchuk V.V. i dr. Fiziologicheskaya harakteristika lits s razlichnyimi hronotipami. Vestn. Smolenskoy gos. med. akad. 2017. 16, 2. C. 48-58. Russian. (Глуткин С.В., Чернышова Ю.Н., Зинчук В.В. и др. Физиологическая характеристика лиц с различными хронотипами. Вестн. Смоленской гос. мед. акад. 2017. Т. 16, № 2. С. 48-58.)
17. Kaydashev IP. Izmenenie obraza zhizni, narushenie energeticheskogo metabolizma i sistemnoe vospalenie kak faktory razvitiya bolezney civilizacii Ukraïns'kiy medichniy chasopis. 2013; 5: 103-108. Ukrainian. (Кайдашев И.П. Изменение образа жизни как часть комплексной терапии хронического системного воспаления при метаболическом синдроме. Український медичний часопис 2013; 5: 103-108.)
18. Komarov F.I., Rapoport S.I., Breus T.K., Chibisov S.M. Desinhronizatsiya biologicheskih ritmov kak otklik na vozdeystvie faktorov vneshney sredyi Klinicheskaya meditsina. 2017; 95(6): 502-512. Russian. (Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Бреус Т.К.; Чибисов С.М. Десинхронизация биологических ритмов как отклик на воздействие фактора внешней среды. Клиническая медицина 2017; 95(6): 502-512).
19. Kvitkova L.V., Smakotina S.A., Sotnikova Yu.M., Zinchuk S.F. Ot individualnyih osobennostey pischevogo povedeniya i hronotipa k formirovaniyu abdominalnogo ozhireniya. Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie. 2019. 8, 3. S. 22-29. doi: 10.24411/2304-9529-2019-13002. Russian. (Квиткова Л.В., Смакотина С.А., Сотникова Ю.М., Зинчук С.Ф. От индивидуальных особенностей пищевого поведения и хронотипа к формированию абдоминального ожирения. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 8, № 3. С. 22-29. doi: 10.24411/2304-9529-2019-13002).
20. Melkani GC, Panda S. Time-restricted feeding for

prevention and treatment of cardiometabolic disorders. J Physiol. 2017; 595(12): 3691-3700.
21. National Institutes of Health (NIH), National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). The practical guide: identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. Bethesda: National Institutes of Health. 2000, NIH publication 00-4084.
22. Razina A.O., Achkasov E.E., Runenko S.D. Ozhirenie: sovremennyiy vzglyad na problemu. Ozhirenie i metabolizm. 2016. 13, 1. S. 3-8.Russian. (Разина А.О., Ачкасов Е.Е., Руненко С.Д. Ожирение: современный взгляд на проблему. Ожирение и метаболизм. 2016. Т. 13, № 1. С. 3-8).
23. Romantsova T.I. Epidemiya ozhireniya: ochevidnyie i veroyatnyie prichinyi. Ozhirenie i metabolizm. 2011. 8, 1. S. 5-19. Russian. (Романцова Т.И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины. Ожирение и метаболизм. 2011. Т. 8, № 1. С. 5-19).
24. Salgado-Delgado RC, Angeles-Castellanos M, Saderi N, Buijs RM, Escobaret C. Food intake during the normal activity phase prevents obesity and circadian desynchrony in a rat model of night work. Endocrinology. 2010; 151: 1019-1029.
25. Szosland D. Shift work and metabolic syndrome, diabetes mellitus and ischaemic heart disease. Int. J. Occup. Med. Environ. Health. 2010. Vol. 23, 3. P. 287-291.
26. Villanueva JE, Livelo C, Trujillo AS, Chandran S, Woodworth B, Andrade L, et al. Time-restricted feeding restores muscle function in Drosophila models of obesity and circadian-rhythm disruption. Nat Commun. 2019; 10(1): 2700.
27. Yemchenko Ya. Osobennosti klinicheskogo techeniya psoriaza u bol'nyh s soputstvuyuschim metabolicheskim sindromom v zavisimosti ot urovnya sistemnogo vospaleniya Georgian Medical News. 2014; 11 (236):43-47. Georgia. (Емченко Я.А. Особенности клинического течения псориаза у больных с сопутствующим метаболическим синдромом в зависимости от уровня системного воспаления. Georgian Medical News. 2014; 11 (236):43-47).

© 2021 by the author(s). This work is licensed under **Creative Commons Attribution 4.0 International License** *https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/*

DOI: https://doi.org/10.25040/aml2021.1-2.030
УДК: 616.71-053.2-07:612.014.4

ЕКОЗАЛЕЖНА ОСТЕОПЕНІЯ ЯК ПРОЯВ ЕКОПАТОЛОҐІЇ У ДІТЕЙ

Кеч Н.Р.[1] ORCID: 0000-0001-7935-4829
Лук'яненко Н.С.[1] ORCID: 0000-0003-4847-1488
Чайковська Г.С.[1] ORCID: 0000-0002-7395-6893
Личковська О.Л.[2] ORCID: 0000-0001-8789-6310
Кулачковська І.Ю.[2] ORCID: 0000-0002-6740-4347
Гнатейко Н.О.[3] ORCID: 0000-0003-2695-9829
[1] ДУ "Інститут спадкової патології НАМН України", м. Львів, Україна
[2] Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна
Кафедра пропедевтики педіатрії та медичної ґенетики
[3] Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна
Кафедра травматології і ортопедії

ECO-DEPENDENT OSTEOPENIA AS A MANIFESTATION OF ECO-PATHOLOGY IN CHILDREN

N.R. Kech[1] *ORCID: 0000-0001-7935-4829*
N.S. Lukyanenko[1] *ORCID: 0000-0003-4847-1488*
H.S. Chaykovska[1] *ORCID: 0000-0002- 395-6893*
O.L. Lychkovska[2] *ORCID: 0000-0001-8789-6310*
I.Yu. Kulachkovska[2] *ORCID: 0000-0002-6740-4347*
N.O. Hnateyko[3] *ORCID: 0000-0003-2695-9829*
[1] State Institution "Institute of Hereditary Pathology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine"
[2] Department of Propaedeutic Pediatrics and Medical Genetics, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine
[3] Department of Traumatology and Orthopedics, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Ключові слова: *діти, екопатологія, остеопенічний синдром*
Для цитування: *Кеч Н. Р., Лук'яненко Н. С., Чайковська Г. С., Личковська О. Л., Кулачковська І. Ю., Гнатейко Н. О. Екозалежна остеопенія як прояв екопатології у дітей. Львівський медичний часопис. 2021. Т. 27. № 1-2. С. 30-35. DOI: https://doi.org/10.25040/aml2021.1-2.030*
Для кореспонденції: *Наталія Романівна Кеч, завідувач відділення епідеміології вродженої і спадкової патології ДУ "Інститут спадкової патології НАМН України", доктор медичних наук, професор, e-mail: nataliakech@ukr.net*
Стаття надійшла: 27.01.2021 ***Прийнята до друку:*** 15.02.2021

Keywords: *children, eco-pathology, osteopenic syndrome*
For citation: *Kech NR, Lukyanenko NS, Chaykovska HS, Lychkovska OL, Kulachkovska IYu, Hnateyko NO. Eco-dependent osteopenia as a manifestation of ekopathology in children. Acta Medica Leopoliensia. 2021;27(1-2):30-35. DOI: https://doi.org/10.25040/aml2021.1-2.030*
For correspondence: *Natalia Romanivna Kech, Head of the Department of Epidemiology of Congenital and Hereditary Pathology, Institute of Hereditary Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor, e-mail: nataliakech@ukr.net*
Received: January 27, 2021 ***Accepted:*** February 15, 2021

Реферат

Мета. *Виявити епігенетичні фактори виникнення і перебігу екозалежних остеопеній у дітей.*

Матеріал і методи. *Проаналізована медична документація і обстежено клінічно та інструментально 41 дитину у віці від 3 до 16 років із екологічно несприятливого регіону (м. Бурштин, м. Калуш та м. Долина) та 73 дітей у віці від 3 до 16 років з екологічно чистого регіону (м. Городенка) Івано-Франківської області.*

Abstract

The research **aim** *is to identify epigenetic factors of eco-dependent osteopenia occurrence and progression in children.*

Materials and Methods. *The research focuses on analyzing the medical documentation of 41 children aged between 3 and 16 from ecologically unfavorable locations (Burshtyn, Kalush, Dolyna towns) and 73 children of the same age from an ecologically friendly location (Gorodenka town) in Ivano-Frankivsk Region. The children underwent clinical*

Результати й обговорення. *Проаналізовано характер та частоту скарг у дітей з забрудненого регіону в порівнянні з даними дітей з екологічно чистого регіону. Значна частина скарг пов'язана із синдромом загальної неспецифічної інтоксикації, що підтверджено клінічними проявами екопатології. Методом ультразвукової денситометрії нами визначалася мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ) у цих дітей, а також рівень Са у їхній крові та сечі.*
Висновки. *У більшості обстежених дітей була виявлена патологія кісткової системи у вигляді остеопенічного синдрому, що свідчить про високу частоту екозалежних остеопеній у дітей із екологічно несприятливого регіонів. Виявлені закономірності підтверджені даними ультразвукової денситометрії, гіпокальціємією та гіперкальціурією у обстежуваних дітей.*

examination and diagnostic instrumental studies.
Results and Discussion. *We analyzed and compared the nature and incidence of complaints in children from ecologically unfavorable and ecologically friendly locations. The significant number of complaints were associated with the syndrome of general nonspecific intoxication, which was confirmed by clinical manifestation of eco-pathology. Ultrasound densitometry was used to determine bone mineral density (BMD). Blood and urine Ca levels were also measured.*
Conclusions. *The skeletal pathology manifested by osteopenic syndrome was diagnosed in most of examined children. This indicates a high incidence of eco-dependent osteopenia in children from ecologically unfavorable regions. The identified patterns were confirmed in the examined children by ultrasound densitometry, hypocalcemia, and hypercalciuria.*

Вступ

У сучасному суспільстві за соціально-економічною та медичною значимістю метаболічні захворювання скелета при порушенні кальцієвого обміну займають важливе місце, слідом за серцево-судинними, онкологічними хворобами та цукровим діабетом [11]. До них відносяться остеопенія та остеопороз - найбільш поширені системні захворювання скелета, які характеризуються зниженням кісткової маси й структурними змінами кісткової тканини (КТ), котрі виражені настільки, що навіть при незначній травмі можуть виникати переломи. Втрата кісткової маси і переломи кісток приводять до зниження якості життя пацієнтів і негативно впливають на протікання інших захворювань [3].

Проблема остеопорозу при різних захворюваннях у дітей досить широко вивчається на сучасному етапі [7]. Останнім часом проблеми, пов'язані із структурно-функціональними порушеннями кісткової тканини у дітей, набули значної актуальності й усе частіше привертають на себе увагу як науковців, так і лікарів [8].

Особливої актуальності набуває обстеження кісткової системи в екологічно несприятливих регіонах (ЕНР), прикладом якого є Івано-Франківська область. Екологічна ситуація в області є наслідком багаторічного накопичення полютантів, особливо небезпечних твердих відходів промисловості. До території з найбільш складною екологічною ситуацією в області належить Галицький район, де функціонує Бурштинська ТЕС, Калуський - з потужним хімічним та гірничовидобувним виробництвом та Долинський район з нафтопромислами і нафтопереробним заводом [12]. Проблеми з кістковою системою у вигляді остеопенії у дітей можуть бути пов'язані і з вродженими аномаліями КС [6], в старшому віці проявлятись у вигляді остеоартриту [1, 9], а в екологічно забруднених регіонах можуть поєднуватись і з екозалежними нефропатіями, гастропатіями та екозумовленими хворобами щитоподібної залози [2, 4, 5].

Впровадження в медичну практику сучасних методів оцінки структурно-функціонального стану кісткової тканини та проведення масових обстежень дитячого населення у цьому напрямку дало змогу уточнити вікові особливості формування кісткової тканини у дітей та виявити фактори, що позначаються на процесах кісткоутворення, уточнити критерії діагностики остеопенії та остеопорозу та скласти об'єктивне уявлення про розповсюдженість цієї патології серед дітей та підлітків в Україні [10].

Матеріал і методи

Проаналізована медична документація (амбулаторна та стаціонарна карта) і обстежено клінічно та інструментально 41 дитину у віці від 3 до 16 років із екологічно несприятливого регіону (м. Бурштин, м. Калуш та м. Долина) та 73 дітей у віці від 3 до 16 років з екологічно

Таблиця 1

Порівняльний аналіз характеру та частоти скарг у дітей із забрудненого регіону в порівнянні з даними дітей з умовно екологічно чистого регіону

Скарги дітей	Частота скарг у групах дітей:			
	I-ЕНР		II-ЕЧР	
	n=41	q	n=73	q
Часті болі в животі	21	0,51*	14	0,19
Часті болі голови	12	0,29*	11	0,15
Підвищена втомлюваність	11	0,27*	7	0,09
Зниження апетиту	11	0,27	20	0,27
Часту нудоту	4	0,10*	4	0,05
Носові кровотечі	2	0,05	2	0,03
Дизуричні явища	9	0,22*	-	-
Гіркий присмак в роті	3	0,07*	1	0,01
Відбивання повітря	8	0,21*	2	0,03

** - вірогідна різниця показника між даними дітей з забрудненого регіону та контрольної групи з ЕЧР; p <0,01*

чистого регіону (м. Городенка); кров та сеча обстежуваних дітей. В ході роботи застосовувались ґенетико-епідеміологічні, клінічні, біохімічні методи, ультразвукова денситометрія - визначення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) та статистична комп'ютерна обробка отриманих даних. Статистичну обробку клінічних та лабораторних показників здійснювали за загальноприйнятими методиками [13, 14]. Під час обробки клінічних та лабораторних показників було здійснено перевірку на нормальність розподілу за критерієм Шапіро-Уілка, який засвідчив гаусівський тип розподілу кількісних показників. Результати кількісних показників відображено у вигляді середнього значення M, та його середнього квадратичного відхилення ±σ. Визначалась достовірність різниці між середніми показниками досліджених та контрольних груп за допомогою t-критерію Стьюдента. Достовірність отриманих результатів за значеннями коефіцієнта Стьюдента та кількістю спостережень n в кожному наборі оцінювалось згідно з таблицями "Значення нормального інтеграла ймовірностей у межах ± t" та "Площа кривої ймовірностей у межах ± t для малого об'єму сукупності". Для порівняння відносних чисел частоти та розподілу і оцінки значимості різниці між ними застосовувався критерій Пірсона (χ^2). Вірогідною різницю вважали при p менше 0,05.

Результати й обговорення

Проаналізовано характер та частоту скарг у дітей з забрудненого регіону в порівнянні з даними дітей з екологічно чистого регіону.

Характер та частота скарг в анамнезі серед дітей, що проживали в ЕНР наведені в табл. 1.

У дітей із забрудненого регіону частота практично всіх зареєстрованих скарг була достовірно вищою, ніж у дітей з екологічно чистого регіону. Значна частина скарг у дітей з ЕНР, на нашу думку, пов'язана із синдромом загальної неспецифічної інтоксикації.

Найчастіше дітей із ЕНР турбував біль живота (q=0,51 проти 0,19 в контролі) та голови (q=0,29 проти 0,15), зниження апетиту та підвищена втомлюваність (q=0,27 проти 0,09), відбивання повітря (q=0,20 проти 0,03) та часта нудота (q=0,10 проти 0,05), тобто неспецифічні прояви загальної інтоксикації та симптоми ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що можна розцінити як наявність у обстежених дітей синдрому екологічної дезадаптації. Частота всіх скарг була у 2-3 рази вищою та вірогідно відмінною в групі дітей, які проживали у забрудненому регіоні, у порівнянні із вислідами дітей з групи контролю із екологічно чистого регіону.

Загальний стан усіх обстежених дітей на момент огляду оцінено як задовільний. Клінічні вияви синдрому загальної неспецифічної інтоксикації реєстрували у всіх дітей з ЕНР: блідість шкірних покровів (q=0,63 проти 0,15 в контролі), гіпертрофія мигдаликів (q=0,22 проти 0,16 в контролі), мікрополіаденіт (q=0,29 проти 0,23 в контролі), болю-

Таблиця 2

Порівняльний аналіз стану дітей із забрудненого регіону за даними клінічного та ультразвукового огляду у порівнянні з даними дітей з умовно екологічно чистого регіону

Клінічні прояви:		Частота клінічних проявів в групах дітей			
		I-ЕНР		II-ЕЧР	
		n=41	q	n=73	q
Блідість шкірних покривів		26	0,63*	11	0,15
Гіпертрофія мигдаликів		9	0,22*	12	0,16
Мікрополіаденіт		12	0,29	17	0,23
Гіпоплазії емалі зубів I ступеня		15	0,37*	3	0,04
II ступеня		3	0,07*	-	-
Наявність карієсу зубів		11	0,27*	2	0,03
Біль під час пальпації живота		15	0,37*	6	0,08
УЗД внутрішніх органів та щитоподібної залози					
Ознаки дисметаболічної нефропатії		13	0,32*	1	0,01
Ознаки запального процесу нирок		12	0,29*	2	0,03
Зоб I ст.		8	0,21*	14	0,19
Зоб II ст.		6	0,15*	5	0,07
Зоб III ст.		1	0,02*	3	0,04
Всього зоб I-III ст..		15	0,37*	22	0,30
Дискінезія жовчовивідних шляхів		8	0,21*	2	0,03
Збільшення розмірів печінки		17	0,42*	2	0,03
Дані денситометрії	остеопенія	14	0,34*	11	0,17
	остеопороз	6	0,15	8	0,11
	Всього	20	0,49*	19	0,26

**- вірогідна різниця показника між даними дітей з забрудненого регіону та контрольної групи з ЕЧР; p < 0,01*

чість живота при пальпації (q=0,37 проти 0,08 в контролі), частота яких вірогідно різнилась від даних з групи дітей з ЕЧР.

Відмічено також вірогідно вищу частоту ураження зубів у обстежених дітей з ЕНР - гіпоплазії емалі зубів (ГЕЗ) різного ступеню важкості та карієсу. Високою виявилась частота ГЕЗ 1 ступеню (q=0,37 проти 0,04 в контролі), що, ймовірно, пов'язане із контактом ротової порожнини з продуктами нафтопереробки, які потрапляють у питну воду. Окрім того зареєстровано високу частоту карієсу (q=0,27 проти 0,03 в контролі). Слід відмітити, що випадків гіпоплазії емалі зубів 2 ступеню серед дітей контрольної групи взагалі не зареєстровано (табл. 2.). Відомо, що деякі ксенобіотики конкурують з іонами кальцію в активних центрах ферментів, що транспортують його в кістки. Таким чином, в умовах забруднення, кісткова тканина отримує недостатню кількість кальцію, погіршується ступінь її мінералізації, що негативно відбивається, у тому числі, і на емалі зубів. Погіршення кісткової щільності підтверджено також і достовірно вищою частотою остеопенії (q=0,34 проти 0,17 в контролі) та остеопорозу (q=0,15 проти 0,11 в контролі) в групах з ЕНР, яке було зареєстровано при денситометричному дослідженні.

У м. Бурштин, м. Калуш та м. Долина

Таблиця 3

Кількість обстежених дітей із різною МЩКТ із ЕНР та ЕЧР

Групи дітей	Остеопороз		Остеопенія		N МЩКТ		Остеосклероз	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ЕНР, n=33	7	21,2*	14	42,4*	10	30,3*	2	3,0
ЕЧР, n=64	8	12,5	11	17,1	44	68,6	1	3,1

**- вірогідна різниця показника між даними дітей з забрудненого району та контрольної групи з ЕЧР; p < 0,01*

Таблиця 4

Рівень Са в сечі у дітей із ЕЧР та ЕНР

Групи дітей	Остеопороз	Остеопенія	N МЩКТ	Остеосклероз
ЕЧР, n=39	4,48± 0,42*	3,69± 0,24*	3,11± 0,36*	2,8± 0,36*
ЕНР, n=13	7,89± 1,26	6,92± 1,82	6,32± 0,31	4,8± 0,57

**- вірогідна різниця показника між даними дітей з забрудненого району та контрольної групи з ЕЧР; p < 0,01*

Таблиця 5

Рівень Са в крові у дітей із ЕНР та ЕЧР

Групи дітей	Остеопороз	Остеопенія	N МЩКТ	Остеосклероз
ЕЧР, n=37	2,11± 0,35*	2,23± 0,09	2,33± 0,27	2,45± 0,41*
ЕНР, n=33	2,02± 0,21	2,12± 0,27	2,24± 0,63	2,31± 0,34

**- вірогідна різниця показника між даними дітей з забрудненого району та контрольної групи з ЕЧР; p <0,01*

(ЕНР) та в м. Городенка (ЕЧР) Івано-Франківської області методом ультразвукової денситометрії ми визначали мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) у дітей. У ЕНР оглянуто 33 дитини, у ЕЧР - 64 дітей. Висліди обстеження подано у табл. 3.

Знижену МЩКТ - остеопороз (МЩКТ до 67%) та остеопенію (МЩКТ від 67 до 81%) спостерігали у 63,6% дітей із м. Бурштин, м. Калуш та м. Долина та у 29,6% дітей із м. Городенки, що можна пояснити несприятливим впливом антропоґенно забрудненого довкілля, яке сприяє виникненню остеопенії та остеопорозу у дітей із ЕНР.

Щодо рівня Са у сечі (N - 1,5-2,0 ммоль/л) у дітей із ЕНР, то його розподіл подано у табл. 4.

Отож, у дітей зі зниженою МЩКТ із ЕНР є виражена гіперкальціурія, що відповідає джерелам літератури, при тому у цих дітей вона зростає із збільшенням важкості остеопенічних змін, що є логічним.

Рівень Са в крові (N - 2,25-2,75 ммоль/л) у дітей із ЕНР та ЕЧР подано у табл. 5.

Отож, у дітей зі зниженою МЩКТ із ЕНР є виражена гіпокальціємія, так само як й у дітей із остеопорозом із ЕЧР, що теж відповідає джерелам літератури. Гіпокальціємію спостерігали у групі дітей із ЕНР також і при нормальній МЩКТ, що вказує на негативний вплив екологічного забруднення на кальцієвий обмін у цих дітей.

Висновки

1. На дію несприятливих чинників хімічно забрудненого продуктами нафтопереробки довкілля поряд із травною, видільною та ендокринною системами реагувала і кісткова система. Зміни з боку кісткової системи проявлялись у вигляді остеопенії, остеопорозу та остеосклерозу.
2. У більшості обстежених дітей була виявлена патологія емалі зубів, нирок, щитоподібної залози, травного тракту та кісткової системи у вигляді остеопенічного синдрому, що свідчить про високу частоту екопатології кісткової системи у дітей із екологічно несприятливого регіонів Івано-Франківської області.
3. Виявлені закономірності збільшення частоти остеопенічного синдрому за даними ультразвукової денситометрії, гіпокальціємії та гіперкальціурії у дітей із екологічно несприятливого регіону.

Література

1. Genome-wide analyses using UK Biobank data provide insights into the genetic architecture of osteoarthritis. Zengini E, Hatzikotoulas K, Tachmazidou I. et al. Nat. Genet 2018, 50(4), 549-558.
2. Human ecology. The impact of the quality of the natural environment on human health. http://www.ecolife.org.ua/index.php. 09.2017.
3. Kapustina T. Yu., Kapranov N.I. The state of bone mineral density in patients with cystic fibrosis. Pediatrics 2008;5:36-41. Russian (Капустина Т. Ю., Капранов Н. И. Состояние минеральной плотности костной ткани у пациентов с муковисцидозом / Педиатрия;5:36-41).
4. Lukyanenko N.S., Iskiv M.Yu., Kech N.R., Gnateiko O.Z. The role of environmental factors in the occurrence and course of nephrological pathology in children with undifferentiated connective tissue dysplasia. International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology 2017;2:19-27. Ukrainian (Лук'яненко Н.С., Іськів М.Ю., Кеч Н.Р., Гнатейко О.З. Роль середовищних факторів у виникненні та перебігу нефрологічної патології у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Міжнародний журнал педіатріх, акушерства та гінекології 2017;2:19-27).
5. Mamenko M.E. Diffuse goiter in young schoolchildren of the mining town of Luhansk region. Child Health 2008;3:32-36. Ukrainian (Маменко М.Є. Дифузний зоб у молодших школярів шахтарських міст Луганської області. Здоровье ребенка 2008;3:32-36).
6. Multilevel analyses of related public health indicators: The European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Public Health Indicators / K.E. Best et al. Paediatric and Perinatal Epidemiology 2020, Vol. 34(2), 122-129.
7. Pankiv I.V. Influence of the functional state of the

thyroid gland on the mineral density of bone tissue. Trauma 2015;6:39-42. Ukrainian (Паньків І.В. Вплив функціонального стану щитоподібної залози на мінеральну щільність кісткової тканини. Травма 2015;6:39-42).
8. Peacock M. Calcium metabolism in health and disease [Text] / M. Peacock // CJAS. 2010, 5, 525-530.
9. Potential functional benefit from light intensity physical activity in knee osteoarthritis. White DK, Lee J, Song J et al. Am J Prev Med 2017,53,689-696.
10. Povoroznyuk V.V.Diseases of the musculoskeletal system in people of different ages (selected lectures, reviews, articles): in 2- x volumes. T. 1. - Kyiv, 2004,146-152. Ukrainian (Поворознюк В.В. Захворювання кістково-м'язової системи в людей різного віку (вибрані лекції, огляди, статті): у 2-х томах. Т. 1. К., 2004,146-152).
11. Smiyan .IS., Sakharova I.E. Principles of diagnosis and treatment of osteoporosis in children with diabetes. Pediatrics, obstetrics and gynecology 2009;1:18-19.Ukrainian (Сміян І. С., Сахарова І. Є. Принципи діагностики та лікування остеопорозу у дітей з цукровим діабетом // Педіатрія, акушерство та гінекологія 2009;1:18-19).
12. Zbroi L.O. Environment of Ivano-Frankivsk region: statistical. collektion. Ivano-Frankivsk, 2004. - 133 p. Ukrainian (Зброй Л. О. Довкілля Івано-Франківщини: статистич. збірник .- Івано- Франківськ, 2004. 133 с.).

© 2021 by the author(s). This work is licensed under **Creative Commons Attribution 4.0 International License** *https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/*

DOI: https://doi.org/10.25040/aml2021.1-2.036
УДК: 616.832-004.2-06:616.8-009.7]-036.1

ПАТЕРНИ ПЕРЕБІГУ БОЛЬОВИХ СИНДРОМІВ І ЇХ ХАРАКТЕРИСТИКИ У ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ

Боженко М.І. ORCID: 0000-0002-2105-9808
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна
Кафедра неврології

PAIN SYNDROME PATTERNS AND THEIR CHARACTERISTICS IN MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS

M.I. Bozhenko *ORCID: 0000-0002-2105-9808*
Department of Neurology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Ключові слова: *розсіяний склероз, біль, больові синдроми, патерни болю інтенсивність болю, нейропатичний біль*
Для цитування: *Боженко М.І. Патерни перебігу больових синдромів і їх характеристики у хворих на розсіяний склероз. Львівський медичний часопис. 2021. Т. 27. № 1-2. С.36-45 DOI: https://doi.org/10.25040/aml2021.1-2.036*
Для кореспонденції: *Боженко М.І., асистент кафедри неврології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна e-mail:dr.bozhenko@gmail.com*
Стаття надійшла: 2.02.2021 ***Прийнята до друку:*** 9.03.2021

Keywords: *multiple sclerosis, pain, pain syndromes, pain patterns, pain intensity, neuropathic pain*
For citation: *Bozhenko M.I. Pain syndrome patterns and their characteristics in multiple sclerosis patients. Acta Medica Leopoliensia. 2021;27(1-2):36-45. DOI: https://doi.org/10.25040/aml2021.1-2.036*
For correspondence: *Bozhenko MI, Assistant Professor of Neurology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine, e-mail: dr.bozhenko@gmail.com*
Received: February 2, 2021 ***Accepted:*** March 9, 2021

Реферат

Мета. *Проаналізувати патерни перебігу больових синдромів і їх характеристики у хворих на розсіяний склероз.*

Матеріал і методи. *У Львівському обласному центрі розсіяного склерозу обстежили 104 хворих на розсіяний склероз, які мали скарги на біль протягом останнього місяця. Було проведено аналіз медичної документації, неврологічний і загальний медичний огляд, збір анамнезу життя, захворювання і болю. Для оцінки характеристик больових синдромів використали опитувальники ВАШ і PainDetect. Хворим було запропоновано обрати один із 4 загальноприйнятих типових патернів перебігу болю, що найбільше відповідає їхнім відчуттям. Після чого було проведено аналіз патернів перебігу больових синдромів і їх характеристик.*

Результати й обговорення. *Серед хворих на розсіяний склероз були всі 4 типові патерни перебігу больових синдромів. При цьому лише 26,92% пацієнтів, які взяли участь у дослідженні мали патерн болю, який характеризується приступами болю без больових відчуттів у проміжках між ними. Решту пацієнтів мають патерни, для яких характерна наявність персистуючого болю. При оцінці патернів і їх характеристик були встановлені типові особливості. Так найвища інтенсивність найсильнішого болю за місяць та середнього болю протягом місяця була в хворих з постійний болем з вираженими нападами: 8,0 [7,0; 9,0] балів (p<0,05) та 7,0 [5,0; 8,0] балів (p<0,05) відпо-*

Abstract

Aim *of the research is to analyze the patterns of pain syndromes and their characteristics in multiple sclerosis patients.*

Materials and Methods. *A total of 104 multiple sclerosis patients complaining of pain during the last month were examined in Lviv Regional Multiple Sclerosis Center. We analyzed medical records, performed general medical and neurological examinations and compiled history of lifestyle, illness and pain. The VAS and PainDetect questionnaires were used to assess the characteristics of pain syndromes. The patients were asked to choose one of the 4 typical patterns of pain, which best described their feelings. Then the analysis of pain syndrome patterns and their characteristics was carried out.*

Results and Discussions. *All 4 typical patterns of pain syndromes were registered in multiple sclerosis patients. However, only 26.92% of the participants experienced an intermittent pain pattern. The rest of patients suffered from patterns characterized by persistent pain. The evaluation of the patterns and their characteristics revealed typical features. The highest intensity of the severest and average pain during the last month was present in the patients suffering from constant pain with distinct attacks: 8.0 [7.0; 9.0] points (p<0.05) and 7.0 [5.0; 8.0] points (p<0.05), respectively. Persistent paroxysmal pain was more common in the multiple sclerosis patients with neuropathic pain (43.8±8.8% vs 20.4±5.8%, p<0.05). Irradiating pain is also*

відно. Постійний нападоподібний біль частіше траплявся у хворих на розсіяний склероз з нейропатичним видом болю (43,8±8,8 % проти 20,4±5,8 %, p<0,05). Також при цьому патерни є найчастішою іррадіація болю - 52,9±8,6 % хворих (p<0,05). Найпоширенішою локалізацією болю на тілі хворих з патерном, для якого характерний постійний біль з вираженими нападами, була голова - 82,4 ±9,2 % випадків (p<0,05).

Висновок. *У значної частини хворих на розсіяний склероз біль є перманентним симптомом, який може мати різні патерни перебігу, проте має типові характерологічні особливості, розуміння яких допоможе в діагностиці, прогнозуванні і лікуванні больових синдромів при розсіяному склерозі*

characteristic to this pattern in 52.9±8.6% of patients (p<0.05). The head is the most common pain localization in the patients experiencing persistent pain with severe attacks - 82.4±9.2% of cases (p<0.05).

Conclusions. *Pain is a permanent symptom in a significant number of multiple sclerosis patients. It can have different patterns of progression. However, it has typical characteristics and their understanding will aid in the diagnosis, prognosis and treatment of pain syndromes in multiple sclerosis patients*

Вступ

Больові синдроми є однією з частих скарг у пацієнтів з розсіяним склерозом. Результати досліджень, щодо поширеності больових синдромів у хворих на РС дещо різняться, перебуваючи у межах від 29% до 92% [1, 2]. Ймовірною причиною цього є різна методологія досліджень. Дані мета-аналізу встановили, що поширеність болю серед пацієнтів із РС складає близько 63% [3, 4]. Така поширеність больових синдромів серед пацієнтів з РС є значно вищою, ніж у загальній популяції і свідчить про їх взаємозв'язок та важливу роль у структурі цього захворювання. Проте, багато аспектів больових синдромів при РС все ще залишаються недостатньо вивченими. Це пов'язано з їх великою гетерогенністю. У хворих на РС зустрічаються больові синдроми різних типів та видів, а також різноманітні їх поєднання [5].

Для больових синдромів, як і для РС характерні типові патерни перебігу. Проте, наскільки нам відомо, на сьогодні, ще не було опубліковано даних щодо характеристик патернів перебігу больових синдромів у хворих на РС.

Матеріал і методи

У Львівському обласному центрі розсіяного склерозу обстежили 120 хворих з підтвердженим діагнозом розсіяного склерозу відповідно до критеріїв Макдональда 2017 року з різними типами перебігу. Серед обстежених хворих, 104 особи скаржилися на біль протягом останнього місяця. Після отримання письмової інформованої згоди на участь у дослідженні, цих хворих було залучено для подальшої оцінки патернів перебігу больових синдромів та визначення їх характеристик. Було проведено аналіз медичної документації, неврологічний і загальний медичний огляд, збір анамнезу життя, захворювання та проявів болю. Для оцінки характеристик больових синдромів застосували опитувальники ВАШ і Pain Detect. Хворим було запропоновано обрати один із 4 загальноприйнятих типових патернів перебігу болю, що найбільше відповідає їхнім відчуттям.

Критеріями залучення у дослідження були: розсіяний склероз підтверджений відповідно до критеріїв Макдональда 2017 року, наявність больового синдрому пов'язаного з РС протягом останнього місяця, вік від 18 років, індивідуальна письмова згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критеріями виключення із дослідження були важкі супровідні вроджені та набуті захворювання, больові синдроми спричинені іншими захворюваннями, інші серйозні неврологічні захворювання в анамнезі.

Статистичне опрацювання результатів, що одержали, виконали за допомогою стандартних методів із застосуванням пакета прикладних програм MS Excel, RStudio v. 1.1.442 та R Commander v. 2.4-4. Аналіз проводили за показниками медіани (Me) та 25% (Q1) і 75% квартилів (Q3), що є доречним при негаусівському розподілі показників у варіаційному ряді ознак. Достовірність різниці показників у групах оцінювали за непараметричним критерієм для незалежних сукупнос-

ISSN 1029 - 4244 (Print)
ISSN2415-3303 (Online)

тей Манна-Уітні (U). Для оцінювання зв'язків між показниками здійснили кореляційний аналіз за Спірменом. Вірогідними вважали дані при $p<0,05$.

Результати й обговорення

Середній вік у вибірці становив 38,7±9,6 років, серед них було 76 жінок та 28 чоловіків. Тривалість захворювання у вибірці - від 0 до 31 року, медіана - 6 років [3; 12,25]. Середній бал за шкалою EDSS 3,64±0,24. Медіана кількості загострень РС до моменту обстеження в анамнезі пацієнтів складала 10 [3; 15].

Пацієнтів було розподілено за 4 типовими патернами болю: 1 патерн - постійний біль (безперервний біль, який дещо змінювався за інтенсивністю), 2 патерн - постійний біль з вираженими нападами (безперервний біль з періодичними нападами), 3 патерн - нападоподібний біль (приступи болю без больових відчуттів у проміжках між ними), 4 патерн - постійний нападоподібний біль (напади болю, які супроводжуються больовими відчуттями в проміжках між ними). Серед хворих на РС трапляються всі 4 патерни перебігу больового синдрому (рис. 1). При цьому лише чверть пацієнтів, які взяли участь у дослідженні має 3 патерн, який характеризується приступами болю без больових відчуттів у проміжках між ними. Решту пацієнтів мають патерни, для яких характерна наявність постійного болю.

Решту пацієнтів мають патерни, для яких характерна наявність постійного болю. Попри те, що досліджень, які вивчали б патерни перебігу больових синдромів при РС нема, є 2 дослідження, в яких проспективно вивчали динаміку зміни больових синдромів з прогресуванням РС [6, 7]. Так Stenager et al. виявили значне збільшення поширеності больових синдромів протягом 5 років від моменту первинної оцінки [7]. A Brochet et al. встановили, що 73,5% пацієнтів з РС мали больові синдроми при первинному огляді та 70,6% та 61,8% під час 1 та 2-річного спостереження відповідно. Серед них 33% пацієнтів з рецидивуюче-ремітуючим типом перебігу РС та 45% пацієнтів з прогресуючим типом перебігу повідомляли про наявність болю, який суттєво впливає на якість їх життя у будь-який момент часу [6]. Ці дані можна порівняти з 1 і 4 патернами перебігу (56,7%), для яких характерна наявність постійного досить інтенсивного болю. Також нещодавно були опубліковані дослідження, проведені в Литві та Італії, які продемонстрували поширеність постійного болю в 26,1% і 52.1% відповідно, при цьому у Литовському дослідженні зазначено, що більша половина цих хворих має больові синдроми понад 2 роки, а в Італійському, що 78.9% мали напади болю частіше, ніж 1 раз на тиждень [8, 9].

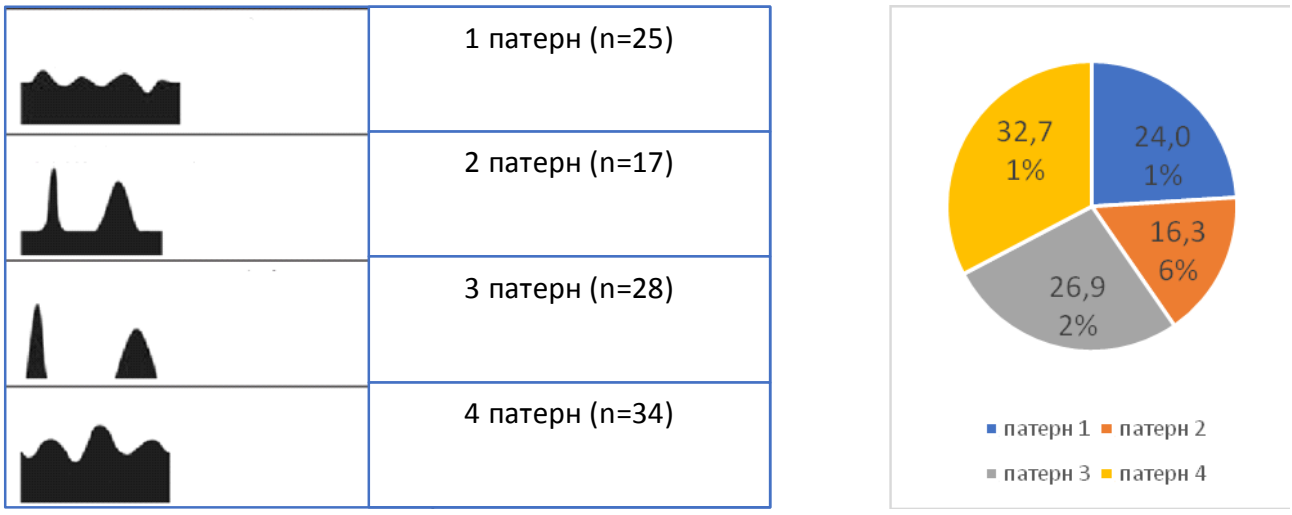


Рис. 1
Розподіл хворих на РС за патерном перебігу больового синдрому

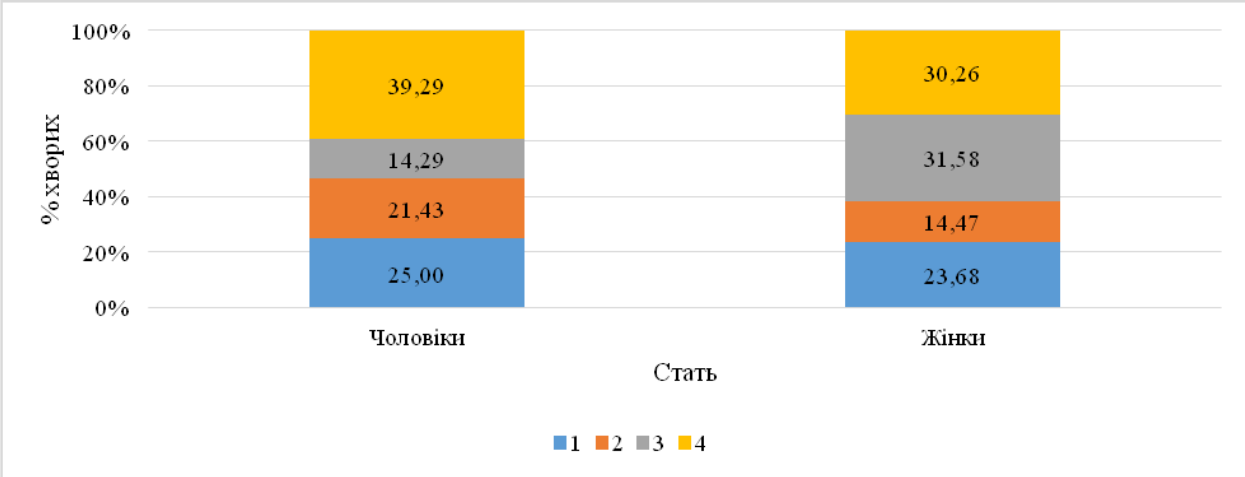


Рис. 2
Розподіл хворих на РС різної статі за патерном болю (%)

Далі вивчали потенційні відмінності в патернах перебігу больових синдромів між чоловіками та жінками. Серед чоловіків частіше трапляються 1, 2 та 4 патерни, а серед жінок - 3 патерн, проте, різниця між цими даними не була статистично достовірною (p>0,05) (рис. 2).

Важливою характеристикою болю, яка впливає на його сприйняття пацієнтом є інтенсивність. Попри відсутність даних, щодо характеристик інтенсивності болю у пацієнтів з РС при різних його патернах, у багатьох дослідженнях визначалася оцінка інтенсивності болю при РС на момент обстеження. У більшої кількості досліджень біль на момент обстеження був помірним, що відповідає характеристикам інтенсивності болю на момент обстеження нашої вибірки пацієнтів [8,9,10]. При оцінці характеристик інтенсивності болю при різних патернах перебігу, встановили, що однакові найвищі бали інтенсивності болю у хворих на РС на момент дослідження були при постійному болі (патерн 1, p=0,01 із 3 патерном) та постійному болі з вираженими нападами (патерн 2, p<0,05 із 3 та 4 патернами): 5,0 [3,0; 7,0] балів. Найсильніший біль за місяць та середній біль за місяць був найвищої інтенсивності у хворих з 2 патерном: 8,0 [7,0; 9,0] балів (p<0,05 з 3 та 4 патернами) й 7,0 [5,0; 8,0] балів (p=0,02 з 3 патерном) (табл. 1).

Наступною важливою характеристикою болю є його вид. При РС зустрічаються різні види і типи болю, а також їхні поєднання [2, 11]. Для оцінки виду болю серед хворих з різними патернами перебігу, їх розподілили за патерном і видом болю (табл. 2)

Аналізуючи подані висліди у табл. 2, звертає увагу те, що у хворих на РС з першим патерном болю (постійний біль) частіше траплявся ноцицептивний вид болю (32,7±6,7% проти 12,5±5,8 %, p=0,04), тоді як 4 патерн (постійний нападоподібний біль) був найчастішим патерном серед хворих на РС з нейро-

Таблиця 1
Розподіл хворих на РС із типовими патернами болю за інтенсивністю болю (бали за ВАШ)

Показники болю	1 патерн (n=25)		2 патерн (n=17)		3 патерн (n=28)		4 патерн (n=34)		1 з 2	1 з 3	1 з 4	2 з 3	2 з 4	3 з 4
	Me	Q1;Q3	Me	Q1;Q3	Me	Q1;Q3	Me	Q1;Q3						
Біль зараз, бали за ВАШ	5,0	3,0; 7,0	5,0	3,0; 7,0	2,5	0; 5,0	4,0	3,0; 6,0	0,86	0,01*	0,40	0,02*	0,48	0,03*
Найсильніший біль за місяць, бали за ВАШ	7,0	4,0; 9,0	8,0	7,0; 9,0	6,0	3,8; 8,0	7,5	5,3; 9,0	0,15	0,38	0,41	0,01*	0,34	0,049*
Середній біль за місяць, бали за ВАШ	5,0	2,0; 7,0	7,0	5,0; 8,0	4,0	3,0; 5,0	5,0	4,0; 7,0	0,12	0,42	0,34	0,02*	0,29	0,02*

** - статистично достовірна відмінність між групами при p<0,05*

Таблиця 2

Розподіл хворих на РС за патерном і видом болю (%)

Патерн болю	Нейропатичний біль (1)		Ноцицептивний біль (2)		Невизначений біль (3)		p		
	n	P±m_p(%)	n	P±m_p(%)	n	P±m_p(%)	1 з 2	1 з 3	2 з 3
Патерн болю									
1	4	12,5±5,8	16	32,7±6,7	5	21,7±8,6	0,04*	0,36	0,34
2	7	21,9±7,3	7	14,3±5	3	13±7	0,38	0,40	0,89
3	7	21,9±7,3	16	32,7±6,7	5	21,7±8,6	0,29	0,99	0,34
4	14	43,8±8,8	10	20,4±5,8	10	43,5±10,3	0,03*	0,98	0,04*

** - статистично достовірна відмінність між групами при p<0,05*

патичним видом болю (43,8±8,8 % проти 20,4±5,8 %, p=0,03).

Для оцінки інших характеристик болю при різних патернах, хворих було розподілено на групи за інтенсивністю болю, локалізацією та наявністю іррадіації, а також оцінкою болю, як найбільш значущого синдрому (табл. 3). Проаналізувавши ці дані, встановили, що серед пацієнтів з 2 патерном найбільша частка пацієнтів вважали біль найбільш значущим (тим, що їх турбує) синдромом у структурі РС (58,8±11,9%, p=0,045 порівняно із 3 патерном). Найменшу (0-3 бали) інтенсивність болю на момент дослідження мали пацієнти з 3 патерном (60,7±9,2 %, p<0,05 порівняно з 1 та 2 патернами), а найвищий рівень (8-10 балів) найсильнішого болю за місяць зафіксували у пацієнтів з 2 патерном (70,6±11,1%, p=0,01 порівняно із 3 патерном).

Найпоширенішою локалізацією болю на тілі хворих при 2 типовому патерні була голова - 82,4±9,2% випадків, p<0,05 із рештою 1, 3, 4 патернів. Ця локалізація включає в себе біль голови, тригемінальну невралгію та біль при невриті зорового нерву, проте, більшість пацієнтів мали саме головний біль [12, 13]. Це свідчить про те, що цей патерн є характерним для головного болю. Слід також враховувати, що пацієнт одночасно міг мати понад 1 тип больового синдрому з різною локалізацією болю, що відповідає даним інших досліджень [3, 9]. У нашій вибірці пацієнтів, найчастішим поєднанням були головний біль напруги і постійний біль у кінцівках. Серед

Таблиця 3

Розподіл хворих на РС із різними патернами больового синдрому залежно від інтенсивності, локалізації, наявності іррадіації болю

Характеристики больового синдрому	1 патерн (n=25)		2 патерн (n=17)		3 патерн (n=28)		4 патерн (n=34)		1 з 2	1 з 3	1 з 4	2 з 3	2 з 4	3 з 4
	n	P±m_p (%)	n	P±m_p (%)	n	P±m_p (%)	n	P±m_p (%)						
Біль – найбільш значущий синдром	10	40,0±9,8	10	58,8±11,9	8	28,6±8,5	15	44,1±8,5	0,23	0,38	0,75	0,045	0,32	0,21
Біль зараз														
0-3 бали за ВАШ	7	28,0±9,0	5	29,4±11,1	17	60,7±9,2	14	41,2±8,4	0,92	0,02	0,30	0,04	0,41	0,13
4-7 балів за ВАШ	14	56,0±9,9	10	58,8±11,9	9	32,1±8,8	15	44,1±8,5	0,86	0,08	0,37	0,08	0,32	0,34
8-10 балів за ВАШ	4	16,0±7,3	2	11,8 ±7,8	2	7,1±4,9	5	14,7±6,1	0,70	0,31	0,89	0,60	0,77	0,35
Найсильніший біль за місяць														
0-3 бали за ВАШ	4	16,0±7,3	1	5,9±5,7	7	25,0±8,2	3	8,8±4,9	0,32	0,42	0,40	0,10	0,71	0,08
4-7 балів за ВАШ	11	44,0±9,9	4	23,5±10,3	12	42,9±9,4	14	41,2±8,4	0,17	0,93	0,83	0,19	0,21	0,89
8-10 балів за ВАШ	10	40,0±9,8	12	70,6±11,1	9	32,1±8,8	17	50,0±8,6	0,051	0,55	0,45	0,01	0,16	0,16
Середній біль за місяць														
0-3 бали за ВАШ	7	28,0±9,0	2	11,8±7,8	12	42,9±9,4	4	11,8±5,5	0,21	0,26	0,11	0,03	1,00	0,01
4-7 балів за ВАШ	14	56,0±9,9	8	47,1±12,1	11	39,3±9,2	24	70,6±7,8	0,57	0,22	0,25	0,61	0,10	0,01
8-10 балів за ВАШ	4	16,0±7,3	7	41,2±11,9	5	17,9±7,2	6	17,6±6,5	0,07	0,86	0,87	0,09	0,07	0,98
Локалізація болю зараз														
голова	7	28,0±9,0	14	82,4 ±9,2	10	35,7±9,1	14	41,2±8,4	0,001	0,55	0,30	0,002	0,01	0,66
ліва половина тіла	3	12,0 ±6,5	1	5,9±5,7	2	7,1±4,9	0	0±0	0,51	0,55	0,04	0,87	0,15	0,11
права половина тіла	4	16,0 ±7,3	1	5,9±5,7	1	3,6±3,5	1	2,9±2,9	0,32	0,12	0,08	0,72	0,61	0,89
ноги	8	32,0 ±9,3	5	29,4±11,1	10	35,7±9,1	17	50,0±8,6	0,86	0,78	0,17	0,66	0,16	0,26
руки	0	0±0	3	17,6±9,2	0	0±0	4	11,8±5,5	0,03	-	0,08	0,02	0,56	0,06
Іррадіація болю														
так	4	16,0 ±7,3	4	23,5±10,3	13	46,4±9,4	18	52,9±8,6	0,54	0,02	0,004	0,12	0,046	0,61
ні	21	84,0 ±7,3	13	76,5±10,3	15	53,6±9,4	16	47,1±8,6	0,54	0,02	0,004	0,12	0,046	0,61

пацієнтів з 4 патерном болю було найбільше тих, які відмічали іррадіацію болю - 52,9±8,6% хворих, p<0,05 із 1 та 2 патерном.

Висновок

У хворих на РС трапляються різні патерни перебігу больових синдромів, при цьому в значної частини хворих біль є перманентним симптомом. При оцінці патернів і їх характеристик були виявлені типові характерологічні особливості. Так найчастішою локалізацією болю є голова, особливо серед пацієнтів з постійним болем із вираженими нападами. Цей патерн також характеризується найвищими показниками інтенсивності найсильнішого та середнього болю за місяць і при цьому патерні найбільше пацієнтів вважають біль найбільш турбуючим синдромом. Низькі показники середньої інтенсивності болю у порівнянні з іншими патернами спостерігаються при патерні, який характеризується нападами болю без больових відчуттів у проміжках між ними. Напади болю, які супроводжуються больовими відчуттями в проміжках між ними з відчуттям іррадіації болю є характерним патерном для нейропатичних больових синдромів.

Покращення розуміння характеристик перебігу больових синдромів при РС допоможе в їх діагностиці, оцінці важливості їх для пацієнта, дасть можливість попередити та якісно їх корегувати за допомогою доступних терапевтичних методик, покращуючи цим якість життя пацієнтів.

Introduction

Pain syndromes are one of the most common complaints in patients with multiple sclerosis. The results of studies on the prevalence of pain syndromes in patients with MS vary, ranging from 29% to 92% [1, 2]. The probable reason for this is a different research methodology. Meta-analysis data found that the prevalence of pain among patients with MS is about 63% [3, 4]. This prevalence of pain among MS patients is much higher than in the general population and indicates their relationship and important role in the structure of the disease. However, many aspects of MS pain are still poorly understood. This is due to their high heterogeneity. In patients with MS, there are pain syndromes of different types and kinds, as well as their various combinations [5].

Pain syndromes, as well as MS have typical patterns. However, as far as we know, to date, no data have been published on the characteristics of patterns of pain in patients with MS.

Materials and Methods

120 patients with a confirmed diagnosis of multiple sclerosis according to the MacDonald criteria 2017 with different types of course were examined in Lviv Regional Multiple Sclerosis Center. Among the examined patients, 104 people complained of pain during the last month. After obtaining written informed consent to participate in the study, these patients were involved to further assess the patterns of pain and determine their characteristics. An analysis of medical records, neurological and general medical examination, collection of life, disease, and pain anamnesis were performed. To assess characteristics of pain syndromes VAS and Pain Detect questionnaires were used. Also, patients were asked to choose one of 4 typical patterns of pain, which best suits their feelings.

Criteria for inclusion in the study were: multiple sclerosis confirmed according to the McDonald's criteria 2017, the presence of pain associated with MS in the last month, age 18 years, individual written consent of the patient to participate in the study.

Criteria for exclusion from the study were severe concomitant congenital and acquired diseases, other serious neurological diseases in the anamnesis.

Statistical processing of the obtained results was performed using standard methods using the application package MS Excel, RStudio v. 1.1.442 and R Commander v. 2.4-4. The analysis was performed according to the median (Me) and 25% (Q1) and 75% of the

ISSN 1029 - 4244 (Print)
ISSN2415-3303 (Online)

quartiles (Q3), which is appropriate for the non-Gaussian distribution of indicators in a number of variations. The significance of the difference in the groups was assessed by a nonparametric criterion for independent Mann-Whitney (U) populations. Spearman's correlation analysis was performed to assess the relationships between the indicators. Data at $p<0.05$ were considered probable.

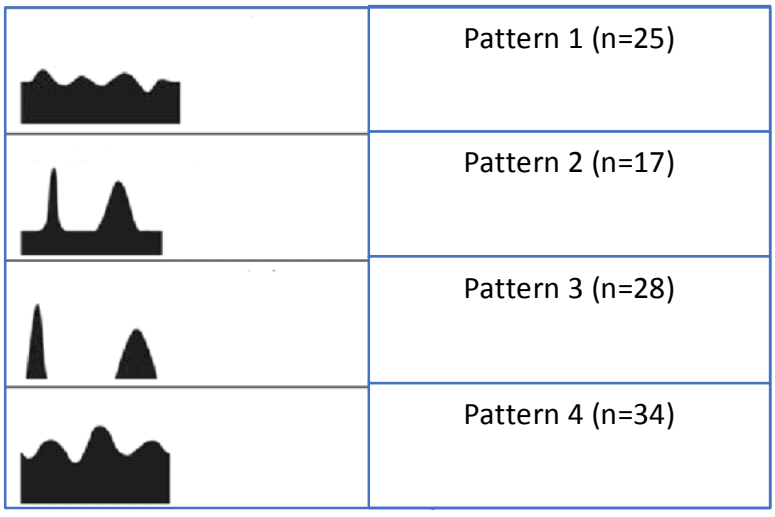
Results and Discussion

The mean age in the sample was 38.7±9.6 years, including 76 women and 28 men. The duration of the disease in the sample - from 0 to 31 years, the median - 6 years [3; 12,25]. The average EDSS score was 3.64±0.74. The median number of exacerbations of MS before the examination in the history of patients was 10 [3; 15].

Patients were divided by 4 typical pain patterns: first pattern - constant pain (continuous pain, which varied slightly in intensity), second pattern - constant pain with severe attacks (continuous pain with intermittent attacks), third pattern - paroxysmal pain (pain attacks without pain in between), fourth pattern - constant paroxysmal pain (pain attacks that are accompanied by pain in between). Among patients with MS, there are all 4 patterns of pain (Fig. 1). However, only a quarter of patients who participated in the study have a third pattern, which is characterized by attacks of pain without pain in between.

The rest of the patients have patterns that are characterized by constant pain. Even though there are no published studies that studied patterns of pain in MS, there are 2 studies that prospectively studied dynamics of pain changes with the progression of MS [6, 7]. Thus Stenager et al. found a significant increase in the prevalence of pain within 5 years from the initial assessment [7]. A Brochet et al. found that 73.5% of MS patients had pain at initial examination. 70.6% and 61.8% had pain during 1 and 2-year follow-up, respectively. Among them, 33% of patients with the relapsing-remitting type of MS and 45% of patients with the progressive type of course reported the presence of pain, which significantly affects their quality of life at any time [6]. These data can be compared with first and fourth patterns (56.7%), which are characterized by the presence of constant moderately intense pain. Also recently published studies conducted in Lithuania and Italy showed a prevalence of persistent pain in 26.1% and 52.1% of MS patients, respectively, with a Lithuanian study showed that more than half of MS patients had pain for more than 2 years, and in Italian, that 78.9% had pain attacks more often than once a week [8, 9].

Next, we studied the potential differences in the pain patterns between men and women. Among men, 1, 2 and 4 patterns are more common, and among women - third pattern, however, the difference between these data was



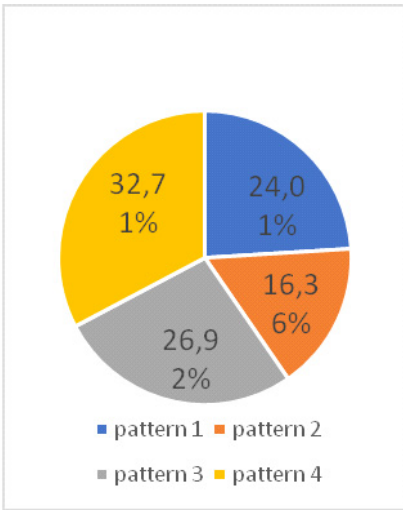


Fig. 1
Distribution of MS patients by pattern of pain syndrome

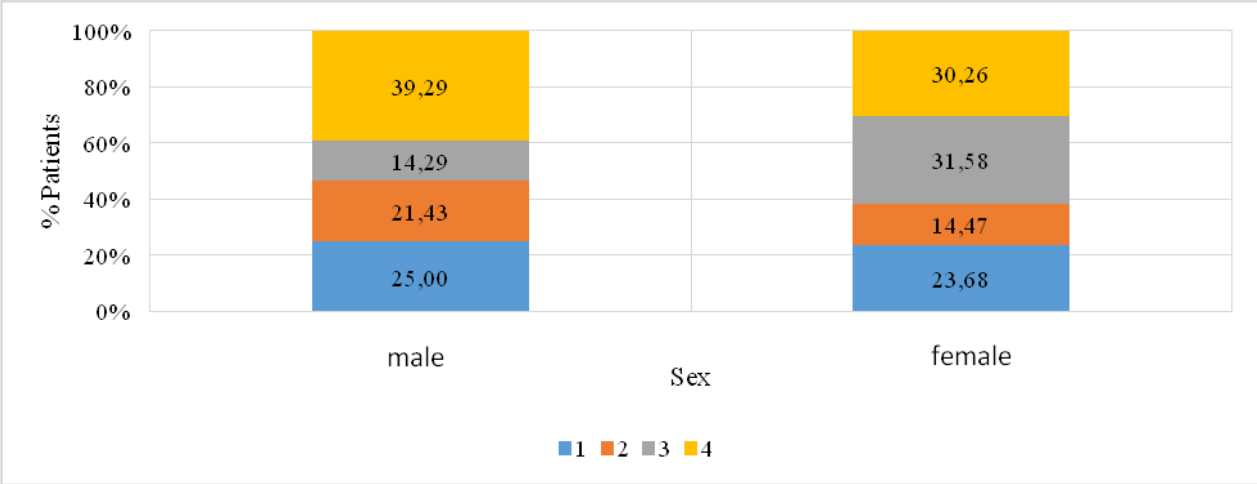


Fig. 2
Distribution of MS patients of different sex by pain pattern (%)

not statistically significant (p> 0.05) (Fig. 2).

An important characteristic of pain that affects the patient's perception is intensity. Despite the lack of data on the characteristics of pain intensity in patients with MS with different patterns, many studies have assessed the intensity of pain in MS at the time of the examination. In most studies, pain at the time of examination was moderate, which corresponds to the characteristics of pain intensity at the time of examination of our sample of patients [8, 9, 10]. When assessing the characteristics of pain intensity in different patterns, it was found that the same highest scores of pain intensity in patients with MS at the time of the study were with constant pain (pattern 1, p=0.01 with 3 pattern) and constant pain with severe attacks (pattern 2, p<0.05 with 3 and 4 patterns): 5.0 [3.0; 7.0] points. The highest intensity of the strongest pain per month and the average pain per month was in patients with second pattern: 8.0 [7.0; 9.0] points (p<0.05 with 3 and 4 patterns) and 7.0 [5.0; 8.0] points (p=0.02 with 3 patterns) (Table 1).

The next important characteristic of pain is its type. In MS there are different types and kinds of pain, as well as their combinations [2, 11]. To assess the type of pain among patients with different patterns, they were distributed by pattern and type of pain (Table 2).

Analyzing data presented in table 2, it is noteworthy that in MS patients with the first pattern of pain (constant pain) nociceptive type of pain was more common (32.7±6.7% vs. 12.5±5.8%, p=0.04), while the fourth pattern (constant paroxysmal pain) was the most common pattern among patients with MS with neuropathic pain (43.8±8.8% vs. 20.4±5.8%, p=0.03).

To assess other characteristics of pain in different patterns, patients were divided into groups according to pain intensity, localization, and the presence of irradiation, as well as the assessment of pain as the most significant syndrome (Table 3). After analyzing these data, it was found that among patients with pattern 2, the largest proportion of patients considered pain to be the most significant syndrome in the

Table 1

Distribution of MS patients with typical pain patterns by pain intensity (points of VAS)

Characteristics of pain intensity	1 pattern (n=25		2 pattern (n=17)		3 pattern (n=28)		4 pattern (n=34)		1 з 2	1 з 3	1 з 4	2 з 3	2 з 4	3 з 4
	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3						
Pain Now, Points of VAS	5,0	3,0; 7,0	5,0	3,0; 7,0	2,5	0; 5,0	4,0	3,0; 6,0	0,86	0,01*	0,40	0,02*	0,48	0,03*
The strongest pain of the month, points of VAS	7,0	4,0; 9,0	8,0	7,0; 9,0	6,0	3,8; 8,0	7,5	5,3; 9,0	0,15	0,38	0,41	0,01*	0,34	0,049*
Average pain per month, points of VAS	5,0	2,0; 7,0	7,0	5,0; 8,0	4,0	3,0; 5,0	5,0	4,0; 7,0	0,12	0,42	0,34	0,02*	0,29	0,02*

** - statistically significant difference between groups at p<0,05*

Table 2

Distribution of MS patients by pattern and type of pain (%)

Pain Pattern	Neuropathic pain (1)		Nociceptive pain (2)		Indeterminate pain (3)		p		
	n	P±m_p(%)	n	P±m_p(%)	n	P±m_p(%)	1 з 2	1 з 3	2 з 3
Pain Type									
1	4	12,5±5,8	16	32,7±6,7	5	21,7±8,6	0,04*	0,36	0,34
2	7	21,9±7,3	7	14,3±5	3	13±7	0,38	0,40	0,89
3	7	21,9±7,3	16	32,7±6,7	5	21,7±8,6	0,29	0,99	0,34
4	14	43,8±8,8	10	20,4±5,8	10	43,5±10,3	0,03*	0,98	0,04*

** - statistically significant difference between groups at p<0,05*

structure of MS (58.8±11.9%, p=0.045 compared to pattern 3). The lowest (0-3 points) pain intensity at the time of the study had patients with 3 pattern (60.7±9.2%, p<0.05 compared with 1 and 2 patterns), and the highest level (8-10 points) of the strongest pain per month was recorded in patients with 2 pattern (70.6±11.1%, p=0.01 compared with 3 pattern).

The most common localization of pain on the body of patients with the second typical pattern was head - 82.4±9.2% of cases, p<0.05 with the remaining 1, 3, 4 patterns. This localization includes headache, trigeminal neuralgia, and pain in optic neuritis, however, most patients had a headache [12, 13]. This indicates that this pattern is typical for headaches. It should also be borne in mind that the patient could have more than 1 type of pain syndrome with different localization of pain, which corresponds to the data of other studies [3, 9]. In our sample of patients, the most common combination was tension-type headache and ongoing extremity pain. Among patients with the fourth pain pattern, most noted pain irradiation - 52.9±8.6% of patients, p<0.05 with 1 and 2 patterns.

Conclusions

MS patients have various patterns of a pain syndromes course, at the same time in a considerable part of patients, pain is a permanent symptom. When evaluating the patterns and their characteristics, typical characterological features were identified. Thus, the most common

Table 3

Distribution of MS patients with different patterns of pain syndrome depending on the intensity, localization, presence of pain irradiation

Characteristics of pain syndrome	1 pattern (n=25)		2 pattern (n=17)		3 pattern (n=28)		4 pattern (n=34)		1 з 2	1 з 3	1 з 4	2 з 3	2 з 4	3 з 4
	n	P±m_p(%)	n	P±m_p(%)	n	P±m_p(%)	n	P±m_p(%)						
Pain - the most disturbing syndrome	10	40,0±9,8	10	58,8±11,9	8	28,6±8,5	15	44,1±8,5	0,23	0,38	0,75	0,045	0,32	0,21
Pain Now														
0-3 VAS points	7	28,0±9,0	5	29,4±11,1	17	60,7±9,2	14	41,2±8,4	0,92	0,02	0,30	0,04	0,41	0,13
4-7 VAS points	14	56,0±9,9	10	58,8±11,9	9	32,1±8,8	15	44,1±8,5	0,86	0,08	0,37	0,08	0,32	0,34
8-10 VAS points	4	16,0±7,3	2	11,8 ±7,8	2	7,1±4,9	5	14,7±6,1	0,70	0,31	0,89	0,60	0,77	0,35
The strongest pain in a month														
0-3 VAS points	4	16,0±7,3	1	5,9±5,7	7	25,0±8,2	3	8,8±4,9	0,32	0,42	0,40	0,10	0,71	0,08
4-7 VAS points	11	44,0±9,9	4	23,5±10,3	12	42,9±9,4	14	41,2±8,4	0,17	0,93	0,83	0,19	0,21	0,89
8-10 VAS points	10	40,0±9,8	12	70,6±11,1	9	32,1±8,8	17	50,0±8,6	0,051	0,55	0,45	0,01	0,16	0,16
Average pain per month														
0-3 VAS points	7	28,0±9,0	2	11,8±7,8	12	42,9±9,4	4	11,8±5,5	0,21	0,26	0,11	0,03	1,00	0,01
4-7 VAS points	14	56,0±9,9	8	47,1±12,1	11	39,3±9,2	24	70,6±7,8	0,57	0,22	0,25	0,61	0,10	0,01
8-10 VAS points	4	16,0±7,3	7	41,2±11,9	5	17,9±7,2	6	17,6±6,5	0,07	0,86	0,87	0,09	0,07	0,98
Localization of pain														
head	7	28,0±9,0	14	82,4 ±9,2	10	35,7±9,1	14	41,2±8,4	0,001	0,55	0,30	0,002	0,01	0,66
left half of the body	3	12,0 ±6,5	1	5,9±5,7	2	7,1±4,9	0	0±0	0,51	0,55	0,04	0,87	0,15	0,11
right half of the body	4	16,0 ±7,3	1	5,9±5,7	1	3,6±3,5	1	2,9±2,9	0,32	0,12	0,08	0,72	0,61	0,89
legs	8	32,0 ±9,3	5	29,4±11,1	10	35,7±9,1	17	50,0±8,6	0,86	0,78	0,17	0,66	0,16	0,26
Hands	0	0±0	3	17,6±9,2	0	0±0	4	11,8±5,5	0,03	-	0,08	0,02	0,56	0,06
Irradiation of pain														
Irradiation of pain present	4	16,0 ±7,3	4	23,5±10,3	13	46,4±9,4	18	52,9±8,6	0,54	0,02	0,004	0,12	0,046	0,61
Irradiation of pain not present	21	84,0 ±7,3	13	76,5±10,3	15	53,6±9,4	16	47,1±8,6	0,54	0,02	0,004	0,12	0,046	0,61

localization of pain is the head, especially among patients with persistent pain with severe attacks. Persistent pain with severe attacks is also characterized by the highest intensity of the most severe and average pain per month, and most patients consider pain to be the most disturbing syndrome. Low rates of average pain intensity compared to other patterns are observed in the pattern, which is characterized by attacks of pain without pain in between. Attacks of pain that are accompanied by pain in between them with a feeling of irradiation of pain is a typical pattern for neuropathic pain syndromes.

Improving the understanding of the pain syndromes characteristics in MS patients will help in their diagnosis, will allow to correct them qualitatively with the available therapeutic techniques, thus improving patient's quality of life.

References

1. Grau-Lopez L, Sierra S, Martinez-Caceres E, Ramo-Tello C. Analisis del dolor en pacientes con esclerosis multiple. Neurologia. 2011;26(4):208-13.
2. Labuz-Roszak B, Niewiadomska E, Kubicka-Baczyk K, Skrzypek M, Tyrpien-Golder K, Majewska A, et al. Prevalence of pain in patients with multiple sclerosis and its association with anxiety, depressive symptoms and quality of life. Psychiatr Pol. 2019;53(2):475-86.
3. Heitmann H, Haller B, Tiemann L, Muhlau M, Berthele A, Tolle TR, et al. Longitudinal prevalence and determinants of pain in multiple sclerosis: results from the German National Multiple Sclerosis Cohort study. Pain. 2020;161(4):787-96.
4. Foley PL, Vesterinen HM, Laird BJ, Sena ES, Colvin LA, Chandran S, et al. Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: Systematic review and meta-analysis. Pain [Internet]. 2013;154(5):632-42. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2012.12.002
5. Kratz AL, Whibley D, Alschuler KN, Ehde D, Williams D, Clauw DJ, et al. Characterizing chronic pain phenotypes in multiple sclerosis. Pain. 2020;Publish Ah(00).
6. Brochet B, Deloire MSA, Ouallet JC, Salort E, Bonnet M, Jove J, et al. Pain and quality of life in the early stages after multiple sclerosis diagnosis A 2-year longitudinal study. Clin J Pain. 2009;25(3):211-7.
7. Stenager E, Knudsen L, Jensen K. Acute and chronic pain syndromes in multiple sclerosis. A 5-year follow-up study. Ital J Neurol Sci. 1995;16(8):629-32.
8. Velickaite G, Juceviciute N, Balnyte R, Laucius O, Vaitkus A. Pain characteristics and associations with quality of life in patients with multiple sclerosis in lithuania. Med. 2020;56(11):1-7.
9. Ferraro D, Plantone D, Morselli F, Dallari G, Simone AM, Vitetta F, et al. Systematic assessment and characterization of chronic pain in multiple sclerosis patients. Neurol Sci. 2018;39(3):445-53.
10. Khan F, Pallant J. Chronic Pain in Multiple Sclerosis: Prevalence, Characteristics, and Impact on Quality of Life in an Australian Community Cohort. J Pain. 2007;8(8):614-23.
11. Bozhenko M. Quality of life characteristics in multiple sclerosis patients depending on the type of pain syndrome. International Neurological Journal. 2020;0713:16-22.
12. Truini A, Barbanti P, Pozzilli C, Cruccu G. A mechanism-based classification of pain in multiple sclerosis. J Neurol. 2013;260(2):351-67.
13. Bozhenko M, Bozhenko N, Nehrych T. Features of trigeminal neuralgia in multiple sclerosis patients. J Neurol Sci. 2019;405:286-7.

© 2021 by the author(s). This work is licensed under **Creative Commons Attribution 4.0 International License** *https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/*

DOI: https://doi.org/10.25040/aml2021.1-2.046
УДК: 616.311.2+616.314.17/.19)-002-071-079-08

РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНИХ І ДОДАТКОВИХ МЕТОДІВ ОБСТЕЖЕННЯ ПРИ ЛІКУВАННІ ЛОКАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ

Олійник А.Г. ORCID: 0000-0002-8150-3341
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна
Кафедра хірургічної та ортопедичної стоматології факультету післядипломної освіти

RESULTS OF CLINICAL AND ADDITIONAL EXAMINATION METHODS IN THE TREATMENT OF LOCALIZED PERIODONTITIS

A.G. Oliynyk *ORCID: 0000-0002-8150-3341*
Department of Surgical and Orthopedic Dentistry, Faculty of Postgraduate Education,
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Ключові слова: *слова: локалізований пародонтит, озонована дистильована вода із діоксидом титану*
Для цитування: *Олійник А. Г. Результати клінічних і додаткових методів обстеження при лікуванні локалізованого пародонтиту. Львівський медичний часопис. 2021. Т. 27. № 1-2. С. 46-62. DOI: https://doi.org/10.25040/aml2021.1-2.046*
Для кореспонденції: *Олійник Андрій Григорович, кандидат медичних наук, асистент кафедри хірургічної та ортопедичної стоматології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, e-mail: andrew.oliynyk@gmail.com*
Стаття надійшла: 31.03.2021 ***Прийнята до друку:*** 28.04.2021

Keywords: *localized periodontitis, ozonated distilled water with titanium dioxide*
For citation: *OliynykAH. Results of clinical and additional examination methods in the treatment of localized periodontitis. Acta Medica Leopoliensia. 2021;27(1-2):46-62. DOI: https://doi.org/10.25040/aml2021.1-2.046*
For correspondence: *Oliynyk Andriy Hryhorovych, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Surgical and Orthopedic Dentistry, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, e-mail: andrew.oliynyk@gmail.com*
Received: March 31, 2021 ***Accepted:*** April 28, 2021

Реферат

Мета. *Підсилення лікувального ефекту та скорочення термінів лікування шляхом використання для антисептичної обробки пародонтальних тканин розчину діоксиду титану в озонованій дистильованій воді.*

Матеріал і методи. *Проаналізовано результати лікування локальних запальних змін тканин пародонту у 128 пацієнтів (73 жінок, 55 мужчин) віком 21-65 років, які відповідно до ступеню важкості захворювань пародонта були розділені на три групи: із гінгівітом, із початковим й помірним пародонтитом. Схеми лікувальних терапевтичних дій різнилися фармакотерапевтичним супроводом. Для співставлення ефективності порівнювали результати загальноприйнятих і розроблених комплексів лікування.*

Результати й обговорення. *Простежено спільність позитивної динаміки цифрових показників стану тканин пародонту після лікування, тобто, позитивного ефекту досягнуто при ведені усіх пацієнтів. Однак, достеменно кращі результати отримано при застосуванні розробленого нами методу: за динамікою значень індексу кровотечі пропоновані схеми лікування дозволяють ефективніше досягнути контролю над запальним процесом, цифрові показники рівня гігієни засвідчили, що виразніший та статистично достеменний ефект досягнуто*

Abstract

Aim. *The study aims at enhancing the therapeutic effect and reducing the duration of treatment by using a solution of titanium dioxide in ozonated distilled water for antiseptic treatment of periodontal tissues.*

Material and Methods. *Treatment results of local inflammatory changes of periodontal tissues in 128 patients (73 female, 55 male aged 21-65 years) were analyzed and classified by the severity of periodontal disease as: gingivitis, primary and moderate periodontitis. Schemes of medical actions differed in pharmacotherapy. In order to ascertain the most effective approach, the results of conventional and developed treatment complexes were compared.*

Results and Discussion. *Digital indicators of the periodontal tissues condition following treatment presented common positive dynamic in all patients. However, significantly better results were obtained by using the developed method. According to the dynamics of bleeding index values, the proposed treatment regimens allow achieving more effective control over the inflammatory process. Digital indicators of hygiene showed that a better effect was reached after the suggested method - the dynamics of reducing the depth of periodontal pockets demonstrated clearer and statistically*

завдяки розробленому нами методу лікування, більш виразний і статистично кращий результат показала динаміка зменшення глибини пародонтальних кишень. Зміни показника pH ясенної рідини при вираженому запальному стані засвідчили достеменно кращий результат при використанні опрацьованого нами методу лікування. Рентгенометричні дані продемонстрували стабільність цифрових значень у групах спостереження перед та після лікування, що інтерпретували як достатній контроль деструкційних процесів.

Висновок. *Математичний аналіз вислідів доказово засвідчує переваги опрацьованого методу лікування захворювань тканин пародонту, особливо при безопераційних схемах терапії, більшої ефективності при початкових ураженнях, а відтак, профілактичної скерованості опрацьованих заходів комплексного контролю стану пародонтальних тканин*

better results. Changes in the pH of the gingival fluid in a severe inflammatory condition indicated a considerable improvement after using the suggested treating method. X-ray data demonstrated the stability of digital values in the observation groups before and after treatment, which was interpreted as a sufficient control of destructive processes.

Conclusion. *Mathematical analysis of the presented data demonstrates the benefits of the developed method for the treatment of periodontal diseases, especially in non-surgical treatment regimens. The performed research confirms greater effectiveness of the therapeutic method in initial lesions, and thus it proves the efficiency of complex control for preventive purposes*

Вступ

На сьогодні досягнення науки та практики в галузі пародонтології незаперечні. Проте, питанням локалізованих запальних станів зубоутримуючих структур приділяється недостатньо уваги при наданні стоматологічної допомоги. Такі запальні стани характерні для осіб молодого віку і зумовлені несприятливою дією місцевих подразнюючих факторів [1-4].

У фаховій літературі представлення методик лікування локалізованого пародонтиту зводиться до рекомендації заходів комплексного лікування ґенералізованого пародонтиту. На нашу думку, в силу спільності етіопатологічних факторів і подібності клінічних проявів, значно прийнятнішою для лікування локалізованого пародонтиту є методика лікування періімплатиту.

У процесі лікування локалізованого пародонтиту використовуються різноманітні препарати загальної та місцевої дії (антибіотики, антисептики, анальгетики та ін.), які можуть призводити до звикання мікрофлори і розвитку стійкості до антибактерійних препаратів, розвитку алергічних та інших побічних реакцій, зміни імунної реактивності та неспецифічних факторів захисту [5].

У зв'язку з цим, особливий інтерес представляють методи, які, поряд з локальним, мають і різносторонній вплив на орґанізм пацієнта, і при цьому володіють мінімальними побічними ефектами. До таких методів відноситься і озонотерапія [6], яка володіє імуномоделюючим, протизапальним, бактерицидним, вірусолітичним, фунгіцидним, цитостатичним, антистресовим та анальгізуючим впливом. Згідно наших досліджень, бактерицидний потенціал озонованої дистильованої води співставний з таким для 0,2% розчину хлоргекседину [7].

Для місцевого лікування запальних захворювань пародонта в останні роки все частіше застосовують детоксикацію сорбентами [8, 9, 10]. Як такий широкого застосування набув діоксид титану (TiO_2) субмікронного розміру. Його основна перевага - велика площа поверхні та висока обмінна ємність [11].

Отже, метою нашого дослідження є підсилення лікувального ефекту та скорочення термінів лікування шляхом використання для антисептичної обробки пародонтальних тканин розчину діоксиду титану в озонованій дистильованій воді.

Матеріал і методи

Із приводу лікування запальних змін тканин пародонту у клініку звернулось 128 пацієнтів (73 жінок, 55 мужчин) віком 21-65 років. Усіх пацієнтів з їх письмової інформованої добровільної згоди обстежували за допомогою комплексного клінічного, функціонального і лабораторного дослідження.

При стоматологічному обстеженні застосовували спрощену карту для оцінки сто-

ISSN 1029 - 4244 (Print)
ISSN2415-3303 (Online)

матологічного статусу (ВООЗ, 1986).

Внутрішньоротове стоматологічне обстеження розпочинали із огляду передсінка ротової порожнини, слизової, зубних рядів, прикусу та органів власне ротової порожнини, особливу увагу звертали на зовнішній вигляд, колір, консистенцію - тургор ясен.

Інструментальне клінічне обстеження включало зондування, перкусію та встановлення ступеню рухомості зубів. При обстеженні особливу увагу звертали на оголення коренів (рецесію) зубів, глибину пародонтальної кишені. Враховували наявність і характер ексудату у пародонтальних кишенях. Визначення глибини пародонтальної кишені, згідно рекомендації ВООЗ, проводили за допомогою пластикового градуйованого зонду із нанесеними на ньому кольоровими поділками (зелена - 3 мм, біла - 6 мм, червона - 9 мм). При зондуванні також встановлювали індекс кровоточивості із зубо-ясенної боріздки визначали за методикою Muhlermann-Son, 1971, Rateitschak K.H. et co-work, 1989.

Рухомість зубів визначали у балах за шкалою Lindhe (1993).

Гігієнічний стан м'яких тканин і зубів об'єктивізували за допомогою гінгівального індексу (ГІ, Loe J.-Silness I, 1963).

Клінічна інспекція стану маргінального пародонту проводилась у поєднанні з аналізом показників pH-метрії зубо-ясенної рідини. Їх доповнювали стандартизовані рентгенометричні дослідження.

Для рентгенологічного обстеження пацієнтів ми послідовно використовували два основних способи - ортопанорамну рентгенографію та внутрішньоротову прицільну рентгенографію. Для деталізації пародонтальних кісткових змін, якщо вдавалося оцінити їх серією внутрішньоротових знімків не більше 5, то їм віддавали перевагу [12].

При оцінці рентгенологічної картини, якщо на рентгенограмі не виявляли змін в ділянці міжальвеолярних перетинок, то діагностували "гінгівіт". Якщо на рентгенограмі виявляли явища остеопорозу в ділянці вершин міжальвеолярних перетинок з порушенням цілісності компактної пластинки, діагностували "пародонтит".

При рентгенологічних дослідженнях пацієнтів ми застосовували рентгенометричний шаблон [13]. Цей пристрій складається з горизонтальної та вертикальної штанг з міліметричними насічками, які Т-подібно злучені між собою за допомогою гвинтового з'єднання (рис. 1).

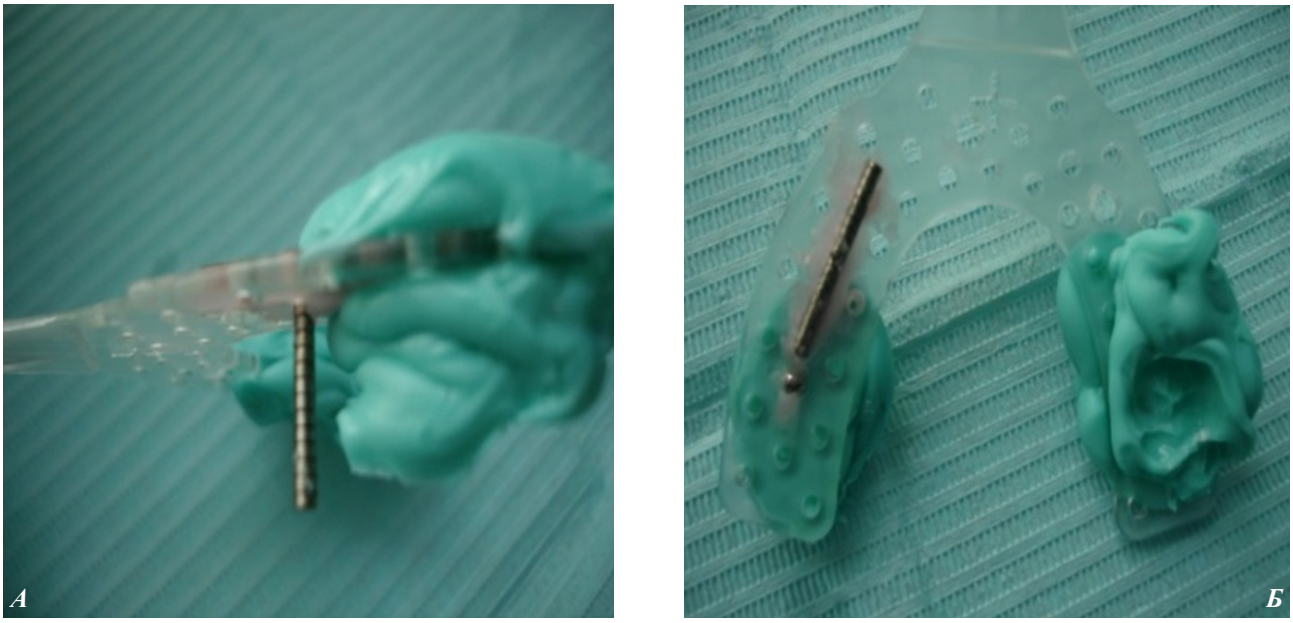


Рис. 1
Вигляд рентгенометричного шаблону закріпленого на прикусній вилиці для об'ємного рентгенографічного обстеження (А-вигляд збоку, Б-вигляд зверху)

Додаткові інструментальні дослідження стану тканин пародонту проводили шляхом pH-метрії вмісту зубо-ясенної борозни за допомогою універсальних індикаторних лаксмусових смужок pH 0-12 (LaCheMa, Чехія). За норму, згідно літературних джерел, бралися значення pH зубо-ясенної борозни які визначалися в оптимумі 6,8-7,1 од. [14]. При початковому розвитку запальних процесів параметри pH-метрії знижувалися до 6,7-6,5 од., а при виражених запальних процесах знижувалися до 6,0 од. та нижче [15].

Відповідно до ступеню важкості захворювань пародонта усі пацієнти були розділені на наступні групи.

I група становила 43 особи з діаґнозом - гінгівіт. У пацієнтів цієї групи визначали гіперемію, набряк міжзубних сосочків із залученням або без залучення частини слизової оболонки альвеолярного відростка; виявлена локальна кровотеча (1-2 бали). Гігієнічний індекс коливався в межах 1±1бал без втрати епітелійного прикріплення. Значення pH ясенної рідини було в межах 6,798-6,863. На внутрішньоротових рентґеноґрамах не виявлено ознак пародонтальної кісткової деструкції.

II групу клінічного спостереження склали 47 осіб з діаґнозом - початковий пародонтит (стадія I згідно класифікації EFP & AAP World Workshop, 2017) [16,17]. У пацієнтів цієї групи виявляли гіперемію, набряк слизової оболонки альвеолярного відростка з поширенням або без до перехідної згортки у ділянці зубо-щелепного секстанта. При цьому спостерігалася як лінійна, так і крапкова помірна кровотеча (1-2 бали) при зондуванні ділянок зі запальною симптоматикою. Гігієнічний індекс змінювався в межах 2±1 бали при втраті ясенного прикріплення коло однієї з поверхонь зуба та глибині пародонтальної кишені 2±0,5мм. Значення pH ясенної рідини було в межах 6,643-6,768. Водночас, у відділах клінічно здорових ясен зондування не перевищувало 2 мм, не викликало кровотечі, а pH відповідало нормі. На прицільних рентґеноґрамах ми спостерігали у пацієнтів вертикальну кісткову деструкцію міжзубних перегородок у межах до 1 мм.

III групу становили 38 пацієнтів з діаґнозом помірний пародонтит (стадія II), у яких ми спостерігали зональні зміни ясен із втратою нормальної їх будови. Значення pH ясенної рідини було в межах 6,502-6,687. Ці зміни поєднувалися із лінійною і помірною кровотечею при зондуванні (2-3 бали). Гігієнічний стан характеризувався вираженими відкладеннями (3 бали) із глибиною кишені, що становила 3±1 мм. На прицільних рентґеноґрамах у всіх пацієнтів цієї групи спостерігали вертикально-горизонтальну форму кісткової резорбції в межах до 1/3 довжини кореня зуба.

Випадки з ризиком додаткової втрати зубів (стадії III і IV) у спостереження не включали оскільки при ґенералізації запального процесу діаґноз локалізованого пародонтиту втрачав актуальність.

Схеми лікувальних терапевтичних дій застосовувались залежно від діаґнозу, встановленого стосовно значень досліджуваних клініко-рентґенологічних та інструментальних методик обстеження. Діаґностичні групи клінічного спостереження відносно застосованих схем лікування було поділено на основні, яким проводилось пропоноване лікування, та контрольні, лікування яких проводилось традиційними методами, підгрупи. Конкретні схеми різнилися фамакотерапевтичним супроводом. Для співставлення ефективності порівнювали результати загальноприйнятих і розроблених комплексів лікування.

СХЕМА А для контрольної групи. Пацієнту проводилася деконтамінація з використанням апарату Vector і суспензійного розчину Vector abrasive fluide.

СХЕМА А1 для основної групи. Пацієнту проводилася деконтамінація з використанням апарату Vector і диспергованого розчину діоксиду титану субмікронного розміру в озонованій дистильованій воді.

СХЕМА Б для контрольної групи. Хворому проводилася антисептичне обробка м'яких тканин шляхом іригації 0,1% або 0,2% розчину хлоргексидину біглюконату 10-20 мл

ISSN 1029 - 4244 (Print)
ISSN2415-3303 (Online)

кожен другий день впродовж 21-30 днів. Окрім цього, хворому надавалась інструкція щодо ефективної індивідуальної гігієни.

СХЕМА Б1 для основної групи. Хворому проводилася іригація м'яких тканин диспергованим розчином діоксиду титану в озонованій дистильованій воді 10-20 мл кожен другий день впродовж 21-30 днів. Окрім цього, поряд із індивідуальною гігієною, хворому рекомендували регулярне щоденне полоскання ротової порожнини озонованою дистильованою водою.

Озонування води досягали за допомогою озонатора GL - 3188, згідно інструкції виробника до концентрації озону 12 мг/л. В озоновану дистильовану воду вводили порошок діоксиду титану (рутил) субмікронного розміру (d.4,230 нм), чистотою 99,9+% з розрахунку отримання концентрації 0,05%.

СХЕМА В. Застосовувалася місцева і загальна антибіотикотерапія. Місцева антибіотикотерапія полягала в змащуванні ясен та введенні в пародонтальні кишені гідрофільного крему 1% тетрацикліну протягом 14 днів.

Загальна антибіотикотерапія проводилася після місцевої антибіотикотерапії впродовж 7-10 днів. Хворим рекомендували ентерально приймати тетрациклін по 500 мг двічі на день або спіраміцин по 500 мг тричі на день без або в поєднанні з орнідазолом по 500 мг двічі на день.

СХЕМА Г. Включала методику закритого або відкритого кюретажу без та з допомогою гінгівотомії, видалення грануляційної тканини, резекцію патологічно змінених відділів кісткових кишень та відновлення втраченого кісткового об'єму ксеноаутоостеопластичним біоматеріалом з наступною гінгівопластикою.

Лікувальний процес вважали завершеним та оцінювали його результати за комплексом показників: 1) суб'єктивні свідчення пацієнтів: відсутність болючості, кровотечі, відчуття комфортності; 2) об'єктивний клінічний огляд представляв картину без ознак запалення - рожеві, характерної фактури ясна, відсутність кровотечі, відкладень на поверхні зубів, інструментально визначалась щільність прилягання слизової до поверхні зубів, глибина зубо-ясенного з'єднання не перевищувала 2 мм.

Для оцінки точності, правильності, прецизійності та відтворюваності репрезентативних клінічних, рентгенологічних, мікробіологічних та інструментальних досліджень ми використовували параметричний критерій Стьюдента та непараметричні критерії знаків (КЗ) та критерій Манна-Уітні-Вілкоксона (критерій U). Автоматизована програма дозволяла підрахувати число інверсій попарних порівнянь і визначити за таблицями Вілкоксона їх достовірність від p=0,05 до p=0,01.

Результати й обговорення

Для об'єктивізації клінічної картини за ознакою важливого та універсального симптому запалення тканин ясен передусім звертали увагу на динаміку значень індексу кровотечі, цифрові показники якого подано у табл. 1.

Висліди перед та після лікування вірогідно відрізняються в усіх співставних спостереженнях основної групи, проте у групі контролю достеменність не спостерігається у І групи обстежуваних пацієнтів.

Таким чином, за динамікою показника кровотечі схеми лікування, застосовані для основної групи, дозволяють ефективніше досягнути контролю над локальним запальним процесом пародонтальних тканин.

Стан гігієни при стоматологічних захворюваннях є важливим показником успішності лікування, а також прогностичним показником стабілізації. Тому вважали гігієнічний індекс об'єктивним параклінічним верифікантом успішності лікування та порівняння ефективності методик лікування.

Цифрові значення гігієнічного індексу (за методом Loe J.-Silness I, 1963) подано у табл. 2.

Цифрові показники засвідчують зміну рівня гігієни у позитивний бік при застосуванні обох лікувальних схем, проте виразніший та статистично достеменний ефект осягнуто завдяки запропонованому нами методу лікування.

Таблиця 1

Динаміка індексу кровотечі в процесі лікування

Групи обстежених пацієнтів	Індекс кровотечі				
	Основна група (n=65) СХЕМА А1, Б1		Контрольна група (n=63) СХЕМА А, Б		Достеменність відмінності цифрових значень після лікування у групах спостереження
	перед л-ням	після л-ня	перед л-ням	після л-ня	P*
I (n=43)	0,333±0,067	0,012±0,009	0,341±0,054	0,121±0,089	P*>0,05
	P<0,001		P<0,05		
II (n=47)	1,375±0,625	0,037±0,011	1,403±0,561	0,042±0,023	P*<0,05
	P<0,001		P<0,001		
III (n=38)	1,625±0,375	0,039±0,143	1,579±0,438	0,057±0,087	P*<0,001
	P<0,001		P<0,001		

P - достеменність порівняння показників перед та після лікування у групах спостереження;
P - показник достеменності результатів лікування основної групи порівняно з контрольною*

Показники глибини пародонтальної кишені (ПК) у групах ініціального ураження тканин пародонту покращувалися, хоча у цифрових значеннях не виявлено вірогідності (табл. 3).

Вираженою була динаміка зменшення глибини зондування пародонтальної кишені в групах II, III, що знайшло цифрове підтвердження, а достеменність відмінностей після лікування доказово представляла більшу ефективність застосування запропонованого нами комплексу лікування.

Таблиця 2

Показники гігієнічного індексу в процесі лікування

Групи обстежених пацієнтів	Гігієнічний індекс				
	Основна група (n=65) СХЕМА А1, Б1		Контрольна група (n=63) СХЕМА А, Б		Достеменність відмінності цифрових значень після лікування у групах спостереження
	перед л-ням	після л-ня	перед л-ням	після л-ня	P*
I (n=43)	1,53±0,13	1,02±0,2	1,55±0,10	1,2±0,09	P*>0,05
	P<0,05		P<0,05		
II (n=47)	1,95±0,04	1,06±0,1	1,94±0,03	1,4±0,1	P*<0,05
	P<0,001		P<0,001		
III (n=38)	2,58±0,12	1,1±0,09	2,60±0,09	1,5±0,2	P*<0,05
	P<0,001		P<0,001		

P - достеменність порівняння показників перед та після лікування у групах спостереження;
P - показник достеменності результатів лікування основної групи порівняно з контрольною*

Таблиця 3

Показники глибини пародонтальної кишені в процесі лікування

Групи обстежених пацієнтів	Глибина пародонтальної кишені				
	Основна група (n=65) СХЕМА А1, Б1		Контрольна група (n=63) СХЕМА А, Б		Достеменність відмінності цифрових значень після лікування у групах спостереження
	перед л-ням	після л-ня	перед л-ням	після л-ня	P*
I (n=43)	3,33±0,13	3,07±0,07	3,29±0,08	3,05±0,03	P*>0,05
	p>0,05		p>0,05		
II (n=47)	4,15±0,08	3,07±0,06	4,21±0,06	3,16±0,01	P*>0,05
	p<0,001		p<0,001		
III (n=38)	4,90±0,13	3,13±0,08	4,93±0,09	3,48±0,05	P*<0,001
	p<0,001		p<0,001		

P - достеменність порівняння показників перед та після лікування у групах спостереження;
P - показник достеменності результатів лікування основної групи порівняно з контрольною*

Таблиця 4

Показники стану епітелійного прикріплення в динамічному спостереженні

Групи обстежених пацієнтів	Втрата епітелійного прикріплення				
	Основна група (n=65) СХЕМА А1, Б1		Контрольна група (n=63) СХЕМА А, Б		Достеменність відмінності цифрових значень після лікування у групах спостереження
	перед л-ням	після л-ня	перед л-ням	після л-ня	P*
I (n=43)	0,2±0,15	0,2±0,08	0,3±0,05	0,2±0,1	P*>0,05
	P>0,05		P>0,05		
II (n=47)	1,5±0,5	0,5±0,25	1,3±0,7	0,6±0,15	P*<0,05
	P<0,001		P<0,001		
III (n=38)	2,5±0,5	0,65±0,15	2,6±0,4	0,7±0,14	P*<0,05
	P<0,001		P<0,001		

P - достеменність порівняння показників перед та після лікування у групах спостереження;
P - показник достеменності результатів лікування основної групи порівняно з контрольною*

Клінічно простежено втрату епітелійного прикріплення (ВЕП) у групах спостереження після лікувального курсу, висліди подано у табл. 4.

ВЕП у групі І перед лікуванням не була вираженою і цілковито відновилася після лікування; отож цифрові дані не достеменні, це зрозуміло з вихідного діагностичного статусу. При виражених пародонтальних змінах, що мало місце в діагностичних групах ІІ, ІІІ вдавалося осягнути демонстраційного відновлення епітелійного прикріплення, що достеменно відображали цифрові значення.

Отож, встановлена вірогідно більша ефективність запропонованих нами схем лікування в основній групі, порівняно із традиційними лікувальними схемами у групі контролю за визначальним показником стану тканин пародонту, яким є ВЕП.

Висліди динаміки рецесії ясен у процесі лікування подано у табл. 5.

Відмічено зміну рівня рецесії ясен у позитивний бік при застосуванні обох лікувальних схем, проте, виразніший та статистично достеменний ефект досягнуто завдяки запропонованій нами методиці лікування. Простежено зміни показника pH ясенної рідини, який є предиктором деструкційних процесів при патології пародонту (табл. 6)

Відхилення показників рівня pH ясенної рідини у групі І перед лікуванням були незначними, а відтак, порівняння цифрових даних - малоінформаційне. У групах ІІ, ІІІ, де вихідний запальний стан був вираженим, досягнуто достеменно кращий результат при використанні опрацьованої нами методики лікування.

Рентгенометричні дані продемонстрували стабільність цифрових значень у групах спостереження перед та після лікування, що,

Таблиця 5

Показники рецесії ясен у процесі лікування

Групи обстежених пацієнтів	Рецесія ясен				
	Основна група (n=65) СХЕМА А1, Б1		Контрольна група (n=63) СХЕМА А, Б		Достеменність відмінності цифрових значень після лікування у групах спостереження
	перед л-ням	після л-ня	перед л-ням	після л-ня	P*
I (n=43)	0,278±0,066	0,078±0,047	0,269±0,078	0,101±0,067	P*<0,05
	P<0,001		P<0,001		
II (n=47)	0,514±0,063	0,094±0,044	0,526±0,058	0,208±0,034	P*<0,05
	P<0,001		P<0,001		
III (n=38)	0,726±0,075	0,106±0,057	0,742±0,066	0,221±0,046	P*<0,05
	P<0,001		P<0,001		

P - достеменність порівняння показників перед та після лікування у групах спостереження;
P - показник достеменності результатів лікування основної групи порівняно з контрольною*

Таблиця 6

Зміна pH ясенної рідини в процесі лікування

Групи обстежених пацієнтів	pH ясенної борозни				
	Основна група (n=65) СХЕМА А1, Б1		Контрольна група (n=63) СХЕМА А, Б		Достеменність відмінності цифрових значень після лікування у групах спостереження
	перед л-ням	після л-ня	перед л-ням	після л-ня	P*
I (n=43)	6,84±0,02	6,99±0,02	6,83± 0,03	6,99±0,09	P*>0,05
	P<0,05		P<0,05		
II (n=47)	6,72±0,03	6,96±0,02	6,71± 0,06	6,91±0,02	P*>0,05
	P<0,001		P<0,001		
III (n=38)	6,61±0,05	6,94±,0,03	6,59± 0,09	6,88±0,02	P*<0,05
	P<0,001		P<0,001		

P - достеменність порівняння показників перед та після лікування у групах спостереження;
P - показник достеменності результатів лікування основної групи порівняно з контрольною*

як відображення стану кісткової компоненти тканин пародонту, інтерпретували як достатній контроль деструкційних процесів (табл. 7).

Висновки

На основі джерел літератури і результатів власних досліджень та об'єктивного способу прогнозування перебігу локалізованих запальних хвороб пародонта розроблено алгоритм лікувально-профілактичної тактики у пацієнтів із зазначеними захворюваннями.

Оцінку ефективності розробленого методу лікування і профілактики локалізованих уражень тканин пародонта проводили на основі результатів клінічних, фізико-хімічних та функціональних методів дослідження у порівнянні із групою хворих, яким здійснювали лікувально-профілактичні заходи традиційним способом.

Простежено спільність позитивної динаміки цифрових показників стану тканин пародонту після лікування, тобто, позитивного ефекту досягнуто при ведені усіх пацієнтів. Однак, достеменно кращі результати отримано при застосуванні розробленого нами методу.

1. За динамікою значень індексу кровотечі схеми лікування, застосовані для основної групи, дозволяють ефективніше досягнути контролю над запальним процесом при захворюванні тканин пародонту.
2. Цифрові показники рівня гігієни засвідчували позитивні зміни при застосуванні обох лікувальних схем, проте виразніший та статистично достеменний ефект досягнуто завдяки запропонованій нами методиці лікування.
3. Встановлена вірогідно більша ефективність запропонованих нами схем лікування в основній групі порівняно з традиційними лікувальними схемами у групі контролю за спеціальним маркером стану пародонтальних тканин, яким

Таблиця 7

Динаміка пародонтальних рентгенометричних змін

Групи обстежених пацієнтів	Рентгенометричні значення				
	Основна група (n=65) СХЕМА А1, Б1		Контрольна група (n=63) СХЕМА А, Б		Достеменність відмінності цифрових значень після лікування у групах спостереження
	перед л-ням	після л-ня	перед л-ням	після л-ня	P*
I (n=43)	-; +/ 0,15±0,1	-; +/ 0,05±0,05	-; +/ 0,14±0,1	-; +/ 0,05±0,05	P*>0,05
	P<0,05		P<0,05		
II (n=47)	+/; /+ 0,64±0,06	-; +/ 0,24±0,08	+/; /+ 0,58±0,04	-; +/ 0,27±0,05	P*>0,05
	p<0,001		p<0,001		
III (n=38)	+/; /+ 1,0±0,5	-; +/ 0,47±0,08	+/; /+ 1,1±0,4	-; +/ 0,55±0,07	P*<0,05
	p<0,001		p<0,001		

P - достеменність порівняння показників перед та після лікування у групах спостереження;
P - показник достеменності результатів лікування основної групи порівняно з контрольною*

ISSN 1029 - 4244 (Print)
ISSN2415-3303 (Online)

є ВЕП, особливо при виражених змінах, що мало місце в діаґностичних групах II, III.
4. Вираженою була динаміка зменшення глибини пародонтальних кишень в групі III, що знайшло цифрове підтвердження, а достеменність відмінностей після лікування доказово представляла більшу ефективність застосування запропонованого нами комплексу лікування.
5. Згідно цифрових показників більш виразний і статистично кращий результат при усуненні явищ рецесії ясен зафіксовано при застосуванні запропонованого нами методу лікування.
6. У групах I і II відхилення показників рівня pH ясенної рідини перед лікуванням були незначними, а відтак, порівняння цифрових даних - малоінформаційне. У групі III, де вихідний запальний стан був маніфестованим, досягнуто достеменно кращий результат при використанні опрацьованого нами методу лікування.
7. Рентґенометричні дані продемонстрували стабільність цифрових значень у групах спостереження перед та після лікування, що інтерпретували як достатній контроль деструкційних процесів.

Математичний аналіз представлених даних доказово засвідчує переваги розробленого методу лікування захворювань тканин пародонту, особливо при безопераційних схемах терапії, більшої ефективності при початкових ураженнях, а відтак - профілактичної скерованості опрацьованих заходів комплексного контролю стану пародонтальних тканин.

Introduction

Modern highly scientific and practical achievements in the periodontology branch are undeniable. However, insufficient amount of attention is focused on localized inflammatory conditions of tooth-retaining structures while providing dental care. Such inflammatory conditions are common among young people and are caused by the adverse effects of local irritants [1-4].

In the scientific literature, the methods for the treatment of localized periodontitis are presented exclusively by the recommendation of comprehensive treatment for generalized periodontitis. Due to the common etiopathological factors and the similarity of clinical manifestations, the treatment for periimplatitis is much more acceptable.

Various medications of general and local actions (antibiotics, antiseptics, analgesics, etc.) are used for the treatment of inflammatory soft tissue diseases. These drugs can cause addiction of the microflora and develop resistance to antibacterial medications, provoke allergy and other side effects, as well as changes in immune reactivity and non-specific protective factors [5]. In this regard, methods that have a multifaceted effect (along with local) on the patient's body, and as a result, have minimal number of side effects are perticularly attractive. Such methods include ozone therapy [6], that has immunomodulatory, anti-inflammatory, bactericidal, virosolytic, fungicidal, cytostatic, anti-stress and analgesic effects. According to presented research, the bactericidal potential of ozonated distilled water is comparable to that of 0.2% chlorhexidine solution [7].

The usage of medical sorbents for the treatment of localized periodontitis has increased in recent years [8, 9, 10]. Titanium dioxide (TiO_2) is one of such sorbents which has become widely used recently. Its main advantage is a large surface area and high exchange capacity [11].

Therefore, the aim of this study is to enhance the therapeutic effect and reduce the duration of treatment by using a solution of titanium dioxide in ozonated distilled water for antiseptic treatment of periodontal tissues.

Material and Methods

A total of 128 patients (73 female, 55 male aged 21-65 years) applied to the clinic with a complain of inflammatory changes in periodontal tissues. All patients were clinically, functionally and laboratorial examined after their written informed voluntary consent.

The dental examintion was performed based on a simplified chart used for the

assessment of the dental status (WHO, 1986). the primary stage of intraoral dental examination involved the inspection of the oropharynx, mucosa, dentitions, occlusion and organs of the oral cavity. Special attention was paid to the appearance, color, and consistency-turgor of the gums.

Instrumental clinical examination included probing, percussion, and determining the degree of tooth mobility. While observing patients, special attention was given to both exposure of the dental roots (recession) and the depth of the periodontal pocket. The presence and nature of exudate in periodontal pockets were taken into account.

Determination of the depth of the periodontal pocket, according to the WHO recommendation, was performed using a plastic graduated probe with colored divisions (green - 3 mm, white - 6 mm, red - 9 mm). The degree of the gingival sulcus bleeding was determined by the Muhlermann-Son method (1971), Rateitschak K.H. et co-work, 1989.

Tooth mobility was determined according to the Lindhe scale (1993). The hygienic condition of soft tissues and teeth was objectified using the gingival index (GI, Loe J. - Silness I, 1963).

Clinical inspection of the condition of the marginal periodontium was performed in combination with the analysis of pH metry of gingival fluid. The procedures were supplemented by standardized X-ray examinations.

Two main methods were used consistently for the X-ray examination of patients, namely, orthopanoramic radiography and intraoral targeted radiography. In order to analyze periodontal bone changes in detail, we preferred the series of intraoral images which did not exceed more than five units [12].

"Gingivitis" was diagnosed if the radiograph did not show any changes in the area of the interalveolar septa. If the radiograph revealed the signs of osteoporosis in the apices of interalveolar septa accompanied with the impairment of compact patch consistency, "periodontitis" was diagnosed.

The X-ray examinations of patients were performed using an X-ray pattern [13]. This device consists of horizontal and vertical rods, which are arranged perpendicularly to each other by means of a helical connection (Figure 1).

Additional instrumental examinations of the condition of periodontal tissues were performed by means of pH-metry of the gingival sulcus content with universal litmus strips indicator - pH 0-12 (LaCheMa, Czech Republic). In accordance with the literature, the standard was set as the pH value of the gingival fluid,

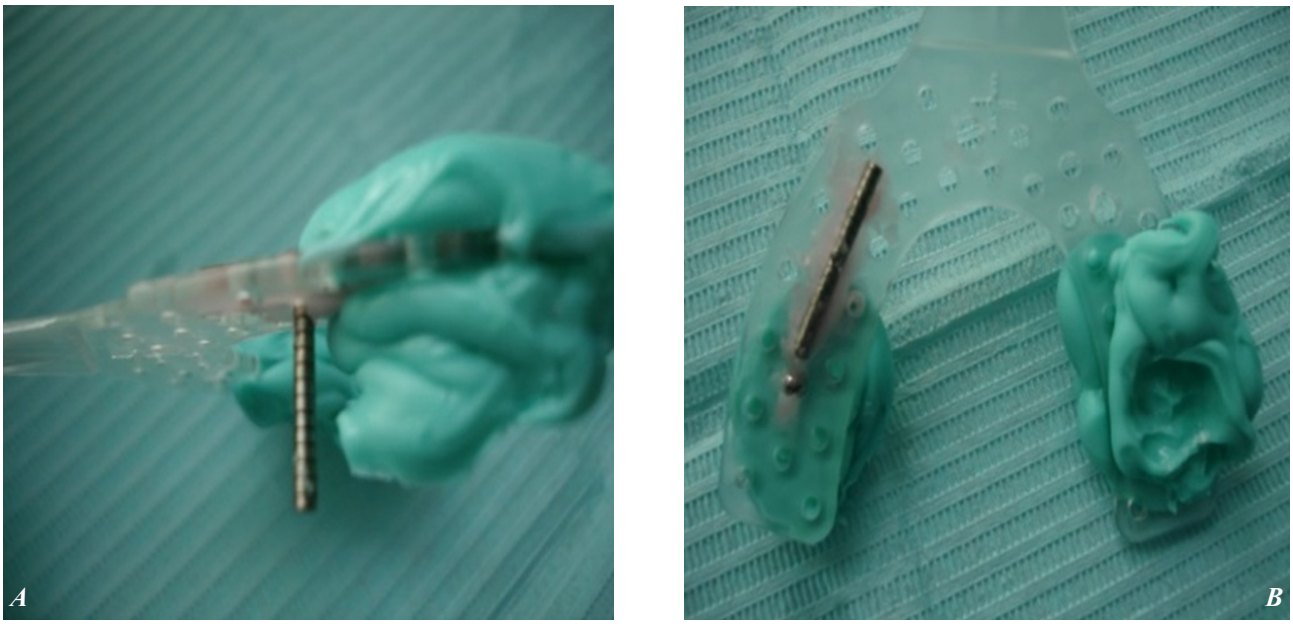


Fig. 1
View of the X-ray template attached to the bite fork for three-dimensional X-ray examination (A-side view, B-top view)

ISSN 1029 - 4244 (Print)
ISSN2415-3303 (Online)

which was determined optimum a 6.8-7.1 units. [14]. At the initial development of inflammatory processes, the parameters of pH-metry decreased to 6.7-6.5 units, in severe inflammatory processes - decreased to 6.0 units and lower [15].

According to the degree of the severity of periodontal diseases all patients were divided into the following groups:

Group I consisted of 43 individuals diagnosed with gingivitis. Patients of this group suffered from hyperemia, swelling in interdental papillae, expanding or not into the mucous membrane of an alveolar process, and a local bleeding (1-2 points). Hygienic index ranged within 1±1 points and the epithelial attachment was not lost. The pH value of the gingival fluid ranged from 6.798 to 6.863. Intraoral radiographs did not show any signs of periodontal bone destruction.

Group II of clinical observation consisted of 47 individuals diagnosed with primary periodontitis (stage I according to the classification of EFP & AAP World Workshop, 2017) [16, 17]. Patients of this group suffered from hyperemia, mucous membrane hypostasis of an alveolar process with or without expansion into the transitional convolution in the area of the dental-maxillary sextant. At the same time both moderate linear and point bleedings (1-2 points) were observed while probing areas with inflammatory symptoms. The hygienic index varied within 2±1 points when losing the gingival attachment around one of the tooth surfaces and when reaching the 2±0.5 mm depth of the periodontal pocket. The pH of the gingival fluid was in the range of 6.643-6.768. Meanwhile, in the parts of clinically healthy gums probing did not exceed 2 mm; it did not cause bleeding and the pH was normal. On targeted radiographs, vertical bone destruction was observed in the interdental septa within 1 mm.

Group III consisted of 38 patients diagnosed with moderate periodontitis (stage II). Zonal changes in the gums with loss of their normal structure were observed. The pH of the gingival fluid ranged within 6.502-6.687. These changes were combined with linear and moderate bleedings while probing (2-3 points). Hygienic condition was characterized by significant deposits (3 points) with a pocket depth of 3±1 mm.

Cases with the risk of additional tooth loss (stages III and IV) were not included in the observation because the diagnosis of localized periodontitis lost relevance in the generalization of the inflammatory process.

Therapeutic treatment regimens were used depending on the diagnosis established with regard to the values of the studied clinical, radiological and instrumental methods of examination. Diagnostic groups of clinical observation of the applied treatment regimens were divided into main and control subgroups. Specific schemes differed in pharmacotherapy. To ascertain the most effective approach, the results of conventional and developed treatment complexes were compared.

SCHEME A for the control group. The patient was decontaminated using a Vector device and a suspension solution of Vector fluid abrasive.

SCHEME A1 for the main group. The patient was decontaminated using a Vector device and a dispersed solution of titanium dioxide of submicron size in ozonated distilled water.

SCHEME B for the control group. The patient underwent antiseptic treatment of soft tissues by irrigating 0.1% or 0.2% solution of chlorhexidine bigluconate 10-20 ml every other day for 21-30 days. In addition, the patient was instructed on effective personal hygiene.

SCHEME B1 for the main group. The patient soft tissues were irrigated with a dispersed solution of titanium dioxide in ozonated distilled water 10-20 ml every other day for 21-30 days. In addition, along with individual hygiene, the patient was recommended regular daily rinsing of the mouth with ozonated distilled water.

Ozonation of water was achieved by using an ozonizer GL - 3188, according to the manufacturer's instructions about an ozone concentration of 12 mg/l. Titanium dioxide (rutile) powder of submicron size (d. 4.230 nm), purity 99.9+% was calculated in ozonated distilled water to obtain a concentration of 0.05%.

SCHEME B. Local and general antibiotic therapy was used. Local antibiotic therapy consisted of gum lubrication and injection of 1% tetracycline hydrophilic cream into the periodontal pockets for 14 days.

General antibiotic therapy was performed after local antibiotic therapy for 7-10 days. Patients were recommended to take tetracycline 500 mg twice a day or spiramycin 500 mg three times a day without or in combination with ornidazole 500 mg twice a day.

SCHEME D included the technique of closed or open curettage with or without the help of gingivotomy, removal of granulation tissue, resection of pathologically altered parts of bone pockets and restoration of lost bone volume with xenoautoosteoplastic biomaterial followed by gingivoplasty.

The treatment process was considered complete and the results were evaluated according to the set of indicators: 1) subjective testimony of patients: no pain, bleeding, feeling of comfort; 2) objective clinical examination presented a picture without signs of inflammation - pink, clear gum texture, no bleeding, deposits on the tooth surface, instrumentally determined the density of the mucosa to the tooth surface, the depth of the gingival joint did not exceed 2 mm.

Student's parametric criterion and nonparametric sign criteria (SC) and Wilcoxon test (U test) were used to evaluate the accuracy, correctness, precision, and reproducibility of represented clinical, radiological, microbiological and instrumental studies,. The automated program allowed to count the number of inversions of pairwise comparisons and to determine tables their reliability from p=0.05 to p=0.01 according to Wilcoxon.

Results and Discussion

In order to objectify the clinical picture on a basis of gingivitis as an important and universal symptom, attention was primarily given to the dynamics of the values of the bleeding index, the numerical indicators of which are presented in Table 1.

Data before and after treatment differ significantly in all comparable observations of the main group, but in the control group reliability is not observed in group I of the examined patients.

In this manner, according to the dynamics of the bleeding rate, the treatment regimens used for the main group allow achieving control over the local inflammatory process of periodontal tissues more effectively.

The state of hygiene in dental diseases is an important indicator of the success of treatment, as well as a prognostic indicator of stabilization. Therefore, the hygiene index was considered an objective paraclinical verifier of treatment success and comparison of the effectiveness of treatment methods.

Numerical values of the hygienic index (according to the method of Loe J. - Silness I, 1963) are presented in Table 2.

Numerical indicators show a change in the

Table 1

Dynamics of the bleeding index during treatment

Groups of examined patients	Bleeding index				
	Main group (n=65) SCHEME A1, B1		Control group (n=63) SCHEME A, B		Significance of differences in digital values after treatment in observation groups
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	P*
I (n=43)	0,333±0,067	0,012±0,009	0,341±0,054	0,121±0,089	P*>0,05
	P<0,001		P<0,05		
II (n=47)	1,375±0,625	0,037±0,011	1,403±0,561	0,042±0,023	P*<0,05
	P<0,001		P<0,001		
III (n=38)	1,625±0,375	0,039±0,143	1,579±0,438	0,057±0,087	P*<0,001
	P<0,001		P<0,001		

P - accuracy of comparison of indicators before and after treatment in observation groups;
*P * - an indicator of the reliability of the results of treatment of the main group compared with the control*

Table 2

Indicators of the hygienic index during treatment

Groups of examined patients	Hygienic index				
	Main group (n=65) SCHEME A1, B1		Main group (n=65) SCHEME A1, B1		Significance of differences in digital values after treatment in observation groups
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	P*
I (n=43)	1,53±0,13	1,02±0,2	1,55±0,10	1,2±0,09	P*>0,05
	P<0,05		P<0,05		
II (n=47)	1,95±0,04	1,06±0,1	1,94±0,03	1,4±0,1	P*<0,05
	P<0,001		P<0,001		
III (n=38)	2,58±0,12	1,1±0,09	2,60±0,09	1,5±0,2	P*<0,05
	P<0,001		P<0,001		

P - accuracy of comparison of indicators before and after treatment in observation groups;
*P * - an indicator of the reliability of the results of treatment of the main group compared with the control*

level of hygiene with a positive tendency when using both treatment regimens, but a more valuable and statistically significant effect is achieved thanks to our suggested method of treatment.

Indicators of periodontal pocket (PP) depth in the groups of initial periodontal tissue lesions improved, although no reliability was found in the digital values (Table 3).

The dynamics of depth reduction of periodontal pocket probing in groups II, III were severe. This found digital confirmation and reliability of differences after treatment proved to represent greater efficiency of application of suggested treatment complex.

Loss of epithelial attachment (LEA) was clinically examined in the observation groups after the treatment course. In digital form, the data are presented in Table 4.

LEA in group I before treatment was not manifested and fully recovered after treatment; hence the digital data is not accurate, obvious from the original diagnostic status. For the severe periodontal changes having taken place in diagnostic groups II, III it was possible to comprehend demonstrative restoration of the epithelial attachment which accurately reflected digital values.

Thus, the research confirms a significantly higher efficiency of the proposed treatment regimens in the main group compared to traditional treatment regimens in the control group for determining the condition of periodontal tissues, which is LEA.

The dynamics of reducing the depth of probing the periodontal pocket in groups II, III were severe. This has found digital confirmation. Reliability of the differences after treatment has appeared to be more effective by the application of proposed treatment complex.

Clinical attachment loss (CAL) was clinically noticed in the observation groups after

Table 3

Indicators of periodontal pocket depth during treatment

Groups of examined patients	Depth of periodontal pocket				
	Main group (n=65) SCHEME A1, B1		Control group (n=63) SCHEME A, B		Significance of differences in digital values after treatment in observation groups
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	P*
I (n=43)	3,33±0,13	3,07±0,07	3,29±0,08	3,05±0,03	P*>0,05
	P>0,05		P>0,05		
II (n=47)	4,15±0,08	3,07±0,06	4,21±0,06	3,16±0,01	P*>0,05
	P<0,001		P<0,001		
III (n=38)	4,90±0,13	3,13±0,08	4,93±0,09	3,48±0,05	P*<0,001
	P<0,001		P<0,001		

P - accuracy of comparison of indicators before and after treatment in observation groups;
*P * - an indicator of the reliability of the results of treatment of the main group compared with the control*

Table 4

Indicators of the state of epithelial attachment in dynamic observation

Groups of examined patients	Clinical attachment loss				
	Main group (n=65) SCHEME A1, B1		Control group (n=63) SCHEME A, B		Significance of differences in digital values after treatment in observation groups
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	P*
I (n=43)	0,2±0,15	0,2±0,08	0,3±0,05	0,2±0,1	P*>0,05
	P>0,05		P>0,05		
II (n=47)	1,5±0,5	0,5±0,25	1,3±0,7	0,6±0,15	P*<0,05
	P<0,001		P<0,001		
III (n=38)	2,5±0,5	0,65±0,15	2,6±0,4	0,7±0,14	P*<0,05
	P<0,001		P<0,001		

P - accuracy of comparison of indicators before and after treatment in observation groups;
*P * - an indicator of the reliability of the results of treatment of the main group compared with the control*

the treatment course. The data are presented in table 4 in digital form.

CAL in group I before treatment was not severe and fully recovered after treatment; here from the digital data are not accurate, which is clear from the original diagnostic status. For the severe periodontal changes which occurred in diagnostic groups II, III it was possible to comprehend demonstrative restoration of epithelial attachment, that accurately reflected the digital values.

Thus, a significantly higher efficiency of proposed treatment regimens in the main group was proved, when comparing to traditional treatment regimens in the control group, according to the determining indicator of the condition of periodontal tissues, which is CAL.

Numerical data on the dynamics of the gums recession during treatment are presented in Table 5.

Numerical indicators show a change in the recession level of the gums in a positive tendency with the use of both treatment regimens, but a more manifested and statistically significant effect was achieved due to proposed treatment method.

Changes in the pH of gingival fluid, that is a predictor of destructive processes in periodontal pathology, were observed. Numerical data are presented in Table 6.

Deviations in the pH level of gingival fluid in group I before treatment were insignificant, and therefore, the comparison of digital data is uninformative. In groups II, III, where the initial inflammatory state was severe, a significantly better result was achieved by using the developed treatment method.

X-ray data (Table 7) showed the stability of digital values in the observation groups before and after treatment. As a reflection of the state of the bone component of periodontal tissues, it was interpreted as a sufficient control of destructive processes.

Table 5

Indicators of gum recession during treatment

Groups of examined patients	Gum recession				
	Main group (n=65) SCHEME A1, B1		Control group (n=63) SCHEME A, B		Significance of differences in digital values after treatment in observation groups
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	P*
I (n=43)	0,278±0,066	0,078±0,047	0,269±0,078	0,101±0,067	P*<0,05
	P<0,001		P<0,001		
II (n=47)	0,514±0,063	0,094±0,044	0,526±0,058	0,208±0,034	P*<0,05
	P<0,001		P<0,001		
III (n=38)	0,726±0,075	0,106±0,057	0,742±0,066	0,221±0,046	P*<0,05
	P<0,001		P<0,001		

P - accuracy of comparison of indicators before and after treatment in observation groups;
*P * - an indicator of the reliability of the results of treatment of the main group compared with the control*

Table 6

Change of the pH of gingival fluid during the treatment

Groups of examined patients	pH of gingival fluid				
	Main group (n=65) SCHEME A1, B1		Control group (n=63) SCHEME A, B		Significance of differences in digital values after treatment in observation groups
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	P*
I (n=43)	6,84±0,02	6,99±0,02	6,83± 0,03	6,99±0,09	P*>0,05
	P<0,05		P<0,05		
II (n=47)	6,72±0,03	6,96±0,02	6,71± 0,06	6,91±0,02	P*>0,05
	P<0,001		P<0,001		
III (n=38)	6,61±0,05	6,94±,0,03	6,59± 0,09	6,88±0,02	P*<0,05
	P<0,001		P<0,001		

P - accuracy of comparison of indicators before and after treatment in observation groups;
*P * - an indicator of the reliability of the results of treatment of the main group compared with the control*

Table 7

Dynamics of periodontal radiometric changes

Groups of examined patients	X-ray values				
	Main group (n=65) SCHEME A1, B1		Control group (n=63) SCHEME A, B		Significance of differences in digital values after treatment in observation groups
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	P*
I (n=43)	-; +/ 0,15±0,1	-; +/ 0,05±0,05	-; +/ 0,14±0,1	-; +/ 0,05±0,05	P*>0,05
	P<0,05		P<0,05		
II (n=47)	+/; /+ 0,64±0,06	-; +/ 0,24±0,08	+/; /+ 0,58±0,04	-; +/ 0,27±0,05	P*>0,05
	P<0,001		P<0,001		
III (n=38)	+/; /+ 1,0±0,5	-; +/ 0,47±0,08	+/; /+ 1,1±0,4	-; +/ 0,55±0,07	P*<0,05
	P<0,001		P<0,001		

P - accuracy of comparison of indicators before and after treatment in observation groups;
*P * - an indicator of the reliability of the results of treatment of the main group compared with the control*

Conclusions

Based on the literature and the results of presented research as well as an objective approach for predicting the course of localized inflammatory periodontal disease, an algorithm for treatment and prevention tactics in patients with this disease was developed.

Evaluation of the effectiveness of the developed treatment method and prevention of localized periodontal lesions was performed based on the results of clinical, physicochemical and functional research methods in comparison with a group of patients who underwent treatment and prevention measures in the traditional way.

The commonality of the positive dynamics of digital indicators of the condition of periodontal tissues after treatment was traced. Therefore, a positive effect was achieved by the management of all patients. However, the best results were obtained using suggested method.

1. According to the dynamics of the bleeding index values, the treatment regimens, used for the main group, allow to achieve more effective control over the inflammatory process in periodontal disease.
2. Numerical indicators of the level of hygiene showed positive changes in the use of both treatment regimens, but a more distinctive and statistically more significant effect was achieved by the suggested method of treatment.
3. Significantly greater effectiveness of the proposed treatment regimens was established in the main group compared to the traditional treatment regimens in the control group for a special marker of periodontal tissue, which is CAL, especially with severe changes that occurred in diagnostic groups II, III.
4. The dynamics of the depth reduction of periodontal pockets in group III were severe, which was digitally confirmed, and the certainty of differences after treatment has appeared to be

more effective by the application of proposed treatment complex.

5. According to digital indicators, a more severe and statistically better result in the elimination of the phenomena of recession of the gums was recorded after applying proposed method of treatment.

6. In groups I and II, the deviations of the pH of the gingival fluid before treatment were insignificant, and therefore, the comparison of digital data is uninformative. In group III, where the initial inflammatory condition was manifested, a significantly better result was achieved by using the developed treatment method.

7. X-ray data showed the stability of digital values in the observation groups before and after treatment, which was interpreted as sufficient control of destructive processes.

Mathematical analysis of the presented data demonstrates the advantages of the developed treatment method of periodontal diseases, especially in non-surgical treatment regimens, greater effectiveness in initial lesions, and thus - the prophylactic orientation of the measures of integrated control of periodontal tissues.

References

1. Dereyko L.V., Babych N.O., Obukhivs`kyy Yu.V. Mucogingival surgery as prevention of the occurrence and development of local periodontal diseases. Implantology, periodontology, osteology. 2008; 4: 86-92. Ukrainian (Дерейко Л.В., Бабич Н.О., Обухівський Ю.В. Мукогінгівальна хірургія як профілактика виникнення та розвитку локальних захворювань пародонту. Імплантологія, пародонтологія, остеологія. 2008; 4: 86-92.)
2. Kosoverov Yu.Ye. The level of dental morbidity and the structure of periodontal disease in young people. Bulletin of dentistry. 2002; 3: 4-5. Russian (Косоверов Ю.Е. Уровень стоматологической заболеваемости и структура болезней пародонта у лиц молодого возраста. Вісник стоматології. 2002; 3: 4-5)
3. Chumakova Yu.H. The role of local factors of the oral cavity in the development of periodontitis. Implantology, periodontology, osteology. 2008; 3: 70-75. Ukrainian (Чумакова Ю.Г. Роль місцевих чинників порожнини рота у розвитку пародонтиту. Імплантологія, пародонтологія, остеологія. 2008; 3: 70-75)
4. Smirnova A.V., Sosnina Yu.S. Analysis of the factors of occurrence of localized periodontitis. Institute of Dentistry. 2010; 3: 68-69. Russian (Смирнова А.В., Соснина Ю.С. Анализ факторов возникновения локализованного пародонтита. Институт стоматологии. 2010; 3: 68-69)
5. Zabolotnyy T.D., Borysenko A.V., Pupin T.I. Inflammatory periodontal disease. L?viv: HalDent. 2013. 206 s. Ukrainian (Заболотний Т.Д., Борисенко А.В., Пупін Т.І. Запальні захворювання пародонта. Львів: ГалДент. 2013. 206 s.)
6. Barylo O.S., Sklyaruk N.V., Furman R.L. Complex treatment of purulent-inflammatory diseases of the maxillofacial area. Bulletin of morphology. 2014; 2(20): 504-9. Ukrainian (Барило О.С., Склярук Н.В., Фурман Р.Л. Комплексне лікування гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки. Вісник морфології. 2014; 2(20): 504-509)
7. Oliynyk A.H., Vovk Yu.V. Treatment of peri-implantitis using a dispersed solution in distilled ozonated water of submicron-sized titanium dioxin. Dentistry news. 2013; 3(76): 88-92. Ukrainian (Олійник А.Г., Вовк Ю.В. Лікування періімплантиту з використанням диспергованого розчину в дистильованій озонованій воді діоксину титану субмікронного розміру. Новини стоматології. 2013; 3(76): 88-92)
8. Sidel'nikova L.F., Skibitskaya Ye.A. Substantiation and prospects for the application of sorption therapy methods in the complex prevention of dental diseases. Modern dentistry. 2012; 2: 32-34. Russian (Сидельникова Л. Ф., Скибицкая Е. А. Обоснование и перспективы применения методов сорбционной терапии в комплексной профилактике стоматологических заболеваний. Современная стоматология. 2012; 2: 32-34)
9. Sidel'nikova L.F., Skibitskaya Ye.A., Dudnikova M.O. Ways to increase the effectiveness of preventive treatment and prevention of exacerbations of chronic inflammatory diseases of the oral mucosa and periodontium. Modern dentistry. 2010; 2 (51): 49-53. Russian (Сидельникова Л. Ф., Скибицкая Е. А., Дудникова М. О. Пути повышения эффективности превентивного лечения и профилактики обострений хронических воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта и пародонта. Современная стоматология. 2010; 2 (51): 49-53)
10. Sorbents and their clinical use: transl.. ang. / under the editorship K. Dzhordano. K.: Vishcha shkola, 1989, 400 s. Russian (Сорбенты и их клиническое применение: пер. с англ./ Под ред. К. Джордано. К.: Вища школа, 1989, 400с.)
11. Yermolayeva M.S., Yurchenko O.I., Byelikov K.M., Brylova Ye.Yu. Synthesis and study of sorption properties of titanium dioxide of submicron size. Bulletin of Kharkiv National University. 2010; 895. Chemistry; Issue. 18 (41). Ukrainian (Єрмолаєва М. С. Ситез та дослідження сорбційних властивостей діоксиду титану субмікронного розміру. Вісник Харківського національного університету. 2010;

ISSN 1029 - 4244 (Print)
ISSN2415-3303 (Online)

895. Хімія; Вип. 18 (41))
12. Dula K,, Mini R., van der Stelt P.F., Buser D. The radiographic assessment of implant patients: decision-making criteria. Int J Oral Maxillofac Implants. 2001; 16(1): 80-9.
13. Oliynyk A.H., Vovk Yu.V., inventors; LNMU, patent owner. Device for standardization of radiography during dental implantation. Declaratory patent for an invention. № 48536A. 2002 Aug 15. Ukrainian (Олійник А.Г., Вовк Ю.В., винахідники; ЛНМУ, патентовласник. Пристрій для стандартизації рентгенографії при дентальній імплантації. патент на винахід. № 48536A. 2002 Сер 15)
14. Nyako E A, Watson C J, Preston A J Determination of the pH of peri-implant crevicular fluid in successful and failing dental implant sites: a pilot study. Arch Oral Biol. 2005; 50 (12): 1055-9.
15. Oliynyk A.H. The results of the application of the method of pH-metry of the implant-gingival fluid in the study of tissues of the peri-implant environment. Practical medicine. 2006; 5(XII): 70-5. Ukrainian (Олійник А.Г. Результати застосування методу pH-метрії імпланто-ясенної рідини при дослідженні тканин періімплантатного довкілля. Практична медицина. 2006; 5(XII): 70-75)
16. Classification of Periodontal and PerioImplant Diseases and Conditions. Journal of Clinical Periodontology. 2018; Vol.45 (Suppl 20); 291p.
17. Borysenko A.V. New Classification of Periodontal and PerioImplant Diseases and Conditions (2017). Modern dentistry. 2019; 3: 24-27. Ukrainian (Борисенко А.В. Нова класифікація захворювань пародонта і періімплантних станів (2017). Сучасна стоматологія. 2019; 3: 24-27).

ISSN 1029 - 4244 (Print)
ISSN2415-3303 (Online)

Львівський медичний часопис 2021. Т. 27. № 1-2
Acta Medica Leopoliensia 2021;27(1-2)

© 2021 by the author(s). This work is licensed under **Creative Commons Attribution 4.0 International License** *https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/*

DOI: https://doi.org/10.25040/aml2021.1-2.063
УДК: 615.222:615.322:615.213:612.084

ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИКОНВУЛЬСИВНОГО ПОТЕНЦІАЛУ СЕРЦЕВИХ ҐЛІКОЗИДІВ ЗА УМОВ ПЕНТИЛЕНТЕТРАЗОЛОВИХ СУДОМ У МИШЕЙ

Цивунін В.В.[1] ORCID: 0000-0002-2980-5035
Штриголь С.Ю.[1] ORCID: 0000-0001-6832-5643
Штриголь Д.В.[2] ORCID: 0000-0003-3112-4703
Каврайський Д.П.[3] ORCID: 0000-0002-1943-4656
[1] Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна
Кафедра фармакології та фармакології та фармакотерапії
[2] Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Харків, Україна
Кафедра неврології, психіатрії, наркології та медичної психології
[3] Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
Кафедра організації та економіки фармації

ANTICONVULSIVE POTENTIAL OF CARDIAC GLYCOSIDES UNDER CONDITIONS OF PENTILENTETRAZOLE-INDUCED SEIZURES IN MICE: COMPARATIVE STUDY

V.V. Tsyvunin[1] *ORCID: 0000-0002-2980-5035*
S.Yu. Shtrygol' [1] *ORCID: 0000-0001-6832-5643*
D.V. Shtrygol' [2] *ORCID: 0000-0003-3112-4703*
D.P. Kavraiskyi [3] *ORCID: 0000-0002-1943-4656*
[1] National University of Pharmacy in Kharkiv, Ukraine
[2] V.N. Karazin Kharkiv National University in Kharkiv, Ukraine
[3] Bogomolets National Medical University in Kyiv, Ukraine

Ключові слова: *серцеві глікозиди, дигоксин, антиконвульсивна дія, експериментальні судоми, миші*
Для цитування: *Цивунін В.В., Штриголь С.Ю., Штриголь Д.В., Каврайський Д.П. Порівняльне дослідження антиконвульсивного потенціалу серцевих глікозидів за умов пентилентетразолових судом у мишей Львівський медичний часопис. 2021. Т. 27. № 1-2. С. 63-69. DOI: https://doi.org/10.25040/aml2021.1-2.063*
Для кореспонденції: *Цивунін Вадим Володимирович, кандидат фармацевтичних наук, асистент кафедри фармакології та фармакотерапії НФаУ, e-mail: tsyvunin-vad@ukr.net*
Стаття надійшла: 23.02.2021 ***Прийнята до друку:*** 12.04.2021

Keywords: *cardiac glycosides, digoxin, anticonvulsant activity, experimental seizures, mice*
For citation: *Tsyvunin V.V., Shtrygol' S.Yu., Shtrygol' D.V., Kavraiskyi D.P. Anticonvulsive potential of cardiac glycosides under conditions of pentilentetrazole-induced seizures in mice: comparative study. Acta Medica Leopoliensia. 2021;27(1-2):63-69. DOI: https://doi.org/10.25040/aml2021.1-2.063*
For correspondence: *Tsyvunin Vadym Volodymyrovych, Candidate of Pharmaceutical Sciences, Assistant of the Department of Pharmacology and Pharmacotherapy of NUPh, e-mail: tsyvunin-vad@ukr.net*
Received: February 23, 2021 ***Accepted:*** April 12, 2021

Реферат

Мета. *Провести порівняльний аналіз можливої антиконвульсивної дії препаратів різних серцевих глікозидів: дигоксину, ланатозиду С, строфантину G та корглікону, а також визначити дозозалежність протисудомної дії лідера з-поміж зазначених препаратів.*
Матеріал і методи. *Дослідження проведене на 66 білих рандомбредних мишах самцях. Антиконвульсивну дію серцевих глікозидів вивчали на базовій моделі судом, спричинених пентилентетразолом. У першій серії експериментів оцінювали вплив серцевих глікозидів на перебіг модельних судом у зіставлюваних дозах, що складають приблизно $^{1}/_{10}$ LD_{50} для відповідного препарату: дигоксин, ланатозид С та строфантин*

Abstract

Aim. *The research provides a comparative analysis of the possible anticonvulsant action of different cardiac glycosides, namely: digoxin, lanatoside C, strophanthin G and corglycone. In addition, it detrmines the leading medication among the abovementioned ones by dose-dependence of its anticonvulsant action.*
Material and Methods. *The research was performed on 66 random-bred albino male mice. The anticonvulsant effect of cardiac glycosides was studied in a baseline model of pentylenetetrazole-induced seizures. The first series of experiment evaluated the effect of cardiac glycosides on the course of model seizures in comparable doses of approximately $^{1}/_{10}$ LD_{50} for the corresponding*

ISSN 1029 - 4244 (Print)
ISSN2415-3303 (Online)

G - у дозі 0,8 мг/кг; корглікон - у дозі 1 мг/кг. У другій серії дослідів використовували препарат-лідер, яким виявився дигоксин, у широкому діапазоні доз від 0,2 до 1,6 мг/кг. Дигоксин, строфантин G та корглікон вводили підшкірно за 15 хвилин, ланатозид С - внутрішньошлунково за 30 хвилин до індукції експериментальних судом. Судомний агент - пентилентетразол - у вигляді водного розчину вводили тваринам підшкірно у дозі 80 мг/кг.

Результати й обговорення. *Дигоксин у дозі 0,8 мг/кг за умов пентилентетразолових судом виявляє виразну антиконвульсивну активність: він єдиний серед досліджуваних препаратів серцевих глікозидів вірогідно знижує летальність. Крім того, дигоксин подовжує латентний період появи перших нападів, а також зменшує кількість клоніко-тонічних пароксизмів на 1 мишу. Помірні антиконвульсивні властивості ланатозиду С встановлено як за статистично значущим зниженням кількості клоніко-тонічних судом на 1 мишу, так і за достовірною редукцією тривалості судомного періоду. Строфантин G хоча й не має достовірного впливу на летальність, однак помірно зменшує виразність перебігу пентилентетразолових судом у мишей, що верифіковано за статистично значущим подовженням латентного періоду появи перших нападів, а також за зниженням кількості клоніко-тонічних судом на 1 мишу та тривалості судомного періоду. Профілактичне введення корглікону лише спричиняє подовження латентного періоду розвитку судом та вірогідно зменшує кількість клоніко-тонічних нападів на 1 мишу. Результати дослідження дозозалежності антиконвульсивної дії дигоксину демонструють виразний протисудомний потенціал цього серцевого глікозиду у широкому діапазоні доз - від 0,2 до 1,6 мг/кг - із максимальним ефектом у дозі 0,8 мг/кг.*

Висновки. *Встановлено, що серцевим глікозидам властивий різний за виразністю антиконвульсивний ефект: найбільш потужну протисудомну дію чинить дигоксин, помірні властивості виявляють ланатозид С та строфантин G, а найменш виразний ефект притаманний корглікону. Крім того, визначено, що дигоксин виявляє антиконвульсивні властивості у широкому діапазоні доз, а найбільш виразну протисудомну дію чинить у дозі 0,8 мг/кг. Отримані результати обґрунтовують доцільність подальшого поглибленого вивчення дигоксину як антиконвульсивного препарату.*

drug: digoxin, lanatoside C and strophanthin G - at a dose of 0.8 mg/kg; corglycone - at a dose of 1 mg/kg. The second series of experiments used the drug-leader, which was digoxin, in a wide dose range from 0.2 to 1.6 mg/kg. Digoxin, strophanthin G and corglycone were administered subcutaneously for 15 minutes, lanatoside C - intragastrically for 30 minutes before the induction of experimental seizures. Convulsive agent - pentylenetetrazole in the form of an aqueous solution was administered to animals subcutaneously at a dose of 80 mg/kg.

Results and Discussion. *Digoxin at a dose of 0.8 mg/kg under conditions of pentylenetetrazole-induced seizures shows a pronounced anticonvulsant activity: it is the only one among the studied cardiac glycosides that probably reduces lethality. In addition, digoxin prolongs the latency period of the first attacks, and reduces the number of clonic-tonic paroxysms in 1 mouse. Moderate anticonvulsant properties of lanatoside C were found both by a statistically significant decrease in the number of clonic-tonic seizures in 1 mouse, and by a significant reduction in the duration of the convulsive period. Although strophanthin G is unlikely to affect lethality, it moderately reduces the severity of pentylenetetrazole-induced seizures in mice, as evidenced by a statistically significant prolongation of the latency period of the first seizures, as well as a decrease in the number of clonic-tonic seizures in 1 mouse and the duration of seizures. Prophylactic administration of corglycone only prolongs the latency period of seizures and significantly reduces the number of clonic-tonic seizures in 1 mouse. The results of the dose-dependence study of digoxin anticonvulsant action show a clear anticonvulsant potential of this cardiac glycoside in a wide range of doses - from 0.2 to 1.6 mg/kg - with a maximum effect at a dose of 0.8 mg/kg.*

Conclusions. *It was found that cardiac glycosides have a different severity of anticonvulsant effect: the most powerful anticonvulsant effect is due to digoxin, lanatoside C and strophanthin G have moderate properties, and the least pronounced effect is characteristic to corglycone. In addition, it was determined that digoxin exhibits anticonvulsant properties in a wide range of doses, and has the most pronounced anticonvulsant effect at a dose of 0.8 mg/kg. The obtained results substantiate the expediency of further in-depth study of digoxin as an anticonvulsant medicine.*

Вступ

Широка розповсюдженість епілепсії у світовій популяції разом із високим відсотком пацієнтів, резистентних до відомих протиепілептичних засобів (ПЕЗ) [1, 8], стимулюють постійний пошук нових підходів до лікування цієї хвороби. Одним із перспективних шляхів удосконалення терапії епілепсії є використання препаратів із новими мішенями впливу - оригінальним базовим механізмом дії, не притаманним відомим ПЕЗ. Досліджено антиконвульсивний потенціал препаратів із різних фармакологічних груп - так званих "non-antiepileptic drugs" - зокрема, антиаритмічних засобів [2, 22], нестероїдних протизапальних препаратів [5, 16], синтетичних протидіабе-

тичних засобів [6, 20], статинів [11, 13] тощо. Окрім того, наявні експериментальні обґрунтування потенціювання низькими дозами серцевого ґлікозиду дигоксину ефекту низки ПЕЗ у субефективних дозах [17]. Отримано також клінічні дані про ефективність субкардіотонічних доз дигоксину як застосованого у форматі off-label ад'ювантного засобу у пацієнтів із поліфармакорезистентною епілепсією [14]. Відкритим, однак, залишається питання наявності або відсутності протисудомної дії у інших серцевих ґлікозидів, зокрема, препаратів строфанту та конвалії. Окрім того, із урахуванням відомих даних щодо дозозалежного впливу на Na^+,K^+-АТФазу (великі дози активують, низькі - пригнічують) не лише мембран кардіоміоцитів, але й нейронів, а також "стрибкоподібного" розвитку кардіальних ефектів [10, 18] важливим є визначення оптимальних доз, у яких дигоксин виявляє протисудомну дію.

Отже, мета цієї роботи - порівняльний аналіз можливої антиконвульсивної дії препаратів різних серцевих ґлікозидів: дигоксину, ланатозиду С, строфантину G та корглікону, а також визначення дозозалежності протисудомної дії лідера з-поміж зазначених препаратів.

Матеріал і методи

Робота виконана в рамках фундаментального наукового дослідження Міністерства охорони здоров'я України № 0120U102460 "Обґрунтування вдосконалення лікування поліфармакорезистентної епілепсії шляхом комбінованого використання класичних антиконвульсантів з іншими препаратами", що виконується за рахунок коштів Державного бюджету України (Наказ МОЗ України № 509 від 24.02.2020 р.), період виконання: 2020-2022 рр.

Дослідження проведене на 66 білих рандомбредних мишах самцях масою 20-24 ґ, яких утримували на стандартному харчовому раціоні з вільним доступом до води у контрольованих умовах віварію при постійній вологості та температурі +18-20°С на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Навчально-наукового інституту прикладної фармації Національного фармацевтичного університету. Експерименти виконано із дотриманням біоетичних принципів та норм відповідно до положень Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (1986 р.), а також Директиви Ради Європи 2010/63/EU (2010 р.).

Антиконвульсивну дію дигоксину, ланатозиду С, строфантину G та корглікону вивчали на базовій моделі судом, спричинених пентилентетразолом [7]. Мишей випадковим чином розподілили на групи по 6 тварин у кожній: 1 група - контроль (неліковані судоми), решта груп - тварини із модельними судомами, яким вводили препарати серцевих ґлікозидів.

У першій серії експериментів оцінювали вплив серцевих ґлікозидів на перебіг модельних судом у зіставлюваних дозах, що складають приблизно $^1/_{10}$ LD_{50} [3, 14] для відповідного препарату. Серцеві ґлікозиди, що випускаються у формі розчинів для ін'єкцій, вводили однократно підшкірно (п/ш) за 15 хв до моделювання судом: дигоксин ("Дигоксин", розчин для ін'єкцій, 0,25 мг/мл, ТОВ "Дослідний завод "ГНЦЛС" / ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я", Україна) - у дозі 0,8 мг/кг, для якої вже доведено протисудомну дію [14, 17]; строфантин G ("Строфантин-Г", розчин для ін'єкцій, 0,25 мг/мл, ТОВ "Дослідний завод "ГНЦЛС" / ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я", Україна) - у дозі 0,8 мг/кг; корглікон ("Корглікон", розчин для ін'єкцій, 0,6 мг/мл, ТОВ "Дослідний завод "ГНЦЛС" / ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я", Україна) - у дозі 1 мг/кг. Ланатозид С ("Целанід", таблетки, 0,25 мг, ТОВ "Дослідний завод "ГНЦЛС", Україна) у вигляді водного розчину вводили одноразово внутрішньошлунково (в/ш) у дозі 0,8 мг/кг за 30 хв до індукції експериментальних судом. Контрольні тварини отримували в/ш воду очищену у відповідному об'ємі (0,1 мл на 10 г маси).

У другій серії дослідів використовували препарат-лідер, яким виявився дигоксин,

у широкому діапазоні доз від 0,2 до 1,6 мг/кг за п/ш шляху введення.

Судомний агент - пентилентетразол (Sigma, США) - у вигляді водного розчину вводили тваринам п/ш у дозі 80 мг/кг [7, 17]. Одразу після введення конвульсанта мишей вміщували в індивідуальні прозорі пластикові циліндричні бокси діаметром 15 см та висотою 30 см і безперервно спостерігали протягом 60 хв. Виразність протисудомної дії препаратів та їх комбінацій оцінювали за такими показниками: латентний період появи перших конвульсій, кількість клоніко-тонічних пароксизмів на 1 мишу, % тварин у групі окремо з клонічними та тонічними нападами, тяжкість судом у балах (1 бал - поодинокі здригання, 2 бали - "манежний" біг або стійка у позі "кенгуру", 3 бали - клонічні судоми без бічного положення, 4 бали - клоніко-тонічні судоми з бічним положенням, 5 балів - тонічна екстензія, 6 балів - тонічна екстензія, що призвела до загибелі тварини), тривалість судомного періоду, час життя тварин до загибелі та летальність. У випадку, якщо судоми не спостерігали протягом 1 год, вважали, що латентний період дорівнює 60 хв [17].

Статистичне опрацювання отриманих результатів проводили з використанням пакету програм STATISTICA 12 (StatSoft, USA) із розрахунком середнього значення, стандартної похибки середнього, довірчої імовірності (p). Достовірність відмінностей між групами порівняння оцінювали за параметричним критерієм Стьюдента (t) - у випадках нормального розподілу, непараметричним критерієм Манна-Вітні (U) - за його відсутності. При обліку результатів в альтернативній формі (летальність, % мишей із клонічними та тонічними судомами) використовували кутове перетворення Фішера (φ*).

Результати й обговорення

Пентилентетразол дозволяє моделювати первинно-ґенералізовані клоніко-тонічні судоми, пов'язані з блокадою ГАМКА-рецепторів та редукцією ГАМК-ергічної гальмівної трансмісії [7, 9]. Клінічно пентилентетразолові судоми спочатку виявлялися чергуванням клонічних та клоніко-тонічних конвульсій з переходом у тонічну екстензію задніх кінцівок із бічним положенням, яка зазвичай закінчується загибеллю тварини за рахунок зупинки дихання. Жорсткість моделі підтверджується високою летальністю - 100% мишей не вийшли з тривалої тонічної екстензії (табл. 1-2).

Результати порівняльного дослідження антиконвульсивного потенціалу серцевих ґлікозидів наведені у табл. 1.

Дигоксин у дозі 0,8 мг/кг за умов пентилентетразолових судом виявляє виразну антиконвульсивну активність: він єдиний серед досліджуваних препаратів серцевих ґлікозидів вірогідно знижує летальність - на третину щодо контролю, $p<0,05$ (табл. 1). Крім того, дигоксин більш ніж у 7 разів ($p<0,01$) подовжує латентний період появи перших нападів, а також майже вдвічі ($p<0,05$) зменшує кількість клоніко-тонічних пароксизмів на 1 мишу (переважно за рахунок пригнічення тонічного компоненту судом - статистично значуще знижуючи % тварин із тонічними конвульсіями щодо контролю).

Помірні антиконвульсивні властивості іншого препарату наперстянки - ланатозиду

Таблиця 1

Вплив препаратів серцевих ґлікозидів на перебіг пентилентетразолових судом у мишей (M±m)

Група тварин	n	Доза, мг/кг	Латентний період, хв	Кількість клоніко-тонічних судом на 1 мишу	% мишей із судомами		Тяжкість судом, бали	Тривалість судомного періоду, хв	Час життя тварин до загибелі, хв	Летальність, %
					клонічними	тонічними				
Контроль	6	–	2,34±0,19	2,83±0,31	100	100	6,00	8,03±0,53	10,37±0,65	100
Дигоксин	6	0,8	16,80±8,69**	1,50±0,43*	83	67*	4,50±1,02	7,98±4,76	14,31±4,08	67*
Ланатозид С	6	0,8	14,23±9,24	1,33±0,33**	83	83	5,00±1,00	2,94±1,27**	8,60±1,76	83
Строфантин-G	6	0,8	5,25±1,37*	1,50±0,22**	100	100	5,33±0,42	3,41±1,52*	8,11±1,29	83
Корглікон	6	1,0	9,35±2,77*	1,83±0,31*	100	100	6,00	4,38±1,66	13,73±2,74	100

n - кількість тварин у групі

** - p<0,05 щодо контролю, ** - p<0,01 щодо контролю*

С - встановлено як за статистично значущим зниженням кількості клоніко-тонічних судом на 1 мишу, так і за вірогідною редукцією тривалості судомного періоду відносно контролю - у 2,1 та 2,7 разу відповідно ($p<0,01$). Хоча ланатозид С також значно пролонгує латентний період появи перших нападів - у 6 разів щодо контролю - через високу дисперсію показника ця різниця не досягає рівня статистичної значущості.

Препарат серцевого ґлікозиду строфанту - строфантин G - хоча й вірогідно не впливає на летальність, однак помірно зменшує виразність перебігу пентилентетразолових судом у мишей. Це верифіковано за статистично значущим подовженням латентного періоду появи перших нападів (у 2,2 разу проти контролю, $p<0,05$), а також за зниженням кількості клоніко-тонічних судом на 1 мишу та тривалості судомного періоду - у 1,9 та 2,4 разу відповідно щодо аналоґічних показників групи тварин з нелікованими судомами.

Препарат конвалії корглікон виявляє найменш виразні антиконвульсивні властивості порівняно з іншими досліджуваними серцевими глікозидами. Корглікон лише чотирикратно подовжує латентний період розвитку пентилентетразол-індукованих судом ($p<0,05$) та вірогідно зменшує кількість клоніко-тонічних нападів на 1 мишу - в 1,5 разу щодо контролю.

Результати дослідження дозозалежності антиконвульсивного ефекту дигоксину (табл. 2) демонструють виразний протисудомний потенціал цього серцевого ґлікозиду в широкому діапазоні доз. Так, у дозі 0,2 мґ/кґ дигоксин статистично значуще зменшує не лише летальність тварин, але й % мишей із тяжкими тонічними судомами - на третину порівняно з контролем ($p<0,05$). Крім того, на тлі дигоксину у дозі 0,2 мґ/кґ спостерігається виразна тенденція ($p<0,1$) до подовження латентного періоду появи перших нападів та зниження кількості клоніко-тонічних конвульсій на 1 тварину.

Хоча у дозах 0,4 та 1,2 мґ/кґ дигоксин не чинить достовірного впливу на інтегральний показник ефективності - летальність тварин, тим не менш статистично значуще пролонгує латентний період появи перших нападів (у 2 та 5,8 разу відповідно), а також достовірно подовжує час життя мишей проти контрольного показника - у 1,7 та 3,2 разу відповідно.

У дозі 0,8 мґ/кґ, яка дорівнює приблизно $^1/_{10}$ LD_{50} [14], дигоксин чинить найбільш виразну антиконвульсивну дію, що її верифіковано як за достовірним зниженням летальності тварин на 33% щодо контролю ($p<0,05$), так і за статистично значущим впливом на інші маркерні показники експериментального судомного синдрому. Зокрема, дигоксин у дозі 0,8 мґ/кґ у 7,3 разу ($p<0,01$) подовжує латентний період появи перших пароксизмів, більш ніж удвічі ($p<0,01$) зменшує кількість клоніко-тонічних судом на 1 мишу (переважно за рахунок тонічного компоненту - вірогідно редукуючи % тварин із тяжкими тонічними судомами на третину) проти аналогічних показників групи контролю. Окрім того, у дозі 0,8 мґ/кґ дигоксин виявляє виразну тенденцію до збільшення тривалості життя тварин.

Таблиця 2

Вплив дигоксину у різних дозах на перебіг пентилентетразолових судом у мишей (M±m)

Група тварин	n	Доза, мґ/кґ	Латентний період, хв	Кількість клоніко-тонічних судом на 1 мишу	% мишей із судомами		Тяжкість судом, бали	Тривалість судомного періоду, хв	Час життя тварин до загибелі, хв	Летальність, %
					клонічними	тонічними				
Контроль	6	–	2,93±0,40	3,00±0,26	100	100	5,67±0,33	6,87±0,89	9,80±0,59	100
Дигоксин	6	0,2	7,51±2,36	1,83±0,65	100	67*	5,00±0,63	2,95±1,67	10,82±2,59	67*
	6	0,4	5,96±1,38*	3,50±0,34	100	100	5,67±0,33	13,56±2,67*	16,96±2,75*	83
	6	0,8	21,29±8,42**	1,33±0,42**	83	67*	4,50±1,02	5,67±5,10	18,09±8,15	67*
	6	1,2	16,87±8,68**	3,33±0,84	83	83	5,00±1,00	18,99±5,93	31,04±5,54**	83
	6	1,6	14,07±3,24**	3,17±1,05	100	100	5,33±0,42	11,70±7,09	30,31±6,84**	67*

n - кількість тварин у групі

** - $p<0,05$ щодо контролю, ** - $p<0,01$ щодо контролю*

ISSN 1029 - 4244 (Print)
ISSN2415-3303 (Online)

У двічі більшій дозі - 1,6 мґ/кґ - антиконвульсивні властивості дигоксину обмежені достовірним зменшенням летальності (на третину щодо контролю), а також статистично значущим подовженням латентного періоду появи перших нападів та часу життя тварин до загибелі - у 4,8 та 3,1 разу ($p<0,01$) відповідно.

Привертає увагу, що у найвищих використаних дозах 1,2 та 1,6 мґ/кґ дигоксин, хоча й не забезпечує захисту від тонічної екстензії (вона спостерігалась відповідно у 83% та 100% мишей при 100% у контролі), втричі подовжує тривалість життя тварин і скорочує летальність - у дозі 1,6 мґ/кґ достовірно щодо контролю (табл. 2). Це може свідчити на користь антигіпоксичної дії дигоксину, оскільки тонічна екстензія обмежує можливість вентиляції легенів і спричиняє гіпоксію. Не можна виключити також протинабрякову дію дигоксину в головному мозку, який, як відомо, дуже швидко реагує на гіпоксію набряком [21]. Ці припущення потребують спеціальної перевірки. Хоча в джерелах літератури відсутні релевантні дані про наявність у серцевих ґлікозидів антигіпоксичної дії, встановлено, однак, що дигоксин інгібує фактор, індукований гіпоксією 1-3α (hypoxia inducible factor 1-3α, HIF1-3α) - білок, який регулює клітинну відповідь на гіпоксію [19].

Отримані результати сприяють кращому розумінню механізмів антиконвульсивної дії серцевих ґлікозидів, які, вочевидь, не обмежуються впливом на нейрональну Na^+,K^+-АТФазу [4] та нормалізацією трансмембранних струмів натрію. Виразний антагонізм з пентилентетразолом (особливо у препаратів наперстянки та, меншою мірою, строфанту) свідчить про наявність у серцевих ґлікозидів ГАМК-ергічних властивостей. Можна припустити, що їхній вплив на ГАМК-опосередковану нейротрансмісію є непрямим, оскільки дотепер відсутні дані щодо афінітету серцевих ґлікозидів до ГАМКА-барбітурат-бензодіазепінового рецепторного комплексу. Або ж має місце реципрокна взаємодія - зокрема, відомі дані про посилення рилізингу ГАМК у синаптосомах головного мозку під дією ендоґенного дигіталісоподібного фактору (уабаїну) [12].

Значно слабший антиконвульсивний ефект корглікону порівняно з іншими серцевими ґлікозидами узгоджується з відомими фізико-хімічними властивостями препаратів конвалії, зокрема, їх низькою ліпофільністю [3] та, відповідно, недостатньою церебральною біодоступністю, що унеможливлює створення достатніх для протисудомної дії концентрацій у головному мозку. Проте помірна центральна пригнічувальна дія препаратам конвалії притаманна, про що свідчить вищезазначене збільшення латентного часу судом та зменшення кількості нападів під впливом корглікону в наших дослідах, а також загальновідомий седативний ефект настойки конвалії [15].

Отримані результати вказують на доцільність подальшого вивчення антиконвульсивного потенціалу серцевих ґлікозидів (у першу чергу дигоксину як найбільш ефективного препарату), у тому числі на моделях судом із різним патоґенезом, а також спонукають до з'ясування нейрохімічних механізмів їх протисудомної дії (зокрема, верифікації ролі нейроактивних амінокислот, ендоґенного дигіталісоподібного фактору тощо).

Отже, на моделі пентилентетразолових судом у мишей встановлено, що серцеві ґлікозиди виявляють різний за виразністю антиконвульсивний ефект - найбільш потужну протисудомну дію чинить препарат наперстянки дигоксин, помірні властивості виявляють ланатозид С та строфантин G, а найменш виразний ефект притаманний препаратові конвалії корглікону. Для дигоксину визначено також протисудомну активність у широкому діапазоні доз від 0,2 до 1,6 мґ/кґ із максимальним антиконвульсивним ефектом у дозі 0,8 мґ/кґ.

Висновок

Досліджено протисудомний потенціал препаратів серцевих ґлікозидів (дигоксину, ланатозиду С, строфантину G та корглікону), а також дозозалежність антиконвульсивної дії дигоксину за умов пентилентетразолових судом у

мишей. Встановлено, що серцевим глікозидам властивий різний за виразністю антиконвульсивний ефект: найбільш потужну протисудомну дію чинить дигоксин, помірні властивості виявляють ланатозид С та строфантин G, а найменш виразний ефект притаманний корглікону. Окрім того, визначено, що дигоксин виявляє антиконвульсивні властивості у широкому діапазоні доз, а найбільш виразну протисудомну дію чинить у дозі 0,8 мг/кг. Отримані результати обґрунтовують доцільність подальшого поглибленого вивчення дигоксину як антиконвульсивного препарату.

Література

1. Abramovici S, Bagi? A: Epidemiology of epilepsy. Neuroepidemiology 2016, 138, 159-171.
2. Borowicz K, Banach M: Antiarrhythmic drugs and epilepsy. Pharmacological Reports 2014, 66 (4), 545-551.
3. Botelho AFM, Pierezan F, Soto-Blanco B, Melo MM: A review of cardiac glycosides: Structure, toxicokinetics, clinical signs, diagnosis and antineoplastic potential. Toxicon 2019, 158, 63-68.
4. De Lores Arnaiz GR, Ordieres MG: Brain Na^+, K^+-ATPase Activity In Aging and Disease. International Journal of Biomedical Science 2014, 10 (2), 85-102.
5. Elgarhi R, Shehata MM, Abdelsameea AA, Salem AE: Effects of Diclofenac Versus Meloxicam in Pentylenetetrazol-Kindled Mice. Neurochem Res 2020, 45 (8), 1913-1919.
6. Erdogan MA, Yusuf D, Christy J, Solmaz V, Erdogan A, Taskiran E, Erbas O: Highly selective SGLT2 inhibitor dapagliflozin reduces seizure activity in pentylenetetrazol-induced murine model of epilepsy. BMC Neurol. 2018, 18 (1), 81.
7. Hock FJ: Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays. Ed.: Hock FJ. Springer International Publishing 2016, 1487-1488.
8. Kalilani L, Sun X, Pelgrims B, Noack-Rink M, Villanueva V: The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. Epilepsia 2018, 59 (12), 2179-2193.
9. Loscher W: The holy grail of epilepsy prevention: Preclinical approaches to antiepileptogenic treatments. Neuropharmacology 2020, 167, 107605.
10. Patocka J, Nepovimova E, Wu W, Kuca K: Digoxin: Pharmacology and toxicology - A review. Environ Toxicol Pharmacol 2020, 79, 103400.
11. Quintana-Pajaro LJ, Ramos-Villegas Y, Cortecero-Sabalza E, Joaquim AF, Agrawal A, Narvaez-Rojas AR, Moscote-Salazar LR: The Effect of Statins in Epilepsy: A Systematic Review. J Neurosci Rural Pract 2018, 9 (4), 478-486.
12. Santos MS, Goncalves PP, Carvalho AP: Effect of ouabain on the gamma-[3H]aminobutyric acid uptake and release in the absence of Ca(+)+ and K(+)-depolarization. J Pharmacol Exp Ther 1990, 253 (2), 620-627.
13. Scicchitano F, Constanti A, Citraro R, De Sarro G, Russo E: Statins and epilepsy: preclinical studies, clinical trials and statin-anticonvulsant drug interactions. Curr Drug Targets 2015, 16 (7), 747-56.
14. Shtrygol' S., Shtrygol' D. Digoxin as an antiepileptic in children (clinical and experimental study). Ukrainian Medical Almanac 2010, 13: 164. Russian (Штрыголь С., Штрыголь Д. Дигоксин как противоэпилептическое средство у детей (клинико-экспериментальное исследование). Український медичний альманах 2010, 13: 164).
15. Stoletov Y.V., Kutsenko T.A., Ulanov V.A., Belik G.V. Experience and prospects of using medicinal plants for the treatment of coronary heart disease. In: Scientific discoveries: projects, strategies and development (volume 2). Edinburg; 2019. pp. 49-55. Russian (Столетов Ю.В., Куценко Т.А., Уланова В.А., Белик Г.В. Опыт и перспективы использования лекарственных растений для лечения ишемической болезни сердца. Scientific discoveries: projects, strategies and development (volume 2). Edinburg; 2019. с. 49-55).
16. Suemaru K, Yoshikawa M, Tanaka A, Araki H, Aso H, Watanabe M: Anticonvulsant effects of acetaminophen in mice: Comparison with the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Epilepsy Res 2018, 140, 22-28.
17. Tsyvunin V, Shtrygol' S, Shtrygol' D: Digoxin enhances the effect of antiepileptic drugs with different mechanism of action in the pentylenetetrazole-induced seizures in mice. Epilepsy Res 2020, 167, 106465.
18. Waller D, Sampson A: Heart failure. In: Medical Pharmacology and Therapeutics. Eds.: Waller D, Sampson A, Elsevier 2017, 5th ed., 131-142.
19. Wei D, Peng JJ, Gao H, Li H, Li D, Tan Y, Zhang T: Digoxin downregulates NDRG1 and VEGF through the inhibition of HIF-1α under hypoxic conditions in human lung adenocarcinoma A549 cells. Int J Mol Sci 2013, 14 (4), 7273-7285.
20. Yimer EM, Surur A, Wondafrash DZ, Gebre AK: The Effect of Metformin in Experimentally Induced Animal Models of Epileptic Seizure. Behav Neurol 2019, 4, 6234758.
21. Zadvornov A.A., Golomidov A.V., Grigoriev E.V. Clinical pathophysiology of cerebral edema (part 2). Messenger of Anesthesiology and Resuscitation 2017, 14 (4): 52-60. Russian (Задворнов А.А., Голомидов А.В., Григорьев Е.В. Клиническая патофизиология отека головного мозга (часть 2). Вестник анестезиологии и реаниматологии 2017, 14 (4): 52-60).
22. Zeiler FA, Zeiler KJ, Kazina CJ, Teitelbaum J, Gillman LM, West M: Lidocaine for status epilepticus in adults. Seizure 2015, 31, 41-48.

© 2021 by the author(s). This work is licensed under **Creative Commons Attribution 4.0 International License** *https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/*

DOI: https://doi.org/10.25040/aml2021.1-2.070
УДК: 368.9.06

ДОБРОВІЛЬНЕ МЕДИЧНЕ СТРАХУВАННЯ В УКРАЇНІ: СТАН ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ

Мисак З.С. ORCID: 0000-0002-8468-9305
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна
Кафедра соціальної медицини, економіки та організації охорони здоров'я

VOLUNTARY MEDICAL INSURANCE IN UKRAINE: STATE AND PROSPECTS OF DEVELOPMENT

Z.S. Mysak *ORCID: 0000-0002-8468-9305*
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Ключові слова: *медичне страхування, договір страхування, страхові внески, перестрахування*
Для цитування: *Мисак З. С. Добровільне медичне страхування в Україні: стан та перспективи розвитку. Львівський медичний часопис. 2021. Т. 27. № 1-2. С. 70-75. DOI: https://doi.org/10.25040/aml2021.1-2.070*
Для кореспонденції: *Мисак Зоряна Степанівна - асистент кафедри соціальної медицини, економіки та організації охорони здоров'я Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького e-mail: zoryana.mysak@ukr.net*
Стаття надійшла: 12.02.2021 ***Прийнята до друку:*** 16.04.2021

Keywords: *insurance, insurance contract, insurance premiums, reinsurance*
For citation: *Mysak ZS. Voluntary medical insurance in Ukraine: state and prospects of development. Acta Medica Leopoliensia. 2021;27(1-2):70-75. DOI: https://doi.org/10.25040/aml2021.1-2.070*
For correspondence: *Mysak Zoryana Stepanivna - Assistant Professor of Social Medicine, Economics and Health Care Organization, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, e-mail: zoryana.mysak@ukr.net*
Received: February 12, 2021 ***Accepted:*** April 16, 2021

Реферат

Мета. *Здійснити аналіз стану добровільного медичного страхування в Україні та визначити тенденції його розвитку.*

Матеріал і методи. *Дослідження проведено на основі консолідованих звітних даних Національної комісії, що здійснює державне регулювання у сфері ринків фінансових послуг з використанням статистичних методів, структурно-логічного аналізу та системного підходу.*

Результати й обговорення. *За результатами проведеного дослідження встановлено, що домінуючим сегментом на рику добровільного медичного страхування України є безперервне страхування здоров'я, проте страхування медичних витрат демонструє сталу тенденцію до зростання. За досліджуваний період кількість укладених договорів за видами медичного страхування зросла в 3,1 рази. Найсуттєвішим був приріст договорів страхування здоров'я на випадок хвороби: у 2019 році було укладено в 4,7 рази більше договорів ніж у 2015 році. Встановлено домінування корпоративного медичного страхування в сегменті ринку безперервного страхування здоров'я, в той час як в сегменті страхування здоров'я на випадок хвороби та страхуванні медичних витрат переважають страхові внески фізичних осіб. При дослідженні рівня виплат за договорами добровільного медичного страхування, встановлено що найвищий рівень виплат за-*

Abstract

Aim. *The paper analyzes the state of the voluntary medical insurance in Ukraine and identifies the tendencies of its development.*

Material and Methods. *The research was conducted on the basis of consolidated reporting data of the National Commission for State Regulation of Financial Services Markets using statistical methods, structural-logical analysis and systematic approach.*

Results and Discussion. *According to the results of the study, the permanent health insurance is a dominant segment in the market of voluntary medical insurance in Ukraine; however the medical expenses insurance shows a steady upward trend. During the study period, the number of concluded contracts by type of medical insurance increased by 3.1 times. The increase in contracts on health insurance against disease turned out to be the most significant: in 2019, 4.7 times more contracts were concluded than in 2015. The dominance of corporate medical insurance in the segment of the market of permanent health insurance was established, while the insurance premiums made by individuals prevailed in the segment of health insurance against disease and medical expenses insurance. When studying the level of payments under voluntary medical insurance contracts, it was found that the highest level of payments had been recorded for permanent health insurance (56.95% - 62.12%). In the result of analyzing the level of*

фіксовано при безперервному страхуванні здоров'я (56,95%-62,12%). Проаналізувавши рівень перестрахування на ринку добровільного медичного страхування, встановлено скорочення частки страхових премій, переданих перестраховикам-нерезидентам. На підставі чого можемо стверджувати, що відбувається становлення вхідного перестрахування в Україні. Формування вхідного перестрахового ринку в Україні має вагомі перспективи, адже забезпечуватиме залучення коштів у національну економіку та сприятиме інтеграції до міжнародного перестрахового простору.

Висновки. *Дослідження тенденцій розвитку добровільного медичного страхування має практичне значення для оцінки та підвищення конкурентоспроможності медичного страхового ринку в Україні*

reinsurance in the voluntary medical insurance market, a reduction in the ratio of insurance premiums transferred to non-resident reinsurers was established. On the basis of which it can be affirmed that the inwards reinsurance in Ukraine is being formed. The formation of the inwards reinsurance market in Ukraine has significant prospects, as it will ensure the attraction of funds into the national economy and promote integration into the international reinsurance space.

Conclusions. *The development tendencies study of the voluntary medical insurance is of practical importance for assessing and increasing the competitiveness of the medical insurance market in Ukraine*

Вступ

В умовах реформування системи охорони здоров'я та недостатнього рівня її фінансування зростає роль медичного страхування як інструменту забезпечення громадян медичними послугами на належному рівні та додатковим джерелом фінансування системи охорони здоров'я.

Світовий досвід засвідчив, що впровадження медичного страхування в систему охорони здоров'я є найбільш ефективним механізмом вирішенням проблеми зміцнення здоров'я населення [1]. Мінливість ринкового середовища, в свою чергу, зумовлює необхідність формування оптимальної стратегії розвитку медичного страхування в Україні [8, 9]. За цих умов зростає актуальність вивчення кон'юнктури ринку добровільного медичного страхування та визначення напрямків його розвитку.

Проблемам добровільного медичного страхування присвячено багато наукових досліджень вітчизняних науковців. Зокрема, Ніколаєнко С.М. провів SWOT-аналіз зовнішнього і внутрішнього середовища функціонування страхових компаній, що діють на ринку медичного страхування та виявив найбільш реальні можливості та загрози [5]. У роботі Лисенко В.С. досліджено роль добровільного медичного страхування у фінансуванні охорони здоров'я європейських країн [4]. Временко Л.В., Матвейко Т.Г. визначили перспективи розвитку та запропонували сучасні інструменти реінжинірингу бізнес-процесів у добровільному медичному страхуванні [7].

Однак, в сучасних умовах реформування системи охорони здоров'я постає необхідність детальнішого дослідження стану розвитку добровільного медичного страхування не лише як сектора вітчизняного страхового ринку, але і як додаткового інструменту фінансування національної системи охорони здоров'я.

Метою дослідження є аналіз стану добровільного медичного страхування в Україні та визначення тенденцій його розвитку.

Матеріал і методи

Дослідження проведено на основі консолідованих звітних даних Національної комісії, що здійснює державне регулювання у сфері ринків фінансових послуг з використанням статистичних методів, структурно-логічного аналізу та системного підходу.

Результати й обговорення

Діяльність добровільного медичного страхування в Україні регламентується Законом України "Про страхування". Згідно статті 6 цього Закону добровільне медичне страхування здійснюється у формі медичного страхування (безперервного страхування здоров'я), страхування здоров'я на випадок хвороби та страхування медичних витрат [6].

Розглянемо структуру ринку добровільного медичного страхування на основі показ-

ISSN 1029 - 4244 (Print)
ISSN2415-3303 (Online)

ника валових надходжень страхових премій.

Домінуючим сегментом на рику добровільного медичного страхування є безперервне страхування здоров'я. Проте за період 2015-2019 рр. спостерігається поступова тенденція до скорочення частки цього сегменту у структурі добровільних видів медичного страхування з 71,73% у 2015 році до 63,50% у 2019 році. В той час як страхування медичних витрат демонструє сталу тенденцію до зростання: за останні п'ять років питома вага цього виду медичного страхування зросла на 8,53 відсоткових пункти (з 18,25% до 26,78%). Страхування здоров'я на випадок хвороби виявляє найбільш стале становище на ринку. Частка цього виду страхування впродовж 2015-2019 рр. знаходиться в межах 8,67% - 10,02% (рис. 1).

Наступним етапом в дослідженні ринку добровільного медичного страхування є аналіз приросту укладених договорів страхування.

За період 2015-2019 рр. кількість укладених договорів за видами медичного страхування зросла в 3,1 рази. Найсуттєвішим був приріст договорів страхування здоров'я на випадок хвороби: у 2019 році було укладено в 4,7 рази більше договорів ніж у 2015 році. Кількість договорів страхування медичних витрат за аналогічний період зросла в 2,7 рази, з безперервного страхування здоров'я - в 2,3 рази.

Найсуттєвішим був приріст укладених договорів за видами добровільного медичного страхування у 2017 році: +74,5% до попереднього року. Він був досягнутий за рахунок значного зростання кількості укладених договорів страхування здоров'я на випадок хвороби (+228,9%).

Дослідження структури надходження валових страхових платежів за видами добровільного медичного страхування (табл. 2) засвідчило, що при безперервному страхуванні здоров'я 94,99% - 97,96% страхових платежів сплачено резидентами країни, з них 54,05% - 59,35% - це страхові внески юридичних осіб. Тобто, можемо стверджувати про домінування корпоративного медичного страхування в сегменті ринку безперервного страхування здоров'я.

У сегменті страхування здоров'я на випадок хвороби та страхуванні медичних витрат переважають страхові внески фізичних осіб. Впродовж 2015-2019 рр. частка страхових платежів від фізичних осіб при страхуванні здоров'я на випадок хвороби становить 83,46% - 88,11% страхових платежів, сплачених резидентами; при страхуванні медичних витрат - 73,87% - 80,66%.

Страхові внески від нерезидентів



Рис. 1
Структура ринку добровільного медичного страхування в Україні [2]

Таблиця 1

Темпи приросту укладених договорів за видами добровільного медичного страхування (у % до попереднього року)

		2015	2016	2017	2018	2019
Безперервне страхування здоров'я	абс.дані	994 242	1 533 158	1 584 214	2 267 963	2 251 205
	темп приросту		+54,2%	+3,3%	+43,2%	-0,7%
Страхування здоров'я на випадок хвороби	абс.дані	1 108 722	1 659 704	5 458 354	5 356 048	5 155 939
	темп приросту		+49,7%	+228,9%	-1,9%	-3,7%
Страхування медичних витрат	абс.дані	2 434 661	2 913 540	3 612 472	4 462 721	6 486 585
	темп приросту		+19,7%	+24,0%	+23,5%	+45,4%
Всього	абс.дані	4 537 625	6 106 402	10 655 040	12 086 732	13 893 729
	темп приросту		+34,6%	+74,5%	+13,4%	+14,9%

Джерело: розраховано автором за даними [2]

впродовж 2015-2019 рр. за договорами страхування здоров'я на випадок хвороби знаходяться в межах 0,01% - 0,24%; за договорами страхування медичних витрат - 0,74% - 1,89%; за договорами безперервного страхування здоров'я - 2,04% - 5,01%.

При дослідженні рівня виплат за договорами добровільного медичного страхування, встановлено що найвищий рівень виплат зафіксовано при безперервному страхуванні здоров'я (56,95% - 62,12%). При страхуванні медичних витрат рівень виплат знаходиться на рівні 18,56% - 34,48%. Найнижчий рівень виплат спостерігається за договорами страхування на випадок хвороби - 6,80% - 17,59% (табл. 3).

Однією із умов ефективної страхової діяльності є перестрахування, що дозволяє збалансувати страховий портфель страховика та врівноважити відповідальність страхової компанії та її фінансові можливості шляхом зменшення ризиків неплатоспроможності.

Впродовж 2015-2019 рр. 7,46%-11,28% страхових внесків за договорами безперервного страхування здоров'я передавалися у перестрахування (табл. 4). Рівень перестрахування за договорами страхування здоров'я на випадок хвороби значно зріс: з 1,88% у 2015 році до 10,36% у 2019 році. Перестрахування в сегменті страхування медичних витрат демонструє неоднозначну динаміку і знаходиться в межах 5,75% - 22,16%.

При перестрахуванні ризиків за договорами безперервного страхування здоров'я у 2015 та 2016 роках переважали перестраховики-нерезиденти (53,34% та 67,03% переданих страхових премій відповідно). Проте, у наступні три роки частка страхових внесків, переданих перестраховикам-нерезидентам скоротилась до 36,19% - 41,24%. Схожа тен-

Таблиця 2

Структура надходження валових страхових платежів на ринку добровільного медичного страхування

Валові надходження страхових платежів	**2015**	**2016**	**2017**	**2018**	**2019**
Безперервне страхування здоров'я					
від резидентів, у тому числі:	**94,99%**	**97,56%**	**97,20%**	**97,96%**	**97,58%**
від страхувальників - фізичних осіб	41,42%	40,30%	39,65%	37,72%	36,34%
від страхувальників-юридичних осіб	55,30%	56,50%	54,05%	56,09%	59,35%
від перестрахувальників	3,27%	3,20%	6,30%	6,19%	4,30%
від нерезидентів	**5,01%**	**2,44%**	**2,80%**	**2,04%**	**2,42%**
Страхування здоров'я на випадок хвороби					
від резидентів, у тому числі:	**99,99%**	**99,94%**	**99,85%**	**99,88%**	**99,76%**
від страхувальників - фізичних осіб	83,46%	84,13%	88,11%	87,96%	87,20%
від страхувальників-юридичних осіб	13,42%	16,44%	9,35%	7,58%	2,84%
від перестрахувальників	3,12%	-0,57%	2,54%	4,45%	9,96%
від нерезидентів	**0,01%**	**0,06%**	**0,15%**	**0,12%**	**0,24%**
Страхування медичних витрат					
від резидентів, у тому числі:	**98,22%**	**98,11%**	**99,06%**	**99,26%**	**98,69%**
від страхувальників - фізичних осіб	79,71%	76,34%	79,81%	73,87%	80,66%
від страхувальників-юридичних осіб	15,91%	17,00%	13,77%	10,53%	9,57%
від перестрахувальників	4,38%	6,66%	6,42%	15,60%	9,77%
від нерезидентів	**1,78%**	**1,89%**	**0,94%**	**0,74%**	**1,31%**

Джерело: розраховано автором за даними [2]

Таблиця 3

Рівень виплат за видами добровільного медичного страхування

	2015	2016	2017	2018	2019
Безперервне страхування здоров'я	62,12%	56,95%	58,03%	60,10%	58,22%
Страхування здоров'я на випадок хвороби	17,59%	8,11%	8,04%	6,80%	10,13%
Страхування медичних витрат	34,48%	29,81%	29,57%	23,24%	18,56%

Джерело: розраховано автором за даними [2]

Таблиця 4

Рівень перестрахування на ринку добровільного медичного страхування

	2015	2016	2017	2018	2019
Частки страхових премій, переданих у перестрахування					
Безперервне страхування здоров'я	7,46%	9,69%	11,28%	11,03%	7,67%
Страхування здоров'я на випадок хвороби	1,88%	1,08%	3,41%	3,83%	10,36%
Страхування медичних витрат	5,75%	22,16%	8,82%	18,92%	11,22%
У тому числі перестраховикам - нерезидентам					
Безперервне страхування здоров'я	53,34%	67,03%	36,19%	36,65%	41,24%
Страхування здоров'я на випадок хвороби	26,21%	31,24%	25,67%	4,30%	1,76%
Страхування медичних витрат	23,49%	65,42%	26,53%	2,92%	5,63%

Джерело: розраховано автором за даними [2]

денція спостерігається і в інших формах добровільного медичного страхування. Так, частка страхових премій, передана перестраховикам-нерезидентам за договорами страхування здоров'я на випадок хвороби скоротилася з максимальних 31,24% у 2016 році до 1,76% у 2019 році; за договорами страхування медичних витрат - з 65,42% у 2016 році до 5,63% у 2019 році.

На основі проведеного аналізу можна стверджувати, що відбувається становлення ринку вхідного перестрахування в Україні [3].

Висновок

За результатами проведеного дослідження встановлено, що домінуючим сегментом на ринку добровільного медичного страхування України є безперервне страхування здоров'я. Проте, страхування медичних витрат демонструє сталу тенденцію до зростання.

За досліджуваний період кількість укладених договорів за видами медичного страхування зросла в 3,1 рази.

Встановлено домінування корпоративного медичного страхування в сегменті безперервного страхування здоров'я.

Формування вхідного перестрахового ринку в Україні має вагомі перспективи, адже забезпечуватиме залучення коштів у національну економіку та сприятиме інтеграції до міжнародного перестрахового простору.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з вивченням факторів підвищення конкурентоспроможності страхових компаній на ринку медичних страхових послуг в Україні.

Література

1. Erlangga D., Suhrcke M., Ali S., Bloor K. The impact of public health insurance on health care utilisation, financial protection and health status in low- and middle-income countries: A systematic review. PLoS One. 2019; 14(8): e0219731.
2. Insurance market overview. Oficijnyj sajt Nacionalnoyi komisiyi, shho zdijsnyuye derzhavne regulyuvannya u sferi rynkiv finansovyx poslug. (Огляд страхового ринку. Офіційний сайт Національної комісії, що здійснює державне регулювання у сфері ринків фінансових послуг). https://www.nfp.gov.ua/ua/Ohliad-strakhovoho-rynku.html
3. Knejsler O. V. The reinsurance market of Ukraine: the structural disproportions and problem aspects of the statistical distribution. Ekonomika i region. 2012; 2: 164-168. Ukrainian (Кнейслер О. В. Ринок перестрахування України: структурні диспропорції та проблемні аспекти статистичного розподілу. Економіка і регіон. 2012; 2:164-168)
4. Lysenko V.S. The role of voluntary health insurance in health care financing. Investyciyi: praktyka ta dosvid. 2013; 21: 79-83. Ukrainian (Лисенко В.С. Роль добровільного медичного страхування у фінансуванні охорони здоров'я. Інвестиції: практика та досвід. 2013; 21: 79-83)
5. Nikolaienko S.M. Health Insurance Mainstream in Ukraine. BiznesInform. 2013; 1: 281-287. Ukrainian (Ніколаєнко С.М. Основні тенденції розвитку ринку медичного страхування в Україні. БізнесІнформ. 2013; 1: 281-287)
6. On insurance. Zakon Ukrayiny vid 07.03.1996r. № 85/96-VR. Redakciya vid 10.12.2020. (Про страхування.

Закон України від 07.03.1996р. № 85/96-ВР. Редакція від 10.12.2020р.) https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/85/96-%D0%B2%D1%80#Text

7. Vremenko L.V., Matvejko T.H. Development prospects voluntary health insurance. Molodyj vchenyj. 2016; 12.1 (40): 685-689. Ukrainian (Временко Л.В., Матвейко Т.Г. Перспективи розвитку добровільного медичного страхування. Молодий вчений. 2016; 12.1 (40): 685-689)
8. Yurynets Z., Yurynets R. and Gutor T. Game theory model for the development of optimal strategy towards innovative products manufacturing at the enterprise. Problems and Perspectives in Management. 2017; Vol. 15, Issue 3: 285-294.
9. Zimenkovs'kyj A.B., Koval' A.Ya. Ways of realization and introduction of health insurance in Ukraine through the state system of standardization. Medychne pravo Ukrainy: problemy stanovlennia ta rozvytku. Materialy 1 Vseukrains'koi naukovo-praktychnoi konferentsii. 19-20.04.2007. Lviv. 143-146. Ukrainian (Зіменковський А.Б., Коваль А.Я. Шляхи реалізації та впровадження медичного страхування в Україні через державну систему стандартизації. Медичне право України: проблеми становлення та розвитку. Матеріали 1-ї Всеукраїнської науково-практичної конференції. 19-20 квітня 2007 року. Львів. С.143-146).

© 2021 by the author(s). This work is licensed under **Creative Commons Attribution 4.0 International License** *https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/*

DOI: https://doi.org/10.25040/aml2021.1-2.076
УДК: 61:378.14

ФІНАНСОВО-ЕКОНОМІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТА МОЖЛИВОСТІ ПІДГОТОВКИ І ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ ЛІКАРІВ, ПРОВІЗОРІВ ТА ІНТЕРНІВ В УМОВАХ РЕФОРМУВАННЯ СИСТЕМИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

Січкоріз О.Є. ORCID: 0000-0002-2768-8592
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна
Факультет післядипломної освіти

THE FINANCIAL AND ECONOMIC RESULTS AND THE POTENTIALITIES OF TRAINING AND ADVANCED COURSES FOR DOCTORS, DISPENSING CHEMISTS, AND INTERNS UNDER CONDITIONS OF THE HEALTH CARE SYSTEM REFORMATION

O.Ye. Sichkoriz *ORCID: 0000-0002-2768-8592*
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Ключові слова: *підготовка інтернів, підвищення кваліфікації, максимальне навантаження, надходження коштів*
Для цитування: *Січкоріз О. Є. Фінансово-економічні результати та можливості підготовки і підвищення кваліфікації лікарів, провізорів та інтернів в умовах реформування системи охорони здоров'я. Львівський медичний часопис. 2021. Т. 27. № 1-2. С. 76-82. DOI: https://doi.org/10.25040/aml2021.1-2.076*
Для кореспонденції: *Січкоріз Орест Євгенович - декан факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кандидат медичних наук, доцент кафедри дитячих інфекційних хвороб, e-mail: sichkorizoye@gmail.com*
Стаття надійшла: 23.12.2020 ***Прийнята до друку:*** 10.02.2021

Keywords: *interns' training, Advanced Courses, maximal loading (amount of work), money income*
For citation: *Sichkoriz OYe. The financial and economic results and the potentialities of training and advanced courses for doctors, dispensing chemists, and interns under conditions of the health care system reformation. Acta Medica Leopoliensia. 2021;27(1-2):76-82. DOI: https://doi.org/10.25040/aml2021.1-2.076*
For correspondence: *Sichkoriz Orest Yevhenovych - Dean of the Faculty of Postgraduate Education of Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatric Infectious Diseases, e-mail: sichkorizoye@gmail.com*
Received: December 23, 2020 ***Accepted:*** February 10, 2021

Реферат

Мета. *Спрогнозувати економічний ефект можливостей кафедр факультету післядипломної освіти з підготовки інтернів та навчання з підвищення кваліфікації та перепідготовки фахівців.*

Матеріал і методи. *Дослідження проводилось на основі показників факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького у 2014-2018 рр. Використано статистичні методи, структурно-логічний аналіз та системний підхід.*

Результати й обговорення. *Встановлено максимальну кількість осіб, які проходили первинну спеціалізацію на кафедрах факультету післядипломної освіти на умовах контракту для кожної із 29 спеціальностей. Спрогнозовано надходження коштів до спеціального фонду за перший рік навчання інтернів у сумі 13 млн. 668 тис. 74 грн. у разі зарахування в інтернатуру максимально можливої кількості осіб, які навчатимуться на умовах контракту, за спеціальностями відповідного профілю. Найбільшу суму оплати за перший рік навчання прогнозовано забезпечать інтерни стоматологічного профілю (29,54%), в той час*

Abstract

Aim. *to forecast the economic effect of potentialities of the Departments subordinated to the Faculty of Advanced (postgraduate) studies that deals with training of interns and tuition relating to advanced and re-training (refresher) courses for specialists.*

Materials and Methods. *The research was carried out on the basis of actual indices of the Faculty of Advanced (postgraduate) studies at Danylo Halytsky Lviv National Medical University during 2014-2018 years. The statistical methods, structural-and-logical analysis and systemic approach were used.*

Results and Discussion. *The number of individuals who underwent (on contract terms) the primary specialization at the Departments subordinated to the Faculty of Advanced (postgraduate) studies with regard to 29 specialties was established. The financial income, 13 million 668 thousand and 74 hryvnyas, to the special fund for the first year of interns' education was forecast. The feasibility of this forecast may become valid if the maximum possible number of applicants to the internship will be enrolled (on contract terms) regarding the specialties of eligible type. As it is forecast, the largest amount of fees for the first year of*

як найменшу частку в структурі надходжень становитиме оплата за навчання інтернів за спеціальностями хірургічного профілю (20,01%). Навчання з підвищення кваліфікації та перепідготовки максимально можливої кількості слухачів факультету післядипломної освіти контрактної форми навчання забезпечить надходження оплати у максимально можливому розмірі 10 млн. 826 тис. 33 грн., з них 28,67% - кошти за навчання слухачів хірургічного профілю, 42,01% - кошти за навчання слухачів терапевтичного профілю та 29,32% - кошти за навчання курсантів медично-профілактичного профілю, організації та управління охороною здоров'я та провізорів.

Висновки. *Розрахунок максимального навантаження кафедр з підготовки інтернів і підвищення кваліфікації лікарів, провізорів має практичне значення для оцінки потенціалу кафедр факультету післядипломної освіти з проведення первинної спеціалізації, підвищення кваліфікації та перепідготовки фахівців. Це знаходить своє відображення і у фінансовій площині, а саме - грошових надходженнях від підготовки інтернів та навчання з підвищення кваліфікації та перепідготовки фахівців на умовах контракту (за рахунок коштів фізичних чи юридичних осіб)*

studies (29,54%), will be provided by the interns-dentists, while the smallest share in the structure of income (20,01%) will be paid by the interns who are specialized in different surgical profiles. The education at the Advanced Courses and the re-training of the maximum possible number of students of the Faculty of Advanced (postgraduate) studies, on contract terms, will provide the maximum possible income, which is 10 million 826 thousand and 33 hryvnyas; 28,67% out of them are fees for the education from the students of surgery type; 42,01% are fees from the students of therapy type, and 29,32% are fees from the students of medico-prophylactic type, organization and management of Health Care and dispensing chemists.

Conclusions. *The computation of the maximal loading (amount of work) at the Departments dealing with the interns' training and advanced courses for doctors and dispensing chemists is of significant practical importance for the evaluation of the potentialities of the Departments subordinated to the Faculty of Advanced (postgraduate) studies as to conducting the primary specialization, advanced courses, and re-training of specialists. This is imposed in the finances as well, primarily in the money receipts from interns' training and advanced courses and re-training of specialists on contract terms (at the expense of natural and juridical persons)*

Вступ

Обов'язковою складовою підтримання якісного рівня лікарської післядипломної підготовки на сьогоднішньому етапі реформування медицини в Україні слід вважати забезпечення доступності лікарям усіх форм навчання [4].

Використання прогресивних методик навчання, зокрема, комп'ютерних навчальних технологій, розширює можливості для якісної підготовки лікарів-інтернів. Використання інноваційних технологій у навчальному процесі спрямоване на посилення ролі самостійної роботи та оптимізацію контролю навчальних досягнень лікарів-інтернів. Становлення лікарів-інтернів в сучасних умовах має широко спиратися на використання інноваційних технологій навчання, що дозволяють досягти і підтримувати високий рівень їх професійної компетентності [2, 5].

Методологія освітньо-професійної підготовки майбутніх лікарів та клінічних провізорів відповідно до потреб сучасної системи охорони здоров'я вимагає впровадження нових форм та методів навчання, таких як моделювання особистісної поведінки, самоаналіз, технології модульного і ситуаційного навчання [6].

Таким чином, система післядипломної освіти є інструментом забезпечення безперервного професійного розвитку фахівців у сфері охорони здоров'я. Навчання та вдосконалення професійних компетентностей медичних фахівців дає змогу підтримувати та покращувати стандарти професійної діяльності відповідно до потреб сфери охорони здоров'я [1, 3].

Матеріал і методи

Дослідження проводилось на основі показників факультету післядипломної освіти (надалі - ФПДО) Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (далі - ЛНМУ) у 2014 - 2018 рр. Використано статистичні методи, структурно-логічний аналіз та системний підхід.

Результати й обговорення

Розподіл здобувачів вищої освіти на післядипломному рівні в розрізі форми навчання засвідчив, що питома вага осіб, які навчались в інтернатурі на умовах контракту протягом 2014 - 2018 рр. коливається в межах 47,17% - 54,07%.

ISSN 1029 - 4244 (Print)
ISSN2415-3303 (Online)

Дослідженням встановлено збільшення питомої частки слухачів, які проходили підвищення кваліфікації на ФПДО ЛНМУ на умовах контракту за досліджуваний період з 16,86% до 22,04%.

Грошові надходження від навчання інтернів та слухачів є одним із джерел формування спеціального фонду університету. Із огляду на це, вважаємо за доцільне спрогнозувати економічний ефект можливостей кафедр ФПДО з підготовки інтернів та навчання слухачів.

Проаналізувавши кількість інтернів, які проходили первинну спеціалізацію на умовах контракту (за кошти фізичних та юридичних осіб) у період 2014 - 2018 рр., ми визначили максимально можливу кількість інтернів контрактної форми навчання для кожної із 29 спеціальностей. Цей аналіз стосується лише потенційно максимально можливої кількості інтернів, котрі навчаються за умовами контракту, не впливаючи на кількість інтернів, які навчаються за рахунок бюджету.

Встановлено, що гранично можлива кількість інтернів, що навчались на умовах контракту, зафіксовано за спеціальністю "Стоматологія" - 206 осіб.

Найменш чисельними (до 10 осіб) є кількість інтернів - контрактників за вказаними спеціальностями: "Епідеміологія" (1 особа), "Інфекційні хвороби" (1 особа), "Загальна практика - сімейна медицина" кафедри терапії №1 та медичної діагностики (1 особа), "Фтизіатрія" (2 особи), "Загальна практика - сімейна медицина" та "Медицина невідкладних станів" кафедри сімейної медицини (по 2 особи), "Клінічна лабораторна діагностика" (3 особи), "Патанатомія" (3 особи), "Клінічна онкологія" (3 особи), "Дитяча хірургія" (3 особи), "Дитяча анестезіологія" (5 осіб), "Неонатологія" (5 осіб), "Психіатрія" (5 осіб), "Оториноларингологія" (5 осіб), "Дитяча оториноларингологія" (6 осіб), "Урологія" (8 осіб), "Ортопедія і травматологія" (9 осіб), "Офтальмологія" (10 осіб).

Понад 10 осіб, що навчалися на умовах контракту, зафіксовано за спеціальностями "Неврологія" (11 осіб), "Анестезіологія" (12 осіб), "Радіологія" (15 осіб), "Педіатрія" (16 осіб), "Внутрішні хвороби" кафедри терапії №1 та медичної діагностики (16 осіб), "Акушерство та гінекологія" (19 осіб), "Хірургія" (19 осіб), "Внутрішні хвороби" кафедри сімейної медицини (21 особа), "Дерматовенерологія" (24 особи), "Клінічна фармація" (25 осіб).

Максимально можлива кількість інтернів, що навчались на умовах контракту за спеціальність "Загальна фармація" є 74 особи в осінньому семестрі та 140 осіб у весняному семестрі.

За досліджуваний період не зафіксовано інтернів контрактної форми навчання за спеціальностями "Загальна гігієна" та "Медицина невідкладних станів" кафедри терапії №1 та медичної діагностики.

Вартість навчання в інтернатурі диференціюється в залежності від профілю обраної спеціальності. У 2019 році вартість 1 місяця навчання для спеціальностей хірургічного профілю становить 4964,00 грн., для терапевтичного профілю - 4726,00 грн., для стоматологічного профілю - 4899,00 грн., а для спеціальностей фармацевтичного та медично-профілактичного профілю - 3172,00 грн.

Відповідно до офіційного курсу НБУ станом на 23.01.2019 р. (на дату встановлення оплати за навчання) вартість 1 місяця навчання в інтернатурі в іноземній валюті становить для хірургічного профілю 177,95 дол. США, для терапевтичного профілю - 169,42 дол. США, для стоматологічного профілю - 175,62 дол. США, та для спеціальностей фармацевтичного та медично-профілактичного профілю - 113,72 дол. США.

Розрахунок суми надходжень від навчання максимально можливої кількості інтернів контрактної форми навчання буде проводитись виключно за перший рік їх навчання, оскільки в цей період забезпечується максимальною охопленістю усіх інтернів, незалежно від терміну їх навчання в інтернатурі в залежності від обраної спеціальності (1 рік, 2 роки чи 3 роки).

Таблиця 1

Розрахунок суми надходжень за перший рік навчання інтернів за спеціальностями хірургічного профілю

Спеціальність	Максимальна к-ть інтернів, осіб	Термін навчання (місяців)		Вартість навчання за 1 міс., грн.	Сума, грн.	
		Осінній семестр	Весняний семестр		Осінній семестр	Весняний семестр
Акушерство та гінекологія	19	4	2	4964	377264	188632
Анестезіологія	12	4	2	4964	238272	119136
Дитяча анестезіологія	5	4	1	4964	99280	24820
Офтальмологія	10	4	2	4964	198560	99280
Урологія	8	4	2	4964	158848	79424
Хірургія	19	4	-	4964	377264	-
Дитяча хірургія	3	4	2	4964	59568	29784
Ортопедія і травматологія	9	4	2	4964	178704	89352
Дитяча оториноларингологія	6	4	2	4964	119136	59568
Оториноларингологія	5	4	2	4964	99280	49640
Патанатомія	3	-	6	4964	-	89352
Всього					1906176	828988

Враховуючи максимально можливу кількість інтернів контрактної форми навчання, вартість навчання та термін навчання за обраною спеціальністю, нами визначено максимально можливу суму надходжень оплати за перший рік навчання інтернів за спеціальностями хірургічного профілю - 2 млн. 735 тис. 164 грн., з них 1 млн. 906 тис. 176 грн. (69,69%) - кошти за навчання в осінньому семестрі 2019 року та 828 тис. 988 грн. (30,31 %) - кошти за навчання у весняному семестрі 2020 року (табл. 1).

Навчання максимально можливої кількості інтернів за кожною із спеціальностей терапевтичного профілю забезпечить надходження до спецфонду за перший рік навчання в інтернатурі у сумі 3 млн. 483 тис. 62 грн., з яких 46,13 % надійдуть за навчання в осінньому семестрі та 53,87% - за навчання у весняному семестрі (табл. 2).

Зарахування в інтернатуру 206 осіб за спеціальністю "Стоматологія", що навчатимуться за кошти фізичних та юридичних осіб, ґарантуватиме суму оплати за перший рік навчання в розмірі 4 млн. 36 тис. 776 грн. , з них 25 % (1 млн. 9 тис. 194 грн.) - оплата за

Таблиця 2

Розрахунок суми надходжень за перший рік навчання інтернів за спеціальностями терапевтичного профілю

Спеціальність	Максимальна к-ть інтернів, осіб	Термін навчання (місяців)		Вартість навчання за 1 міс., грн.	Сума, грн.	
		Осінній семестр	Весняний семестр		Осінній семестр	Весняний семестр
Клінічна лабораторна діагностика	3	-	6	4726	-	85068
Неврологія	11	-	6	4726	-	311916
Клінічна онкологія	3	-	5	4726	-	70890
Неонатологія	5	4	2	4726	94520	47260
Педіатрія	16	4	2	4726	302464	151232
Радіологія	15	-	5	4726	-	354450
Психіатрія	5	-	5	4726	-	118150
Дерматовенерологія	24	4	2	4726	453696	226848
Інфекційні хвороби	1	-	6	4726	-	28356
Фтизіатрія	2	-	6	4726	-	56712
Кафедра сімейної медицини						
Загальна практика — сімейна медицина	2	4	2	4726	37808	18904
Медицина невідкладних станів	2	-	5	4726	-	47260
Внутрішні хвороби	21	4	2	4726	396984	198492
Кафедра терапії №1 та медичної діагностики						
Загальна практика — сімейна медицина	1	4	2	4726	18904	9452
Медицина невідкладних станів	0	-	5	4726	-	0
Внутрішні хвороби	16	4	2	4726	302464	151232
Всього					1606840	1876222

Таблиця 3

Розрахунок суми надходжень за перший рік навчання інтернів за спеціальностями стоматологічного профілю

Спеціальність	Максимальна к-ть інтернів, осіб	Термін навчання (місяців)		Вартість навчання за 1 міс., грн.	Сума, грн.	
		Осінній семестр	Весняний семестр		Осінній семестр	Весняний семестр
Стоматологія	206	1	3	4899	1009194	3027582

навчання в осінньому семестрі та 75 % (3 млн. 27 тис. 582 грн.) - у весняному семестрі, що прямо пропорційно терміну навчання за даною спеціальністю (табл. 3).

Проходження первинної спеціалізації за спеціальностями фармацевтичного та медично-профілактичного профілю максимальною кількістю інтернів контрактної форми навчання забезпечить надходження оплати за перший рік навчання в інтернатурі даного профілю у сумі 3 млн. 413 тис. 72 грн., з яких домінуюча частка (79,37%) - це кошти за навчання у весняному семестрі та 704 тис. 184 грн. (20,63%) - оплата за осінній семестр навчання (табл. 4).

Таким чином, за умови оптимістичного прогнозу, зарахування в інтернатуру максимально можливої кількості осіб, які навчатимуться на умовах контракту (за кошти фізичних та юридичних осіб), за спеціальностями хірургічного, терапевтичного, стоматологічного, фармацевтичного та медично-профілактичного профілю гарантуватиме надходження коштів до спеціального фонду (лише за перший рік навчання інтернів) у сумі 13 млн. 668 тис. 74 грн.

Найбільшу суму оплати за перший рік навчання прогнозовано забезпечать інтерни стоматологічного профілю (29,54%), в той час як найменшу частку в структурі надходжень становитиме оплата за навчання інтернів за спеціальностями хірургічного профілю (20,01%) (рис. 1).

Аналіз кількості слухачів ФПДО, які навчались на умовах контракту, за період 2014-2018 рр. засвідчив, що найбільшою кількістю слухачів, які здобували вторинну спеціалізацію було 65 осіб хірургічного профілю, 209 осіб терапевтичного профілю та 73 особи медично-профілактичного профілю, організації та управління охороною здоров'я та провізорів. 177 слухачів-контрактників проходили передатестаційний цикл за спеціальностями хірургічного профілю, 213 слухачів - терапевтичного профілю та 160 слухачів - медично-профілактичного профілю, організації та управління охороною здоров'я та провізори. Стажування проходили 210 осіб хірургічного профілю, 145 осіб - терапевтичного профілю та 894 особи - медично-профілактичного профілю, організації та управління охороною здоров'я та провізори. Тематичне удосконалення проводилось для 118 слухачів контрактної форми навчання хірургічного профілю, 228 слухачів терапевтичного профілю та 30 слухачів медично-профілактичного профілю, організації та управління охороною здоров'я та провізорів.

Вартість навчання (за 1 місяць) одного слухача на ФПДО ЛНМУ імені Данила Галицького у 2019 році становить 4396,00 грн. для хірургічного профілю, 4138,00 грн. для

Таблиця 4

Розрахунок суми надходжень за перший рік навчання інтернів за спеціальностями фармацевтичного та медично-профілактичного профілю

Спеціальність	Максимальна к-ть інтернів, осіб	Термін навчання (місяців)		Вартість навчання за 1 міс., грн.	Сума, грн.	
		Осінній семестр	Весняний семестр		Осінній семестр	Весняний семестр
Загальна фармація	140 (весняний семестр)	-	5	3172	-	2220400
	74 (осінній семестр)	3	-	3172	704184	-
Клінічна фармація	25	-	6	3172	-	475800
Загальна гігієна	0	-	6	3172	-	0
Епідеміологія	1		4	3172	-	12688
Всього					704184	2708888

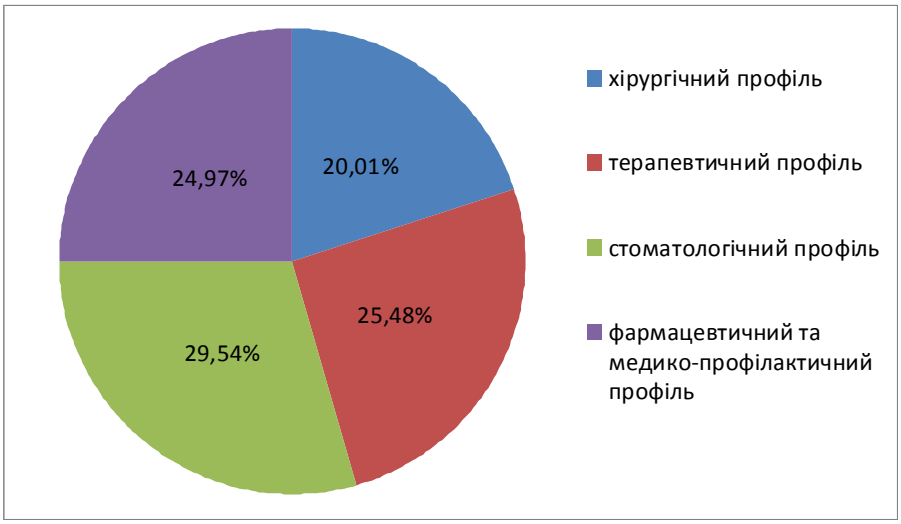


Рис. 1

Структура прогнозних надходжень оплати за перший рік навчання в інтернатурі ЛНМУ ім. Данила Галицького за профілями обраних спеціальностей (%)

терапевтичного профілю та 2613,00 грн. для медично-профілактичного профілю, організації та управління охороною здоров'я та провізорів.

У перерахунку в іноземну валюту (згідно з офіційним курсом НБУ станом на 01.01.2019р.) вартість 1 місяця навчання слухача становить для хірургічного профілю 158,77 дол. США, для терапевтичного профілю - 149,45 дол. США, для медично-профілактичного профілю, організації та управління охороною здоров'я та провізорів - 94,37 дол. США.

Беручи до уваги максимально можливу кількість слухачів ФПДО контрактної форми навчання, вартість та термін навчання, нами спрогнозовано надходження оплати за навчання з підвищення кваліфікації та перепідготовки фахівців у 2019 році у максимально можливому розмірі 10 млн. 826 тис. 33 грн., з них 3 млн. 103 тис. 576 грн. (28,67 %) - кошти за навчання слухачів хірургічного профілю, 4 млн. 547 тис. 662 грн., (42,01 %) - кошти за навчання слухачів терапевтичного профілю та 3 млн. 174 тис. 795 грн., (29,32 %) - кошти за навчання курсантів медично-профілактичного профілю, організації та управління охороною здоров'я та провізорів (табл. 5).

Таблиця 5

Розрахунок суми надходжень за навчання з підвищення кваліфікації та перепідготовки фахівців ФПДО в розрізі профілів підготовки

Вид навчання	Максимальна к-ть слухачів, осіб	Термін навчання (місяців)	Вартість навчання за 1 міс., грн	Сума, грн.
Хірургічний профіль				
Спеціалізація	65	4	4396	1142960
Передатестаційний цикл	177	1	4396	778092
Стажування	210	1	4396	923160
Тематичне удосконалення	118	0,5	4396	259364
Терапевтичний профіль				
Спеціалізація	209	3	4138	2594526
Передатестаційний цикл	213	1	4138	881394
Стажування	145	1	4138	600010
Тематичне удосконалення	228	0,5	4138	471732
Медично-профілактичний профіль, організація та управління охороною здоров'я та провізори				
Спеціалізація	73	2	2613	381498
Передатестаційний цикл	160	1	2613	418080
Стажування	894	1	2613	2336022
Тематичне удосконалення	30	0,5	2613	39195

У розрізі виду навчання найбільшу частку оплати 38,05% (4 млн. 118 тис. 984 грн.) буде забезпечено здобуттям вторинної спеціалізації максимально можливою кількістю слухачів ФПДО контрактної форми навчання за усіма профілями, 35,65% (3 млн. 859 тис. 192 грн.) ґарантуватиме проходження стажування, 19,19% оплати (2 млн. 77 тис. 566 грн.) надійде за проходження передатестаційного циклу та найменшу питому вагу 7,11% (770 тис. 291 грн.) забезпечить проведення тематичного удосконалення для лікарів та провізорів.

Висновок

1. Встановлено максимальну кількість осіб, які проходили первинну спеціалізацію на кафедрах ФПДО на умовах контракту, що має практичне значення для оцінки потенціалу кафедр ФПДО з підготовки інтернів.
2. Спрогнозовано надходження коштів до спеціального фонду за перший рік навчання інтернів у сумі 13 млн. 668 тис. 74 грн. у разі зарахування в інтернатуру максимально можливої кількості осіб, які навчатимуться на умовах контракту, за спеціальностями відповідного профілю.
3. Навчання з підвищення кваліфікації та перепідготовки максимально можливої кількості слухачів ФПДО контрактної форми навчання забезпечить надходження оплати у максимально можливому розмірі 10 млн. 826 тис. 33 грн.

Література

1. Hutor T.H. Retrospective basis of the formation and development process of the group method of expert evaluation. Suchasni medychni tekhnolohii. 2013; 2: 37-39. Ukrainian (Гутор Т.Г. Ретроспективні основи процесу становлення та розвитку групового методу експертного оцінювання. Сучасні медичні технології. 2013; 2: 37-39).
2. Mel'nychuk M.V. Peculiarities in training intern doctors at higher medical schools by using computer-based learning technologies. Visnyk VDNZU "Ukrains'ka medychna stomatolohichna akademiia". 2016; T.16, 3(55), 204-207. Ukrainian (Мельничук М.В. Особливості підготовки лікарів-інтернів навчальних закладів на основі комп'ютерно-орієнтованих технологій навчання. Вісник ВДНЗУ "Українська медична стоматологічна академія". 2016; Т.16, 3(55), 204-207).
3. Pro zatverdzhennya Polozhennya pro systemu bezperervnoho profesiynoho rozvytku fakhivtsiv u sferi okhorony zdorovya. Postanova Kabinetu ministriv Ukrayiny vid 28 bereznya 2018 p. № 302. (Про затвердження Положення про систему безперервного професійного розвитку фахівців у сфері охорони здоров'я. Постанова Кабінету Міністрів України від 28 березня 2018 р. № 302. https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/302-2018-%D0%BF#Text. Редакція від 30.08.2019. Дата останнього доступу: січень 2021р.)
4. Red'ko I., Chakmazova O. Qualitative questions of quality of post-breakthrough education of doctors-interns. European Humanities Studies: State and Society, 2019; 3(II), 127-137. Ukrainian (Редько І., Чакмазова О. Проблемні питання якості післядипломної освіти лікарів-інтернів. European Humanities Studies: State and Society. 2019; 3(II), 127-137)
5. Sichkoriz O.Ye., Lotots'ka L.B., Kolach T.S. Medical informatics as a prospective component of higher medical education. Medychna osvita. 2019; 3: 91-95. Ukrainian (Січкоріз О.Є., Лотоцька Л.Б., Колач Т.С. Медична інформатика як перспективна складова вищої медичної освіти. Медична освіта. 2019; 3: 91-95)
6. Zimenkovs'kyj A.B., Zaruma L.Ye., Lesyk R.B., Sichkoriz O.Ye. Problems and tasks of educational and professional training of a clinical pharmacist. Klinichna farmatsiia, farmakoterapiia ta medychna standartyzatsiia. 2008; 1: 61-65. Ukrainian (Зіменковський А.Б., Зарума Л.Є., Лесик Р.Б., Січкоріз О.Є. Проблеми і завдання освітньо-професійної підготовки клінічного провізора. Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. 2008; 1: 61-65).

ISSN 1029 - 4244 (Print)
ISSN2415-3303 (Online)

Львівський медичний часопис 2021. Т. 27. № 1-2
Acta Medica Leopoliensia 2021;27(1-2)

© 2021 by the author(s). This work is licensed under **Creative Commons Attribution 4.0 International License** *https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/*

DOI: https://doi.org/10.25040/aml2021.1-2.083
УДК: 614.2:005.311.11

ОЦІНКА ЯКОСТІ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ЗА ДАНИМИ ЩОРІЧНИХ ЗВІТІВ (НА ПРИКЛАДІ УРОЛОГІЧНОГО ВІДДІЛЕННЯ ЛЬВІВСЬКОЇ КОМУНАЛЬНОЇ МІСЬКОЇ КЛІНІЧНОЇ ЛІКАРНІ ШВИДКОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ)

Зіменковський А.Б.[1] ORCID: 0000-0002-9649-293X
Гутор Т.Г.[2] ORCID: 0000-0002-3754-578X
Лесняк О.М.[3]
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна
[1] Кафедра клінічної фармації, фармакотерапії та медичної стандартизації
[2] Кафедра соціальної медицини, економіки та орґанізації охорони здоров'я
[3] Комунальна міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги міста Львова

QUALITY ASSESSMENT OF MEDICAL CARE ACCORDING TO DATA OF ANNUAL REPORTS (AS EXEMPLIFIED BY UROLOGY DEPARTMENT OF MUNICIPAL NON-PROFIT ENTERPRISE "LVIV CLINICAL EMERGENCY HOSPITAL")

A.B. Zimenkovsky[1] *ORCID: 0000-0002-9649-293X*
T.G. Gutor[2] ORCID: 0000-0002-3754-578X
O.M. Lesniak[3]
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine
[1] Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy and Medical Standardization
[2] Department of Social Medicine, Economics and Organization of Health Care
[3] Municipal Non-profit Enterprise "Lviv Clinical Emergency Hospital"

Ключові слова: *оцінка якості, щорічні звіти, клінічний аудит*
Для цитування: *Зіменковський А. Б., Гутор Т. Г., Лесняк О. М. Оцінка якості надання медичної допомоги за даними щорічних звітів (на прикладі урологічного відділення Львівської комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги). Львівський медичний часопис. 2021. Т. 27. № 1-2. С. 83-100. DOI: https://doi.org/10.25040/aml2021.1-2.083*
Для кореспонденції: *Гутор Тарас Григорович, кандидат медичних наук, доцент, завідувач кафедри соціальної медицини, економіки та організації охорони здоров'я Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, e-mail: taras_gutor@ukr.net*
Стаття надійшла: 8.04.2021 ***Прийнята до друку:*** 10.05.2021

Keywords: *quality assurance, annual reports, clinical audit*
For citation: *Zimenkovsky AB, Gutor TG, Lesniak OM. Quality assessment of medical care according to data of annual reports (as exemplified by Urology Department of Municipal Non-profit Enterprise "Lviv Clinical Emergency Hospital"). Acta Medica Leopoliensia. 2021;27(1-2):83-100. DOI: https://doi.org/10.25040/aml2021.1-2.083*
For correspondence: *Gutor Taras Hryhorovych, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Social Medicine, Economics and Health Care Organization, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, e-mail: taras_gutor@ukr.net*
Received: April 8, 2021 ***Accepted:*** May 10, 2021

Реферат

Мета. *Якість медичної допомоги залишається одним із актуальних питань діяльності системи охорони здоров'я, особливо на етапі реформування медичної галузі. Медико-статистична інформація, яка міститься у звітних формах, є основою для аналізу стану якості медичної допомоги та прийняття управлінських рішень з метою її покращення.*

Матеріал і методи. *Дослідження проведено шляхом аналізу щорічних звітів урологічного відділення Комунального некомерційного підприємства "Львівська*

Abstract

Aim. *The medical care quality remains one of the most pressing issues of the health care system, especially at the stage of reforming of the medical sector. Medical-statistical information comprising reporting forms is the basis for analyzing the status of medical care quality and incorporating management decisions to improve it.*

Material and Methods. *The study was performed by the means of analysis of the annual reports of the Urology Department of Municipal Non-profit Enterprise "Lviv Clinical Emergency Hospital" over a ten-year period:*

ISSN 1029 - 4244 (Print)
ISSN2415-3303 (Online)

клінічна лікарня швидкої медичної допомоги" упродовж десятирічного періоду: з 2010 по 2019 рік. Статистичний аналіз передбачав аналіз середніх та відносних величин, а також розрахунок показників динамічного ряду: темпу росту та абсолютного приросту.

Результати й обговорення. *Аналіз використання ліжкового фонду урологічного відділення КМКЛШМД впродовж 2010 - 2019 рр. засвідчив, що середнє число днів роботи ліжка становить 251,12-340,18 днів на рік. Обіг ліжка знаходився в межах 30,28-36,55 пацієнтів за рік. Показник хірургічної активності зріс на 5,4 відсоткових пункти (з 33,0% у 2010 році до 38,4% у 2019 році). Позитивною є й тенденція до скорочення тривалості післяопераційного перебування пацієнтів у стаціонарі урологічного відділення (з 9,25 у 2010 році до 8,55 у 2019 році). За досліджуваний період 2010-2019 рр. частка післяопераційних ускладнень залишається відносно стабільною і не перевищує 5,1% (показник знаходиться в межах 4,38%-5,09%). Аналіз загальної летальності серед усіх пролікованих пацієнтів знаходився у межах 0,06%-0,65%.*

Висновки. *Показники, які аналізуються в щорічних звітах, дають змогу виокремити основні проблемні питання у роботі відділення. Із метою надання фахової спеціалізованої допомоги, якісного та раціонального використання майнових та кадрових ресурсів слід опрацювати алгоритми для збільшення лікування на базі відділення пацієнтів з причин злоякісних пухлин та сечо-кам'яної хвороби, оскільки останніми роками спостерігається відтік пацієнтів із вказаними діагнозами до інших закладів охорони здоров'я. Потребують індивідуального аналізу причини післяопераційних ускладнень та летальності. Ці питання можуть бути вирішеними шляхом запровадження клінічного аудиту в роботу відділення.*

from 2010 to 2019. Statistical analysis included the analysis of average and relative values, as well as the calculation of indicators of the dynamic range: growth rate and absolute increase.

Results and Discussion. *Analysis of the use of bed stock of the Urology Department of MNELCEH during 2010-2019 showed that the average quantity of inpatient days is 251.12-340.18 days per year. Inpatient turnover was in the range of 30.28-36.55 patients per year. The indicator of surgical activity increased by 5.4 percentage points (from 33.0% in 2010 to 38.4% in 2019). There was also a positive tendency of decrease of the duration of post-surgery stay of patients at the inpatient department of the Urology Department (from 9.25 in 2010 to 8.55 in 2019). During the study period of 2010-2019, the ratio of post-surgical complications remained relatively stable and did not exceed 5.1% (the indicator is in the range of 4.38% -5.09%). The analysis of the total mortality among all treated patients was in the range of 0.06%-0.65%.*

Conclusion. *The indicators analyzed in the annual reports make it possible to identify the main problematic issues in the work of the department. In order to provide professional specialized care, quality and rational use of property and human resources, algorithms should be developed to increase treatment of patients with malignant tumors and urolithiasis at the department, as in recent years we could observe an outflow of patients with these diagnoses to other healthcare establishments. There is a need for individual analysis of the causes of post-surgical complications and mortality. These issues can be resolved by introducing clinical audit into the work of the department*

Вступ

Якість медичної допомоги (ЯМД) залишається одним із актуальних питань діяльності системи охорони здоров'я (ОЗ), особливо на етапі реформування медичної галузі. Оцінка ЯМД передбачає визначення відповідності наданої медичної допомоги встановленим стандартам у сфері ОЗ [6].

Із цією метою використовують різноманітні методи оцінки ЯМД, одним з яких є внутрішній аудит. Це аналіз, оцінка медичної діяльності, ефективності її орґанізаційної структури, перевірка відповідності лікувально-профілактичної діяльності закладу правилам, стандартам та нормативам. Механізм внутрішнього аудиту надає практичну можливість ухвалювати та реалізовувати управлінські рішення для забезпечення безперервного покращення ЯМД [7].

Медико-статистична інформація, яка міститься у звітних формах, є основою для аналізу стану ЯМД та прийняття управлінських рішень з метою її покращення [3]. Аналіз звітних статистичних документів дозволяє оцінити кадрове забезпечення закладу, показники використання ліжкового фонду, обсяги та зміст надання медичної допомоги залежно від потужності та рівня закладу ОЗ.

Проте, вітчизняна система збору медичної статистичної інформації та оцінки показників діяльності лише частково відображає рівень дотримання стандартів ЯМД та вимагає нагальних змін [2]. Зокрема, важливо в медичних документах уникати дублювання

інформації [4]. Окремі автори вважають за доцільне скоротити облікові та звітні форми без втрати їх змістовного навантаження, що сприятиме вдосконаленню методики збору медико-статистичної інформації [1].

Застосування медичних інформаційних систем (МІС) та програмних ресурсів дозволяє отримувати розширені аналітичні статистичні звіти в оперативному режимі за будь-який проміжок часу, а також проводити експертизу якості та достатності лікувально-діагностичних заходів. [9]

Клінічний аудит (КА) є потужним інструментом для вдосконалення медичної допомоги та покращення результатів лікування пацієнтів. Впровадження КА в лікувальні заклади України сприятиме покращенню ЯМД, професійному розвитку лікарів та медичного персоналу, а також зростанню задоволеності споживачів медичної допомоги [8, 10].

Практика показує, що реалізація політики забезпечення ЯМД на рівні лікувально-профілактичного закладу сприяє інтенсифікації лікувально-діагностичного процесу та покращенню показників діяльності [5, 11].

Мета - проведення першого етапу внутрішнього КА за даними щорічних звітів на прикладі урологічного відділення Комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги (КМКЛШМД) міста Львова.

Матеріал і методи

Дослідження проведено шляхом аналізу щорічних звітів урологічного відділення КМКЛШМД міста Львова упродовж десятирічного періоду: з 2010 по 2019 рік. Показники 2020 року в аналіз не включались через обмежувальні заходи, які були запроваджені для попередження гострої респіраторної хвороби COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2.

У ході виконання роботи було вивчено та проаналізовано основні статистичні показники, які кількісно характеризують ЯМД та відображаються у щорічних звітах: використання ліжкового фонду, хірургічна активність, структура оперативних втручань, тривалість перебування оперованих у стаціонарі, частота післяопераційних ускладнень, летальність. Також нами відображено прогалини в інформаційному полі, виокремлено показники, які не відображаються в щорічних звітах та могли б суттєво покращити процес організації надання медичної допомоги. Статистичний аналіз передбачав аналіз середніх та відносних величин, а також розрахунок показників динамічного ряду: темпу росту та абсолютного приросту. Обрахунки проведено із використанням програмного забезпечення RStudio v. 1.1.442 та R Commander v.2.4-4.

Результати й обговорення

Протягом аналізованого періоду на базі урологічного відділення КМКЛШМД було розгорнуто 60 ліжок (2010-2011 роки), 55 ліжок (2012 рік), а з 2013 року - 50 ліжок. На першому етапі комплексного аналізу ЯМД було вивчено стан використання ліжкового фонду для надання стаціонарної урологічної допомоги (табл. 1).

Аналіз використання ліжкового фонду урологічного відділення КМКЛШМД впродовж 2010 - 2019 рр. засвідчив, що виконання плану ліжко-днів знаходився в межах 72,79% -

Таблиця 1

Результати використання ліжкового фонду урологічного відділення КМКЛШМД у 2010 - 2019 рр.

Показники	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Заплановано ліжко-днів	20700	20700	18975	17250	17250	17250	17250	17250	17250	17250
Виконано ліжко-днів	17550	18635	18710	16629	15962	15549	16013	15102	13739	12556
Виконання плану ліжко-днів (%)	84,78%	90,02%	98,60%	96,40%	92,53%	90,14%	92,83%	87,55%	79,65%	72,79%
Проліковано хворих, осіб	1817	1909	2010	1724	1651	1547	1647	1638	1672	1514
Середній ліжко-день	9,66	9,76	9,31	9,65	9,67	10,05	9,72	9,22	8,22	8,29
Робота ліжка, днів у році	292,5	310,58	340,18	332,58	319,24	310,98	320,26	302,04	274,78	251,12
Обіг ліжка, пацієнтів	30,28	31,82	36,55	34,48	33,02	30,94	32,94	32,76	33,44	30,28

ISSN 1029 - 4244 (Print)
ISSN2415-3303 (Online)

98,60% (розрахунок плану ліжко-днів здійснювався шляхом множення кількості ліжок на 345 днів). Найвищий показник виконання плану ліжко-днів в урологічному відділенні КМКЛШМД було досягнуто у 2012 році (98,60%), після чого, у наступні 7 років спостерігалась поступова тенденція до зниження даного показника, і найнижчим за аналізований період показник виконання плану ліжко-днів був у 2019 році, коли становив 72,79%. На загал, виконання плану ліжко-днів перевищувало достатній рівень 90% до 2016 року включно і тільки 3 останні роки (2017, 2018, 2019 рр.) було нижчим цього значення, незважаючи на те, що запланована кількість ліжко-днів залишалась незмінною з 2013 року (17250 ліжко-днів). Кількість виконаних ліжко-днів у 2019 році знизилась на 21,6% порівняно з 2016 роком: 12556 vs 16013 відповідно, що й пропорційно призвело до зниження частки виконання плану ліжко-днів: з 92,83% у 2016 році до 72,79% у 2019 році.

Незважаючи на те, що кількість пролікованих пацієнтів також почала знижуватись із 2013 року (1724 осіб, тоді як рік перед тим у 2012 році - 2010 осіб) і досягнула мінімальної кількості 1514 осіб у 2019 році, середня тривалість перебування пацієнта на ліжку також знизилась. Якщо протягом 2010-2017 рр. вона не опускалась менше 9 днів (мінімально від 9,22 в 2017 році до максимально 10,05 ліжко-днів на 1 пацієнта), то в останні 2 роки періоду спостереження кількість ліжко-днів в середньому на одного пацієнта була 8,22 ліжко-дні в 2018 році та 8,29 ліжко-дні в 2019 році. Але не виключено, що на зменшення тривалості перебування пацієнта в лікарні також може впливати й фінансовий чинник, оскільки витрати на лікування в певній мірі лягають не тільки на державу, а й пацієнта також.

Середнє число днів роботи ліжка в урологічному відділенні КМКЛШМД за аналізований період становить 251,12-340,18 днів на рік. Максимальна кількість днів роботи ліжка в році (340,18 днів) зафіксована у 2012 році, що відповідає найбільшій кількості пролікованих хворих. Оцінюючи динаміку по рокам, можна зазначити, що включно до 2012 року середня зайнятість ліжка зростала, тоді як із 2013 року цей показник хвилеподібно знижувався і в останні 2 роки був дуже низьким: 274,78 днів у 2018 році та 251,12 днів у 2019 році. Враховуючи середню кількість пацієнтів на 1 ліжку в 2019 році 30 осіб, отримуємо середній простій одного ліжка в році 84 дні й сумарний простій для 50 ліжок 4200 днів або 11,5 років. Таким чином 11 ліжок треба скоротити, оскільки з економічної точки зору, простій ліжок збільшує загальну середню вартість медичної послуги відділення з причини додаткових непрямих видатків на оплату праці лікарів та допоміжного медичного персоналу, а також видатків на витратні матеріали для підтримання чистоти палат та ліжок. Або ж навпаки - розробити кроки, щоб збільшити кількість пацієнтів, яким надається допомога у відділенні, що приведе до зростання середнього числа роботи ліжка і знизить загальну вартість послуги відділення.

Обіг ліжка в урологічному відділенні КМКЛШМД за період 2010 - 2019 рр. знаходився в межах 30,28-36,55 пацієнтів за рік. Максимальна кількість хворих, яка була пролікована на одному ліжку протягом року в урологічному відділенні, становила 36,55 пацієнтів і була зафіксована у 2012 році, що зумовлено найбільшою кількістю пролікованих хворих у цьому році. Найменша середня кількість пацієнтів, що перебували на одному ліжку за рік, була в перший (2010) та останній (2019) роки спостереження - 30,28 осіб. Причому загальна кількість пролікованих пацієнтів була значно вищою в 2010 році (на 16,68%), але за рахунок зменшення тривалості лікування пацієнта ці дані зрівнялись.

Наступним етапом дослідження було порівняння показників хірургічної активності урологічного відділення. Як засвідчують дані табл. 2 показник хірургічної активності урологічного відділення КМКЛШМД за період 2010 - 2019 рр. зріс на 5,4 відсоткових пункти (з 33,0% у 2010 році до 38,4% у 2019 році). Найвищий показник хірургічної активності було досягнуто в 2013 році - 39,9% за рахунок

Таблиця 2

Показники хірургічної активності урологічного відділення КМКЛШМД у 2010 - 2019 рр.

Показники	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Проліковано хворих, осіб	1817	1909	2010	1724	1651	1547	1647	1638	1672	1514
Оперовано хворих, осіб	600	676	782	688	633	582	633	645	589	581
Хірургічна активність,%	33,0%	35,4%	38,9%	39,9%	38,3%	37,6%	38,4%	39,4%	35,2%	38,4%
Виконано операцій	685	745	865	741	696	628	662	687	641	618
К-сть операцій на 100 пацієнтів	37,7	39,0	43,0	43,0	42,2	40,6	40,2	41,9	38,3	40,8
К-сть операцій на 1 оперованого	1,14	1,10	1,11	1,08	1,10	1,08	1,05	1,07	1,09	1,06

великої кількості оперованих пацієнтів (688 осіб) та значного зниження (порівняно з попереднім роком) числа пролікованих пацієнтів. У середньому лише кожний третій пацієнт урологічного відділення потребував оперативного втручання.

Причинами того, що у хірургічному відділенні приблизно 2/3 пацієнтів не оперувалося є госпіталізація пацієнтів із захворюваннями, які не потребували оперативних втручань: пієлонефрити, доброякісна гіперплазія простати, множинні госпіталізації з причини сечокам'яної хвороби. На наш погляд, дане питання потребує вирішення, оскільки у багатопрофільному лікувальному закладі лікування терапевтичних пацієнтів повинно було б відбуватися в терапевтичних відділеннях.

Ці дані корелюють з рівнем проведених операцій, яка знаходиться в межах 37,7-43,0 операцій на 100 пацієнтів в урологічному відділенні, при найвищих показниках у 2012 та 2013 роках - 43,0. Слід зазначити, що середня кількість проведених операцій/реопераций у пацієнтів протягом 10 років значно знизилась: якщо в 2010 році цей показник був 1,14 операцій на 1 оперованого, то в 2019 році - лише 1,06. Це свідчить, правдоподібно, про зростання якості надання хірургічної допомоги: і на етапі вибору методу оперативного втручання, і під час власне самого оперативного втручання - підвищення ефективності техніки операції, якісного медикаментозного супроводу протягом всього перебування пацієнта у стаціонарі.

Для детальнішого вивчення хірургічної діяльності урологічного відділення КМКЛШМД нами проведено аналіз структури проведених оперативних втручань. Питома вага оперативних втручань, які проводились ургентним хворим, коливається в межах 73,20%-84,50%. У той час частка планових хворих, яким були проведені оперативні втручання, становить 15,50% - 26,80% (рис. 1).

Незважаючи на зниження кількості оперованих хворих із 2013 року, співвідно-

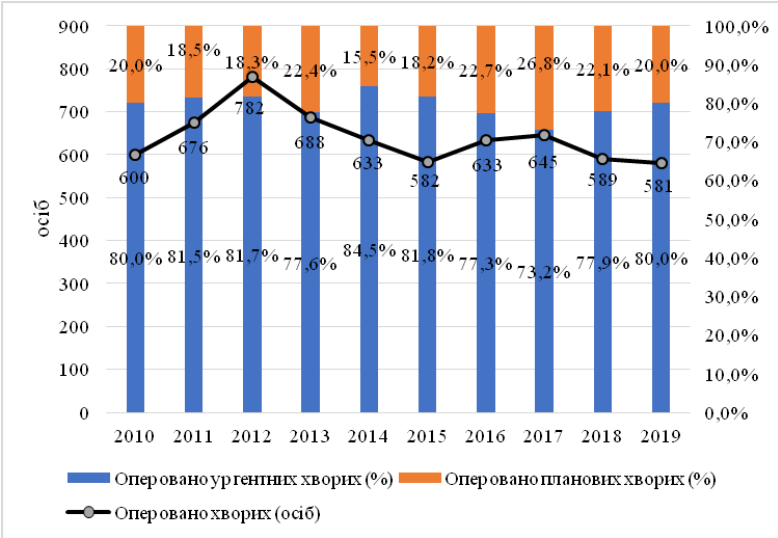


Рис. 1

Структура оперативних втручань урологічного відділення КМКЛШМД

Таблиця 3

Розподіл оперативних втручань урологічного відділення КМКЛШМД за нозологічними формами

Показники	Аденома простати	Злоякісні пухлини	Сечо-кам'яна хвороба	Запальні захворювання	Гідронефрози	Доброякісні пухлини	Травми	Аномалії розвитку	Нефроптози	Інші урологічні захворювання	Інші неурологічні захворювання	Всього виконано операцій
2010 рік												
Абс.числа	155	179	66	28	11	10	5	4	2	221	4	685
Питома вага, %	22,63%	26,13%	9,64%	4,09%	1,61%	1,46%	0,73%	0,58%	0,29%	32,26%	0,58%	100,00%
2011 рік												
Абс.числа	169	176	73	47	4	7	10	10	2	245	2	745
Питома вага, %	22,68%	23,62%	9,80%	6,31%	0,54%	0,94%	1,34%	1,34%	0,27%	32,89%	0,27%	100,00%
2012 рік												
Абс.числа	187	170	110	62	9	13	12	5	5	287	9	865
Питома вага, %	21,62%	19,65%	12,72%	7,17%	1,04%	1,50%	1,39%	0,58%	0,58%	33,18%	1,04%	100,00%
2013 рік												
Абс.числа	186	143	103	57	5	9	4	6	2	216	10	741
Питома вага, %	25,10%	19,30%	13,90%	7,69%	0,67%	1,21%	0,54%	0,81%	0,27%	29,15%	1,35%	100,00%
2014 рік												
Абс.числа	159	154	94	57	5	8	11	3	1	195	10	696
Питома вага, %	22,84%	22,13%	13,51%	8,19%	0,72%	1,15%	1,58%	0,43%	0,14%	28,02%	1,44%	100,00%
2015 рік												
Абс.числа	146	136	57	31	5	-	7	5	2	228	6	628
Питома вага, %	23,25%	21,66%	9,08%	4,94%	0,80%	-	1,11%	0,80%	0,32%	36,31%	0,96%	100,00%
2016 рік												
Абс.числа	158	127	60	44	5	9	11	8	6	233	1	662
Питома вага, %	23,87%	19,18%	9,06%	6,65%	0,76%	1,36%	1,66%	1,21%	0,91%	35,20%	0,15%	100,00%
2017 рік												
Абс.числа	175	134	81	64	4	8	8	8	6	195	4	687
Питома вага, %	25,47%	19,51%	11,79%	9,32%	0,58%	1,16%	1,16%	1,16%	0,87%	28,38%	0,58%	100,00%

У 2018-2019 роках дані показники в звіті не аналізувались

шення операцій в ургентних та планових хворих практично не змінювалось із часом, і цей показник у 2019 році такий же, як і в 2010 році: 80,0% : 20,0% або 4:1.

Подальший розподіл оперативних втручань за нозологічними формами засвідчив, що в усі роки спостереження перших 3 рангових місця з причин оперативних втручань займають аденома простати, злоякісні пухлини та сечокам'яна хвороба (табл. 3).

За період 2010-2017 рр. оперативні втручання з приводу аденоми простати знаходяться в межах 21,62%-25,47% від усіх проведених операцій в урологічному відділенні КМКЛШМД. Слід зазначити, що у 2013 та 2017 роках оперативне лікування аденоми простати проводилось найчастіше і становило чверть усіх проведених операцій в урологічному відділенні (25,10% у 2013 році та 25,47% у 2017 році).

Питома вага оперативних втручань, проведених з причин злоякісних пухлин, за аналізований період скоротилась на 6,62 відсоткових пункти (з 26,13% у 2010 році до 19,51% у 2017 році), що може бути пов'язане зі збільшенням звернень пацієнтів до інших закладів ОЗ (ЗОЗ) (зокрема онкологічного центру, в якому урологічне відділення функціонує з 2004 року).

На третьому місці серед наведених захворювань в операційній діяльності урологічного відділення КМКЛШМД знаходяться операції з приводу сечо-кам'яної хвороби. За період 2010-2017 рр. їх частка становить 9,06%-13,90%. Найбільша частка проведених оперативних втручань з приводу сечо-кам'яної хвороби була зафіксована у 2013 році - 13,90% усіх проведених операцій. У наступні роки зазначалась тенденція до скорочення в 1,5 рази часток операцій з даної нозологічної форми з найнижчими рівнями у 2015 (9,08%) та 2016 (9,06%) роках, проте рівень сечо-кам'яної хвороби в Україні, в тому числі й у місті Львові, не має тенденції до зниження. Знову

ж таки причиною зниження оперативних втручань даної нозології в аналізованому відділенні є відтік пацієнтів до інших ЗОЗ, які проводять видалення каменів із використанням високотехнологічних сучасних методів.

За досліджуваний період спостерігається тенденція до зростання частки операцій із приводу запальних захворювань у структурі оперативних втручань урологічного відділення (з 4,09% у 2010 році до 9,32% у 2017 році). Це є тривожний показник, який свідчить про пізнє звернення за медичною допомогою таких пацієнтів, оскільки більшість запальних захворювань піддаються консервативному лікуванню. Винні у цьому, на нашу думку, можуть бути дві сторони: пацієнт (відсутність фінансів, самолікування або просте нехтування своїм здоров'ям) або лікар первинної ланки, який своєчасно не виявив дане захворювання. Інформацію про ці причини можна отримати при опитуванні таких пацієнтів, що планується нами у перспективі.

Оперативні втручання з приводу інших урологічних захворювань становлять близько 1/3 (28,02%-36,31%) усіх проведених операцій. Оперативні втручання з приводу інших нозологічних форм становлять менше 2% у структурі хірургічної діяльності урологічного відділення КМКЛШМД, зокрема частка оперативних втручань з приводу доброякісних пухлин за досліджуваний період становить 1,15%-1,50%; травми - 0,54%-1,66%; нефроптози - 0,14%- 0,91%; гідронефрози - 0,58%-1,61%; аномалії розвитку - 0,43%-1,21%; інші не урологічні захворювання - 0,15%-1,44%.

Тривалість перебування хворого в стаціонарі в післяопераційний період є показником, що характеризує ефективність застосування новітніх методик оперативного лікування, які сприяють швидшому відновленню пацієнта та покращенню якості його життя. За даними проведеного аналізу, середній доопераційний ліжко-день в урологічному відділенні КМКЛШМД скоротився з 3,77 у 2010 році до 3,07 у 2019 році (табл. 4).

Найменш тривалий час доопераційного перебування в стаціонарі урологічного відділення був зафіксований у 2016 році - 2,79 ліжко-дні.

Позитивною є й тенденція до скорочення тривалості післяопераційного перебування пацієнтів у стаціонарі урологічного відділення. Зокрема, за період 2010-2019 рр. середній післяопераційний ліжко-день скоротився з 9,25 у 2010 році до 8,55 у 2019 році. Найменш тривалий післяопераційний період перебування в стаціонарі становив 7,81 діб і був зафіксований у 2016 році.

В останні 3 роки періоду спостереження після 2016 року до- та післяопераційне перебування пацієнта незначно зросло, проте тривалість на загал все одно була нижчою, ніж у попередні роки дослідження. Це свідчить про зростання ЯМД в контексті операційного супроводу.

Частота післяопераційних ускладнень є ще одним показником для оцінки якості надання хірургічної допомоги. Модифікація існуючих хірургічних методів лікування та профілактика післяопераційних ускладнень дозволяє значно знизити ризик виникнення післяопераційних ускладнень та забезпечити післяопераційну мобільність пацієнта.

За досліджуваний період 2010-2019 рр. частка післяопераційних ускладнень залишається відносно стабільною і не перевищує 5,1% (показник знаходиться в межах 4,38%-5,09%) (табл. 5).

Для більш детальнішого аналізу післяопераційних ускладнень нами проведено їх розподіл за нозологічними формами (табл. 6).

Таблиця 4

Тривалість перебування хворих, які підлягають оперативному втручанню, в стаціонарі урологічного відділення КМКЛШМД

Показники	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Середній доопераційний ліжко-день	3,77	3,6	3,38	3,06	3,17	2,86	2,79	2,91	2,95	3,07
Середній післяопераційний ліжко-день	9,25	9,3	8,94	8,05	8,34	8,04	7,81	8,16	8,46	8,55

Таблиця 5

Наявність післяопераційних ускладнень у пацієнтів урологічного відділення КМКЛШМД за період 2010-2019 рр.

Показники	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Виконано операцій	685	745	865	741	696	628	662	687	641	618
Післяопераційних ускладнень (разом із померлими), абс. числа	34	37	44	35	31	29	29	33	*	*
Післяопераційних ускладнень (разом із померлими), %	4,96%	4,97%	5,09%	4,72%	4,45%	4,62%	4,38%	4,80%	*	*

** - дані в звіті не аналізуються*

Згідно отриманих даних, можемо констатувати, що основним післяопераційним ускладненням у пацієнтів урологічного відділення КМКЛШМД є кровотечі - їх рівень тримався в межах 9-13 випадків до 2015 року, в останні 2 роки спостереження знизився до 8 випадків у 2016 році та 7 випадків у 2017 році, хоча кількість операцій в ці роки зросла.

Поширеними також є такі післяопераційні ускладнення як розходження країв рани, тромбофлебіт та сечоміхурова нориця, частота яких в останні 2 роки зросла, що потребує додаткового вивчення, з метою подальшого їх попередження. Такі ускладнення як нетримання сечі, перитоніт, нагноєння рани мають позитивну тенденцію до зниження протягом періоду спостереження.

Ризик виникнення післяопераційних ускладнень та ступінь їх важкості сприяють збільшенню рівня післяопераційної летальності урологічних хворих.

Аналіз загальної летальності серед усіх пролікованих пацієнтів урологічного відділення КМКЛШМД за період 2010-2019 рр. знаходився у межах 0,06%-0,65%. У 2010 році зафіксовано мінімальний рівень загальної летальності - 0,06%, у той час як максимальний рівень (0,65%) - у 2015 році, після якого в останні 4 роки відбувалось зниження цього показника, проте в останній 2019 рік рівень летальності все одно був більш як вдвічі вищий за 2010 рік: 0,13% випадків (табл. 7).

Віковий розподіл загальної летальності пацієнтів урологічного відділення КМКЛШМД (рис. 2) засвідчив переважання загальної летальності пацієнтів старших 60 років. Варто

Таблиця 6

Розподіл післяопераційних ускладнень у пацієнтів урологічного відділення КМКЛШМД за нозологічними формами (абс. числа)

Ускладнення	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Кровотечі	9	10	12	12	13	12	8	7
Нетримання сечі	7	4	3	7	4	3	2	2
Тромбофлебіт	5	7	8	4	5	4	5	5
Розходження країв рани	5	5	5	3	3	3	6	6
Сечоміхурова нориця	3	3	3	1	1	1	3	3
Пневмонія	2	2	2	2	2	3	2	3
Гостра серцево-судинна недостатність	1	2	3	1	0	1	0	1
Уросепсис	1	1	3	2	0	0	2	3
Тромбоз мезентеріальних судин	1	0	0	0	1	0	0	1
Тромбоемболія легеневої артерії	0	2	1	1	0	0	0	1
Нагноєння рани	0	1	3	1	2	2	1	1
Перитоніт	0	0	1	1	0	0	0	0
Всього	34	37	44	35	31	29	29	33

** - у 2018-19 роках дані в звіті не аналізуються*

Таблиця 7

Загальна летальність в урологічному відділенні КМКЛШМД за період 2010-2019 рр.

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Проліковано хворих	1817	1909	2010	1724	1651	1547	1647	1638	1672	1514
Кількість померлих	1	4	5	1	7	10	5	4	4	2
Загальна летальність, %	0,06%	0,21%	0,25%	0,06%	0,42%	0,65%	0,30%	0,24%	0,24%	0,13%

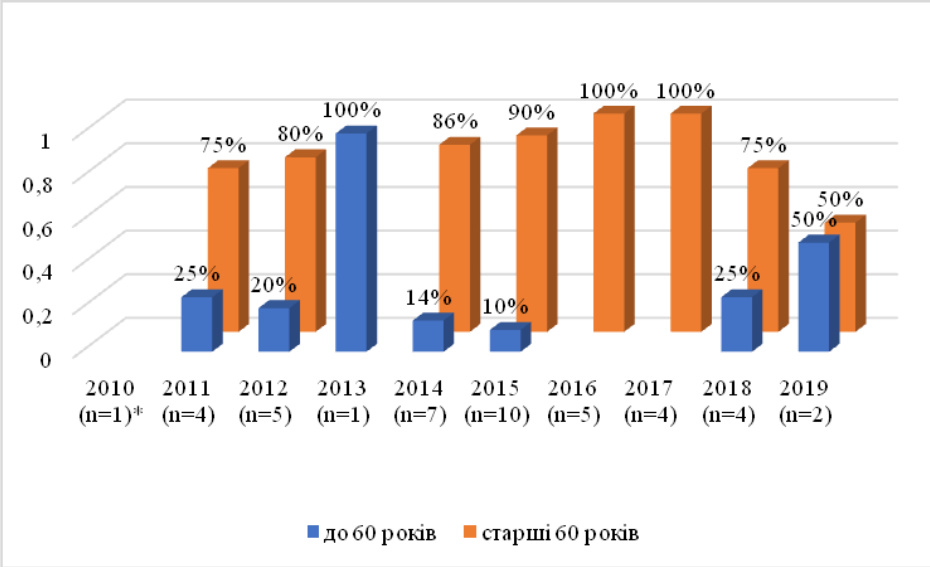


Рис. 2

Віковий розподіл загальної летальності пацієнтів урологічного відділення КМКЛШМД (%)

зазначити, що у 2016 та 2017 році загальна летальність була констатована лише у пацієнтів вікової категорії 60+. В інші роки частка загальної летальності пацієнтів старших 60 років знаходилась у діапазоні 50%-90%. Водночас в останні 2 роки періоду спостереження (2018 та 2019 роки) з'явились випадки смертей пацієнтів молодших 60 років, що доводить необхідність додаткового аналізу.

Проведений аналіз причин смертності засвідчив, що основними причинами летальності пацієнтів урологічного відділення КМКЛШМД в усі роки спостереження були занедбана онкопатологія та поліорганна недостатність. Також в останні роки також були випадки смерті з причини важкої інтоксикації, ТУР синдрому, ДВЗ синдрому, гангрени Фурньє. В інші роки часто мали місце: занедбана супутня патологія, септичний стан, тромбоемболія легеневої артерії. За досліджуваний період розходження клінічних та патолого-анатомічних діагнозів не було.

Висновки

1. Показники, які аналізуються в щорічних звітах, дають змогу виокремити основні проблемні питання у роботі відділення. Зокрема, встановлено, що середній простій одного ліжка становить 84 дні за рік, таким чином для 50 ліжок сумарний простій складає 4200 днів або 11,5 років. Таким чином з економічної точки зору 11 ліжок вартувало б скоротити, або ж опрацювати алгоритми для збільшення кількості пацієнтів, яким надається допомога у відділенні.
2. Водночас встановлено, що в урологічному відділенні за десятирічний період спостереження максимальне значення показника хірургічної активності становило 39,9%. Причинами цього є госпіталізація пацієнтів з терапевтичними діагнозами, які могли б лікуватися в інших відділеннях багатопрофільної лікарні.
3. Сильними сторонами роботи відділення є тенденція до скорочення тривалості доопераційного та післяопераційного перебування пацієнтів у стаціонарі (середній післяопераційний ліжко-день скоротився з 9,25 у 2010 році до 8,55 днів у 2019 році) та зростання кількості сучасних методів оперативних втручань (наприклад, трансуретральної резекції при аденомі простати, яка вважається "золотим" стандартом лікування).
4. Із метою надання фахової спеціалізованої допомоги, якісного та раціонального використання майнових та кадрових ресурсів слід опрацювати алгоритми для збільшення лікування на базі відділення пацієнтів з причин злоякісних пухлин та сечо-кам'яної хвороби, оскільки останніми роками спостерігається

ISSN 1029 - 4244 (Print)
ISSN2415-3303 (Online)

відтік пацієнтів із вказаними діагнозами до інших ЗОЗ.
5. Потребують індивідуального аналізу причини післяопераційних ускладнень (кровотечі, тромбофлебіт, розходження країв рани) та летальності (занедбана онкопатологія, занедбана супутня патологія, тромбоемболія легеневої артерії, поліорганна недостатність, септичний стан). Ці питання можуть бути вирішеними шляхом запровадження КА в роботу відділення.
6. Отримана в ході аналізу річних звітів інформація може бути базовим компонентом внутрішнього КА відділення, проте потребує суттєвого доповнення питаннями якості, зокрема аналізу думок пацієнтів на рівень медичного обслуговування; характеристику якості обладнання; задоволеність від залучення науково-педагогічних працівників медичного університету та лікарів із вищою кваліфікаційною категорією до лікувального процесу тощо.

Introduction

The medical care quality (MCQ) remains one of the most pressing issues of the health care system (HC), especially at the stage of reforming of the medical sector. The assessment of MCQ involves determining the compliance of the provided medical care with the established standards in the field of HC [6].

For this purpose, various methods of MCQ assessment are used, one of which is internal audit. This is an analysis, assessment of medical activities, the effectiveness of its organizational structure, verification of compliance of treatment and prevention activities with the institution rules, standards and regulations. The internal audit mechanism provides a practical opportunity to approve and implement management decisions to ensure continuous improvement of MCQ [7].

Medical-statistical information comprising reporting forms is the basis for analyzing the status of MCQ and incorporating management decisions to improve it [3]. The analysis of statistical report documents allows to estimate the staffing of the establishment, indicators of the use of bed stock, the volume and content of medical care depending on the capacity and the level of the healthcare establishment.

However, the domestic system of collecting medical statistical information and assessing performance indicators only partially reflects the level of compliance with MCQ standards and requires urgent changes [2]. In particular, it is important to avoid duplication of information in medical documents [4]. Some authors consider it appropriate to reduce accounting and reporting forms without losing their content, which will improve the methodology of collecting medical-statistical information [1].

The use of medical information systems (MIS) and software resources allows one to obtain extensive analytical statistical reports online for any period of time, as well as to examine the quality and adequacy of therapeutic and diagnostic measures. [9]

Clinical audit (CA) is a powerful tool for perfecting medical care and improving patient treatment outcomes. The introduction of CA in medical establishments of Ukraine will help improve the MCQ, professional development of doctors and medical staff, as well as increase the satisfaction of consumers of medical care [8, 10]. Practice shows that the implementation of the policy of providing MCQ at the level of medical preventive institution promotes the intensification of the therapeutic and diagnostic process and the improvement of performance indicators [5, 11].

The aim is to perform the first stage of the internal CA according to the annual reports as exemplified by the Urology Department of the Municipal Non-profit Enterprise "Lviv Clinical Emergency Hospital"(MNELCEH).

Materials and Methods

The study was performed by the means of analysis of the annual reports of the Urology Department of MNELCEH over a ten-year period: from 2010 to 2019. 2020 figures were not included in the analysis due to restrictive

measures, which were introduced to prevent acute respiratory disease COVID-19 caused by SARS-CoV-2 coronavirus.

In the course of the research, we have studied and analyzed the main statistical indicators that quantitatively characterize MCQ and are reflected in the annual reports: the use of bed stock, surgical activity, structure of surgical interventions, length of hospital stay, frequency of postoperative complications, mortality. We have also indicated the gaps in the information field, identified indicators that are not reflected in the annual reports and could significantly improve the process of organizing the provision of medical care. Statistical analysis included the analysis of average and relative values, as well as the calculation of indicators of the dynamic range: growth rate and absolute increase. The calculations were made with the software RStudio v. 1.1.442 and R Commander v.2.4-4.

Results and Discussion

During the analyzed period, 60 beds (2010-2011), 55 beds (2012) and 50 beds since 2013 were deployed at the Urology Department of MNELCEH. The state of theuse of bed stock for rendering of inpatient urological care was studied during the first stage of the complex analysis of MCQ (Table 1).

Analysis of the use of bed stock of the Urology Department of MNELCEH during 2010-2019 showed that the implementation of the inpatient plan was in the range of 72.79%-98.60% (the calculation of the inpatient plan was performed by multiplying the number of beds by 345 days). The highest rate of implementation of the inpatient plan at the Urology Department of MNELCEH was achieved in 2012 (98.60%), after which, in the next 7 years there was a gradual downward trend, and the lowest rate of implementation of the inpatient plan was in 2019, when it was 72.79%.

In general, the implementation of the inpatient plan exceeded a sufficient level of 90% up to and including 2016 and only the last 3 years (2017, 2018, 2019) were lower than this value, despite the fact that the planned number of inpatient days remained unchanged from 2013 year (17250 inpatient days). The number of implemented inpatient days in 2019 decreased by 21.6% compared to 2016: 12556 vs 16013, respectively, which proportionally led to a decrease in the share of implementation of the inpatient plan: from 92.83% in 2016 to 72.79% in 2019.

Despite the fact that the number of treated patients also began to decline in 2013 (1724 individuals, while the year before in 2012 it was 2010 individuals) and reached a minimum of 1514 individuals in 2019, the average length of inpatient stay also decreased. If during 2010-2017 it did not decrease for less than 9 days (minimum being the range from 9.22 in 2017 to a maximum of 10.05 inpatient days per 1 patient), then in the last 2 years of the observation period the quantity of inpatient days in average per patient was 8.22 inpatient days in 2018 and 8.29 inpatient days in 2019. But it is possible that the reduction in the length of the patient's stay in the hospital may also be influenced by financial factors, as the cost of treatment to some extent

Table 1

The results of the use of bed stock of the urology department MNELCEH in 2010-2019

Indicators	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Planned inpatient days	20700	20700	18975	17250	17250	17250	17250	17250	17250	17250
Implemented inpatient days	17550	18635	18710	16629	15962	15549	16013	15102	13739	12556
Implementation of inpatient plan (%)	84.78%	90.02%	98.60%	96.40%	92.53%	90.14%	92.83%	87.55%	79.65%	72.79%
Patients treated, individuals	1817	1909	2010	1724	1651	1547	1647	1638	1672	1514
Average inpatient day	9.66	9.76	9.31	9.65	9.67	10.05	9.72	9.22	8.22	8.29
Inpatient work, days a year	292.5	310.58	340.18	332.58	319.24	310.98	320.26	302.04	274.78	251.12
Inpatient turnover, patients	30.28	31.82	36.55	34.48	33.02	30.94	32.94	32.76	33.44	30.28

ISSN 1029 - 4244 (Print)
ISSN2415-3303 (Online)

falls not only on the state but also the patient.

The average quantity of inpatient days at the Urology Department of MNELCEH for the analyzed period is 251.12-340.18 days per year. The maximum quantity of inpatient days per year (340.18 days) was recorded in 2012, which corresponds to the largest number of treated patients. Assessing the dynamics by year, we can say that up to and including 2012 the average inpatient stay increased, while since 2013 this figure was declining and in the last 2 years it was very low: 274.78 days in 2018 and 251.12 days in 2019. Given the average number of patients per 1 bed in 2019, 30 individuals, we get an average standby time for one bed per year of 84 days and a total standby time for 50 beds of 4,200 days or 11.5 years. Thus, 11 beds should be cut, because from an economic point of view, the standby time increases the total average cost of medical care of the department due to additional indirect costs for doctors and paramedics, as well as costs for maintaining cleanliness of wards and beds. Or, conversely, develop steps to increase the number of patients receiving care in the ward, which will increase the average number of inpatient days and reduce the total cost of the department's services.

Inpatient turnover at the Urology Department of MNELCEH for the period 2010-2019 was in the range of 30.28-36.55 patients per year. The maximum number of patients treated in one bed during the year at the urology department amounted to 36.55 patients and was recorded in 2012, due to the largest number of patients treated that year. The lowest average number of patients in one bed during the year was in the first (2010) and last (2019) years of observation - 30.28 people. Moreover, the total number of treated patients was significantly higher in 2010 (by 16.68%), but due to the reduction of the duration of treatment of the patient, these data were equalized.

The next stage of the study was to compare the indicators of surgical activity of the Urology Department. As evidenced by the data in Table 2, the indicator of surgical activity of the urology department of MNELCEH for the period 2010-2019 increased by 5.4 percentage points (from 33.0% in 2010 to 38.4% in 2019). The highest rate of surgical activity was achieved in 2013 - 39.9% due to the large number of operated patients (688 people) and a significant decrease (compared to the previous year) in the number of treated patients. On average, only one in three patients at the Urology Department required surgery.

The reasons why approximately 2/3 of patients were not operated on at the surgical department are hospitalization of patients with diseases that did not require surgery: pyelonephritis, benign prostatic hyperplasia, multiple hospitalizations due to urolithiasis. In our opinion, this issue needs to be addressed, because in a multidisciplinary medical institution, the treatment of therapeutic patients should take place in therapeutic departments.

These data correlate with the level of surgeries performed, which is in the range of 37.7-43.0 operations per 100 patients at the Urology Department, with the highest indicators in 2012 and 2013 - 43.0. It should be noted that the average number of surgeries / reoperations performed in patients over 10 years has decreased significantly: if in 2010 this figure amounted to 1.14 surgeries per 1 operated, in 2019 it was only 1.06. This likely indicates an increase of the quality of surgical care: both at the stage of choosing the method of surgical

Table 2

Indicators of surgical activity of the Urology Department of MNELCEH in 2010-2019

Indicators	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Patients treated, individuals	1817	1909	2010	1724	1651	1547	1647	1638	1672	1514
Patients operated, individuals	600	676	782	688	633	582	633	645	589	581
Surgical activity,%	33.0%	35.4%	38.9%	39.9%	38.3%	37.6%	38.4%	39.4%	35.2%	38.4%
Surgeries performed	685	745	865	741	696	628	662	687	641	618
Number of surgeries per 100 patients	37.7	39.0	43.0	43.0	42.2	40.6	40.2	41.9	38.3	40.8
Number of surgeries per 1 operated	1.14	1.10	1.11	1.08	1.10	1.08	1.05	1.07	1.09	1.06

intervention, and during the actual surgical intervention itself - increasing the efficiency of the operation technique, high-quality medical support during the patient's stay in the hospital. For a more detailed study of the surgical activities of the Urology Department of MNELCEH, we analyzed the structure of the surgical interventions performed. The proportion of surgical interventions performed on urgent patients ranges from 73.20% to 84.50%. At the same time, the ratio of planned patients who underwent surgery is 15.50%-26.80% (Fig. 1).

Despite the decrease in the number of operated patients since 2013, the ratio of operations in urgent and planned patients has not changed over time, and this figure in 2019 is the same as in 2010: 80.0%:20.0% or 4:1.

The further distribution of surgical interventions by nosological forms showed that in all years of observation the first 3 ranks of reasons of surgical interventions are occupied by prostate adenoma, malignant tumors and urolithiasis (Table 3).

During the period of 2010-2017, surgical interventions for prostate adenoma were in the range of 21.62%-25.47% of all surgeries performed at the Urology Department of MNELCEH. It should be noted that in 2013 and 2017, surgical treatment of prostate adenoma was performed most often and accounted for a quarter of all operations performed at the Urology Department (25.10% in 2013 and 25.47% in 2017).

The proportion of surgical interventions performed due to malignant tumors during the analyzed period decreased by 6.62 percentage points (from 26.13% in 2010 to 19.51% in 2017), which may be due to an increase of the outflow of patients to other healthcare establishments (HCE)(including the Oncology Center, where the Urology Department has been operating since 2004).

Ranked third among the diseases contributing to the surgical activity of the Urology Department of MNELCEH are the surgeries for urolithiasis. For the period of 2010-2017, their ration is 9.06%-13.90%. The largest ratio of surgical interventions for urolithiasis was recorded in 2013 - 13.90% of all surgeries. In the following years, the share of surgeries of this nosological form had a tendency to decrease by 1.5 times, with the lowest levels in 2015 (9.08%) and 2016 (9.06%), but the level of urolithiasis in Ukraine, including Lviv, does not tend to decrease. Again, the reason for the decrease in surgical interventions of this nosology in the analyzed department is the referral of patients to other HCEs that perform calculus removal using high-tech modern methods.

During the researched period, the ratio of surgeries for inflammatory diseases in the structure of surgical interventions of the Urology

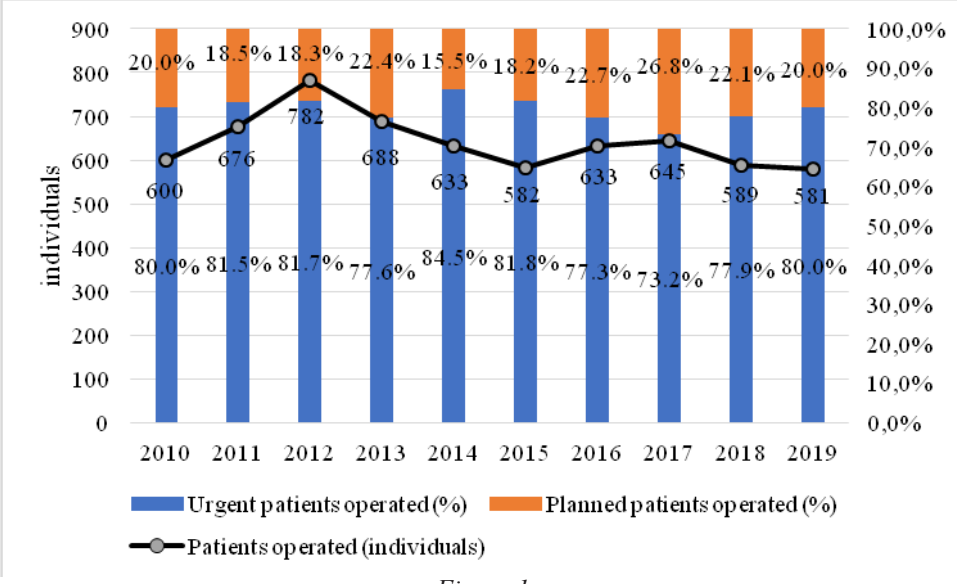


Figure 1
Structure of surgical interventions at the Urology Department of MNELCEH

Table 3

Distribution of surgical interventions of the Urology Department of MNELCEH according to nosological forms

Indicators	Prostate adenoma	Malignant tumors	Urolithiasis	Inflammatory diseases	Hydronephrosis	Benign tumors	Injuries	Developmental anomalies	Nephroptosis	Other urological diseases	Other non-urological diseases	Total surgeries performed
2010												
Abs.numbers	155	179	66	28	11	10	5	4	2	221	4	685
Proportion, %	22.63%	26.13%	9.64%	4.09%	1.61%	1.46%	0.73%	0.58%	0.29%	32.26%	0.58%	100.00%
2011												
Abs.numbers	169	176	73	47	4	7	10	10	2	245	2	745
Proportion, %	22.68%	23.62%	9.80%	6.31%	0.54%	0.94%	1.34%	1.34%	0.27%	32.89%	0.27%	100.00%
2012												
Abs.numbers	187	170	110	62	9	13	12	5	5	287	9	865
Proportion, %	21.62%	19.65%	12.72%	7.17%	1.04%	1.50%	1.39%	0.58%	0.58%	33.18%	1.04%	100.00%
2013												
Abs.numbers	186	143	103	57	5	9	4	6	2	216	10	741
Proportion, %	25.10%	19.30%	13.90%	7.69%	0.67%	1.21%	0.54%	0.81%	0.27%	29.15%	1.35%	100.00%
2014												
Abs.numbers	159	154	94	57	5	8	11	3	1	195	10	696
Proportion, %	22.84%	22.13%	13.51%	8.19%	0.72%	1.15%	1.58%	0.43%	0.14%	28.02%	1.44%	100.00%
2015												
Abs.numbers	146	136	57	31	5	-	7	5	2	228	6	628
Proportion, %	23.25%	21.66%	9.08%	4.94%	0.80%	-	1.11%	0.80%	0.32%	36.31%	0.96%	100.00%
2016												
Abs.numbers	158	127	60	44	5	9	11	8	6	233	1	662
Proportion, %	23.87%	19.18%	9.06%	6.65%	0.76%	1.36%	1.66%	1.21%	0.91%	35.20%	0.15%	100.00%
2017												
Abs.numbers	175	134	81	64	4	8	8	8	6	195	4	687
Proportion, %	25.47%	19.51%	11.79%	9.32%	0.58%	1.16%	1.16%	1.16%	0.87%	28.38%	0.58%	100.00%

In 20180-2019, these indicators were not analyzed in the report

Department tended to increase (from 4.09% in 2010 to 9.32% in 2017). This is an alarming indicator, which shows the late medical care seeking of such patients, as most inflammatory diseases can be treated conservatively. In our opinion, two parties may be to blame: the patient (lack of finances, self-medication or simple neglect of their health) or the primary care physician who did not detect the disease in time. Information about these reasons can be obtained by interviewing such patients, which we plan to do in the future.

Surgical interventions for other urological diseases account for approximately 1/3 (28.02%-36.31%) of all surgeries performed. Surgical interventions for other nosological forms are less than 2% in the structure of surgical activities of the Urology Department of MNELCEH, in particular, the ratio of surgical interventions for benign tumors during the researched period is 1.15%-1.50%; injuries - 0.54%-1.66%; nephroptosis - 0.14%-0.91%; hydronephrosis - 0.58%-1.61%; developmental anomalies - 0.43%-1.21%; other non-urological diseases - 0.15%- 1.44%.

The duration of the patient's stay in the hospital in the post-surgery period is an indicator that characterizes the effectiveness of the latest methods of surgical treatment, which contribute to faster recovery of the patient and improve his quality of life.

According to the analysis data, the average pre-surgery inpatient day at the Urology Department of MNELCEH decreased from 3.77 in 2010 to 3.07 in 2019 (Table 4).

The shortest time of pre-surgery stay at the Urology Department was recorded in 2016 - 2.79 inpatient days.

There was also a positive tendency of decrease of the duration of post-surgery stay of patients at the inpatient department of the Urology Department. In particular, for the period 2010-2019, the average post-surgery inpatient day decreased from 9.25 in 2010 to 8.55 in 2019.

Table 4

Duration of stay of the patients undergoing surgery at the inpatient department of the Urology Department of MNELCEH

Indicators	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Average pre-surgery inpatient day	3.77	3.6	3.38	3.06	3.17	2.86	2.79	2.91	2.95	3.07
Average post-surgery inpatient day	9.25	9.3	8.94	8.05	8.34	8.04	7.81	8.16	8.46	8.55

Table 5

The presence of post-surgical complications in patients of the Urology Department of MNELCEH for the period of 2010-2019

Indicators	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Surgeries performed	685	745	865	741	696	628	662	687	641	618
Post-surgical complications (including the deceased), abs.numbers	34	37	44	35	31	29	29	33	*	*
Post-surgical complications (including the deceased), %	4.96%	4.97%	5.09%	4.72%	4.45%	4.62%	4.38%	4.80%	*	*

** - data not analyzed in the report*

The shortest post-surgery stay was 7.81 days and it was recorded in 2016.

In the last 3 years of the observation period after 2016, the pre- and post-surgery stay of the patient increased slightly, but the duration in general was still lower than in previous years of the study. This indicates an increase in MCQ in the context of surgical support.

The frequency of post-surgical complications is another indicator of assessing the quality of surgical care. Modification of existing surgical methods of treatment and prevention of post-surgical complications can significantly reduce the risk of post-surgical complications and ensure post-surgical mobility of the patient.

During the study period of 2010-2019, the ratio of post-surgical complications remained relatively stable and did not exceed 5.1% (the indicator is in the range of 4.38% -5.09%) (Table 5).

For a more detailed analysis of post-surgical complications, we have divided them according to nosological forms (Table 6).

According to the obtained data, we can state that the main post-surgical complication in patients of the Urology Department of MNELCEH was haemorrhages - their level remained within 9-13 cases before 2015, while in the last 2 years of observation it decreased to 8 cases in 2016 and 7 cases in 2017, although the number of surgeries during those years increased.

Such post-surgical complications as wound dehiscence, thrombophlebitis and bladder fistula were also common, and their frequency increased during the last 2 years, which requires further study in order to further prevent them. Complications such as enuresis, peritonitis, wound suppuration had a positive tendency to

Table 6

Distribution of post-surgical complications in patients of the Urology Department of MNELCEH according to nosological forms (abs. numbers)

Complications	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Haemorrhages	9	10	12	12	13	12	8	7
Enuresis	7	4	3	7	4	3	2	2
Thrombophlebitis	5	7	8	4	5	4	5	5
Wound dehiscence	5	5	5	3	3	3	6	6
Bladder fistula	3	3	3	1	1	1	3	3
Pneumonia	2	2	2	2	2	3	2	3
Acute cardiovascular deficiency	1	2	3	1	0	1	0	1
Urosepsis	1	1	3	2	0	0	2	3
Mesenteric vascular thrombosis	1	0	0	0	1	0	0	1
Pulmonary artery thromboembolism	0	2	1	1	0	0	0	1
Wound suppuration	0	1	3	1	2	2	1	1
Peritonitis	0	0	1	1	0	0	0	0
Total	**34**	**37**	**44**	**35**	**31**	**29**	**29**	**33**

** - in 2018-19 report date were not analyzed*

ISSN 1029 - 4244 (Print)
ISSN2415-3303 (Online)

Table 7

Total mortality at the Urology Department of MNELCEH for the period of 2010-2019

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Patients treated	1817	1909	2010	1724	1651	1547	1647	1638	1672	1514
Number of the deceased	1	4	5	1	7	10	5	4	4	2
Total mortality, %	0.06%	0.21%	0.25%	0.06%	0.42%	0.65%	0.30%	0.24%	0.24%	0.13%

decrease during the observation period.

The risk of post-surgical complications and their severity promote the increase of the level of post-surgical mortality of urological patients.

The analysis of the total mortality among all treated patients of the Urology Department of MNELCEH for the period of 2010-2019 was in the range of 0.06%-0.65%. In 2010, the minimum level of total mortality was recorded at 0.06%, while the maximum level (0.65%) was recorded in 2015, after which this indicator decreased during the last 4 years, but in the last year, 2019, the mortality rate was still more than twice as high as in 2010: 0.13% of cases (Table 7).

The age distribution of the total mortality of patients at the Urology Department of MNELCEH (Fig. 2) showed the predominance of the total mortality of patients older than 60 years of age. It is worth noting that in 2016 and 2017, the total mortality was recorded only in patients aged 60+. In other years, the ratio of total mortality of patients older than 60 years of age was in the range of 50%-90%. At the same time, in the last 2 years of the observation period (2018 and 2019) there were cases of death of patients under 60 years of age, which proves the need for additional analysis.

The analysis of mortality causes has shown that the main causes of mortality of patients of the Urology Department of MNELCEH during all the years of observation were neglected oncopathology and multiorgan failure. Additionaly, in recent years there have been cases of death due to severe intoxication, TUR syndrome, DIC syndrome, Fournier's gangrene. During the other years, the following occured: neglected concomitant diseases, septic condition, pulmonary artery thromboembolism. During the study period, there were no differences between clinical and pathological anatomical diagnoses.

Conclusions

1. The indicators analyzed in the annual reports make it possible to identify the main problematic issues in the work of the department. In particular, it was found that the average standby time of one bed is 84 days per year, so for 50

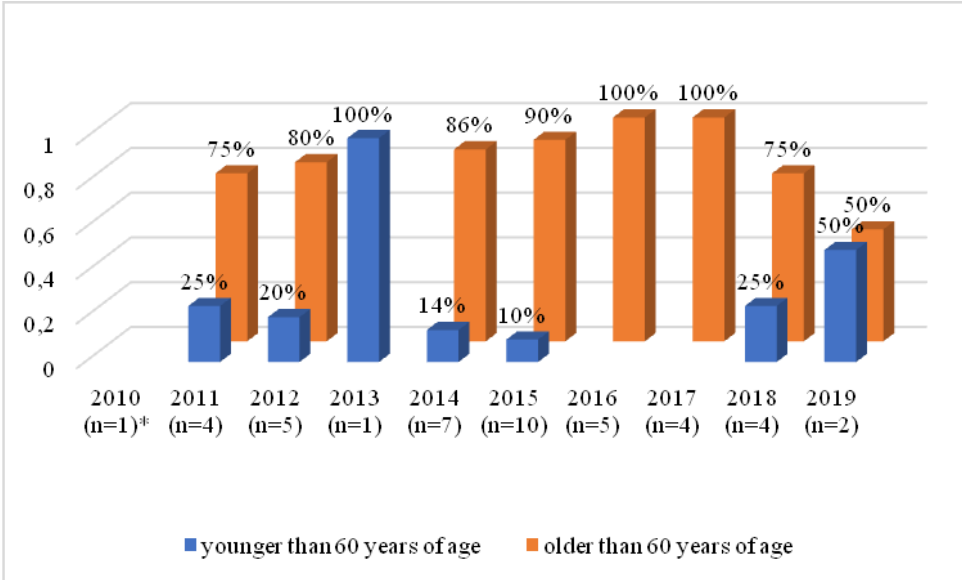


Figure 2

Age distribution of the total mortality of patients of the Urology Department of MNELCEH (%)

beds the total standby time is 4200 days or 11.5 years. Thus, from an economic point of view, 11 beds should be cut, or algorithms to increase the number of patients receiving care in the department should be developed.

2. At the same time, it was found that during the ten-year observation period of the Urology Department, the maximum value of surgical activity was 39.9%. The reasons for this are the hospitalization of patients with therapeutic diagnoses that could be treated in other departments of a multidisciplinary hospital.

3. The strengths of the department are the tendency of the duration of pre-surgery and post-surgery inpatient stay to decrease (the average post-surgery inpatient day decreased from 9.25 in 2010 to 8.55 days in 2019) and the growing number of modern methods of surgery (e.g., transurethral resection for prostate adenoma, which is considered the "gold" standard of treatment).

4. In order to provide professional specialized care, quality and rational use of property and human resources, algorithms should be developed to increase treatment of patients with malignant tumors and urolithiasis at the department, as in recent years we could observe an outflow of patients with these diagnoses to other HCEs.

5. There is a need for individual analysis of the causes of post-surgical complications (haemorrhages, thrombophlebitis, wound dehiscence) and mortality (neglected oncopathology, neglected concomitant diseases, pulmonary artery thromboembolism, multiple organ failure, septic condition). These issues can be resolved by introducing CA into the work of the department.

6. The information obtained during the analysis of annual reports can be a basic component of the internal CA of the department, but it needs to be significantly supplemented by quality issues, in particular the analysis of patients' opinions about the level of medical care; equipment quality characteristics; satisfaction with the involvement of scientific and pedagogical staff of the medical university and doctors with the highest qualification category in the treatment process, etc.

References

1. Bielikova I. V, Kostrikov A. V. Vdoskonalennia statystychnoi zvitnosti v rozrizi analizu iakosti medychnoi dopomohy. Aktual'ni problemy suchasnoi medytsyny. 2016; T.16, №3: 47-50. Ukrainian (Бєлікова І. В, Костріков А. В. Вдосконалення статистичної звітності в розрізі аналізу якості медичної допомоги. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2016; Т.16, №3: 47-50).
2. Detsyk O. Z., Yavors'kyj A. M., Yavors'kyj M. I., Pylypchuk V. I. Analiz pokaznykiv statsionarnoi khirurhichnoi dopomohy zakladiv okhorony zdorov'ia Ivano-Frankivs'koi oblasti. Halyts'kyj likars'kyj visnyk. 2013; T.20, №3: 135-139. Ukrainian (Децик О. З., Яворський А. М., Яворський М. І., Пилипчук В. І. Аналіз показників стаціонарної хірургічної допомоги закладів охорони здоров'я Івано-Франківської області. Галицький лікарський вісник. 2013; Т.20, №3: 135-139).
3. Fedevych S.V., Hutor T.H. Analiz pokaznykiv zakhvoriuvanosti na rak nyrky u L'vivs'kij oblasti ta Ukraini Acta medica Leopoliensia. 2016; №4 (XXII): 38-43 Ukrainian (Федевич С.В., Гутор Т.Г. Аналіз показників захворюваності на рак нирки у Львівській області та Україні Acta medica Leopoliensia. 2016; №4 (XXII): 38-43)
4. Lekhan V. M., Lischyshyna O. M., Huk A. P., Yarosh N. P, Majdannyk V. H, Shpak I. V., Ostroverkhova M. M., Morozov A. M., Stepanenko A. V., Dudina Ye. L., Horokh O. O.. Osnovni zasady stvorennia vertykal'no intehrovanoi systemy indykatoriv iakosti medychnoi dopomohy. Ukraina. Zdorov'ia natsii. 2011; 1: 63-73. Ukrainian (Лехан В. М., Ліщишина О. М., Гук А. П., Ярош Н. П, Майданник В. Г, Шпак І. В., Островерхова М. М., Морозов А. М., Степаненко А. В., Дудіна Є. Л., Горох О. О.. Основні засади створення вертикально інтегрованої системи індикаторів якості медичної допомоги. Україна. Здоров'я нації. 2011; 1: 63-73)
5. Martseniuk V. P., Sel's'kyj P. R. Obgruntuvannia efektyvnosti informatsijnykh ta telemedychnykh tekhnolohij dlia pokraschennia iakosti medychnoi dopomohy sil's'komu naselenniu. Medychna informatyka ta inzheneriia. 2012; 4: 19-23. Ukrainian (Марценюк В. П., Сельський П. Р. Обгрунтування ефективності інформаційних та телемедичних технологій для покращення якості медичної допомоги сільському населенню. Медична інформатика та інженерія. 2012; 4: 19-23).
6. Pro poriadok kontroliu iakosti medychnoi dopomohy. Nakaz MOZ Ukrainy № 752 vid 28.09.2012r https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1996-12#Text (Про порядок контролю якості медичної допомоги. Наказ МОЗ України № 752 від 28.09.2012р. https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1996-12#Text)
7. Smiianov V. A., Petrenko V. Yu., Tarasenko S. V.

ISSN 1029 - 4244 (Print)
ISSN2415-3303 (Online)

Vprovadzhennia modeli upravlinnia iakistiu medychnoi dopomohy na osnovi medyko-sotsial'noho mekhanizmu vnutrishn'oho audytu v zakladi okhorony zdorov'ia. Zhurnal klinichnykh ta eksperymental'nykh medychnykh doslidzhen'. 2013; T.1 №2: 201-208. Ukrainian (Сміянов В. А., Петренко В. Ю., Тарасенко С. В. Впровадження моделі управління якістю медичної допомоги на основі медико-соціального механізму внутрішнього аудиту в закладі охорони здоров'я. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2013; Т.1 №2: 201-208)

8. Stepanenko A. V., Smiianov V. A. Mistse klinichnoho audytu v systemi upravlinnia iakistiu medychnoi dopomohy. Klinichna farmatsiia, farmakoterapiia ta medychna standartyzatsiia. 2011; 1-2: 97-104. Ukrainian (Степаненко А. В., Сміянов В. А. Місце клінічного аудиту в системі управління якістю медичної допомоги. Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. 2011; 1-2: 97-104)
9. Vasylyshyn R.J. Pryntsypy formuvannia vykhidnykh statystychnykh form ta ikh analiz v umovakh upravlinnia iakistiu nadannia medychnoi dopomohy. Liky Ukrainy. 2008; 5 (121): 56-59. Ukrainian (Василишин Р.Й. Принципи формування вихідних статистичних форм та їх аналіз в умовах управління якістю надання медичної допомоги. Ліки України. 2008; 5 (121): 56-59)
10. Zimenkovs'kyj A. B., Stepanenko A.V., Yeremeieva T.V., Shybins'kyj V.Ya. The modern foreign experience of clinical audit (on example of the St. George's Hospital, University in London, United Kingdom). Upravlinnia iakistiu medychnoi ta farmatsevtychnoi dopomohy. "Klinichna farmatsiia, farmakoterapiia ta medychna standartyzatsiia". 2012; 1-2: 7-13. Ukrainian (Зіменковський А. Б., Степаненко А.В., Єремеєва Т.В., Шибінський В.Я. Сучасний міжнародний досвід клінічного аудиту (на прикладі університетського шпиталю St. George, університет Лондона, Велика Британія). Управління якістю медичної та фармацевтичної допомоги. "Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація". 2012; 1-2: 7-13)
11. Ziukov O. L. Analiz rezul'tativ orhanizatsijnoho eksperymentu z upravlinnia iakistiu medychnoi dopomohy onkolohichnym khvorym. Medychni perspektyvy. 2008; T.13 №2: 126-130. Ukrainian (Зюков О. Л. Аналіз результатів організаційного експерименту з управління якістю медичної допомоги онкологічним хворим. Медичні перспективи. 2008; Т.13 №2: 126-130)

ISSN 1029 - 4244 (Print)
ISSN2415-3303 (Online)

Львівський медичний часопис 2021. Т. 27. № 1-2
Acta Medica Leopoliensia 2021;27(1-2)

© 2021 by the author(s). This work is licensed under **Creative Commons Attribution 4.0 International License** *https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/*

DOI: https://doi.org/10.25040/aml2021.1-2.101
УДК: 616.22-006.6-036.4-08(048.8)

ПРИНЦИПИ СТАДІЮВАННЯ МЕДУЛЯРНОГО РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ЗА AJCC TNM 8 РЕДАКЦІЇ

Дуда О.Р.[1] ORCID: 0000-0001-8910-7629
Сліпецький Р.Р.[2] ORCID: 0000-0002-5385-8014
Бойко Н.І.[1] ORCID: 0000-0002-8308-0071
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна
[1] Кафедра хірургії №1
[2] Кафедра онкології та радіології

PRINCIPLES OF MEDULLARY THYROID CANCER STAGING ACCORDING TO AJCC TNM 8th EDITION

O.R. Duda [1] *ORCID: 0000-0001-8910-7629*
R.R. Slipetsky [2] *ORCID: 0000-0002-5385-8014*
N.I. Bojko [1] *ORCID: 0000-0002-8308-0071*
[1] Department of Surgery No. 1, [2] Department of Oncology and Radiology,
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Ключові слова: *щитоподібна залоза, медулярний рак, класифікація TNM, синдром множинної ендокринної неоплазії*
Для цитування: *Дуда О.Р., Сліпецький Р.Р., Бойко Н.І. Принципи стадіювання медулярного раку щитоподібної залози за AJCC TNM 8 редакції. Львівський медичний часопис. 2021. Т. 27. № 1-2. С. 101-116. DOI: https://doi.org/10.25040/aml2021.1-2.101*
Для кореспонденції: *Сліпецький Роман, доктор медичних наук, Львівський обласний онкологічний центр, відділення онкології голови та шиї, e-mail: slipesky@gmail.com*
Стаття надійшла: 3.10.2020 ***Прийнята до друку:*** 13.05.2021

Keywords: *thyroid gland, medullary cancer, TNM classification, syndrome of multiple endocrine neoplasia*
For citation: *Duda OR, Slipetsky RR, Bojko NI. Principles of medullary thyroid cancer staging according to AJCC TNM 8th edition. Acta Medica Leopoliensia. 2021;27(1-2):101-116. DOI: https://doi.org/10.25040/aml2021.1-2.101*
For correspondence: *Roman Slipetsky, Doctor of Medical Sciences, Lviv Regional Oncology Center, Head and Neck Oncology Department, e-mail: slipesky@gmail.com*
Received: October 3, 2020 ***Accepted:*** May 13, 2021

Реферат

Мета. *Проаналізувати основні зміни у класифікації медулярного раку щитоподібної залози та окреслити принципи стадіювання згідно сучасних досліджень.*

Матеріал і методи. *Для аналізу відібрано фахові наукові статті з 2009 по 2019 рр., які стосувалися принципів та правил стадіювання за класифікацією TNM, а також рекомендації TNM-комітетів Американського Об'єднаного Комітету з питань раку (AJCC) та Всесвітнього протиракового союзу (IUAC). Визначено основні принципи класифікації та стадіювання за TNM 8-ї редакції, а також зміни, які відбулися у порівнянні із TNM 7-ї редакції.*

Результати й обговорення. *Медулярний рак щитоподібної залози становить лише 1-2% у структурі онкологічних пухлин щитоподібної залози проте має високу смертність порівняно з високодиференційованими формами раку щитоподібної залози. Основним радикальним методом лікування є адекватне за об'ємом хірургічне втручання, яке визначається на основі правильного стадіювання, використання засобів візуалізації та практичного досвіду лікарів. З*

Abstract

Aim. *The research aims at analyzing the main changes in classification of medullary thyroid cancer and outlining the principles of staging according to modern studies.*

Material and Methods. *Specific scientific articles for the period of 2009-2019 referring to the principles and rules of the TNM classification process, as well as recommendations of the TNM committees of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) and the International Union Against Cancer (IUAC) were selected for the analysis. The basic principles of classification and staging for 8th edition of TNM, as well as changes that have taken place in comparison with 7th edition of TNM It were defined.*

Results and Discussion. *Medullary thyroid cancer accounts for 1-2 percent in the structure of cancers of the thyroid gland, however it is associated with a high mortality rate compared to highly differentiated forms of thyroid cancer. The main radical method of treatment is an adequate volume of surgical intervention, which is determined on the basis of proper staging, the use of visualization methods and the practical experience of doctors. The 7th edition of the TNM was introduced to the*

ISSN 1029 - 4244 (Print)
ISSN2415-3303 (Online)

моменту запровадження у світі 7 редакції TNM (у 2009) пройшло вже 10 років, і на основі нових даних у доказовій медицині з'явилася нова 8-ма редакція з численними змінами та доповненнями, зокрема і для медулярного раку щитоподібної залози. З метою покращення діагностики та лікування таких пацієнтів пропонується детальний огляд та аналіз основних принципів стадіювання та класифікації медулярного раку щитоподібної залози за AJCC TNM-8.

Висновок. *Використання сучасних принципів класифікації та стадіювання медулярного раку щитоподібної залози у клінічній практиці дозволяє краще обирати адекватну методику лікування та оцінювати прогноз у пацієнта. Поруч з цим, подальше удосконалення системи стадіювання TNM-комітетами та канцер-реєстрами буде залежати від детального зазначення у медичній документації додаткових "параметрів для збору і подальшої оцінки".*

scientific society in 2009. It has been 10 years since a new version of the 8th edition based on the new data in evidence-based medicine appeared. It included numerous changes and additions, namely for medullary thyroid cancer. The following research suggests a detailed review and analysis of the basic principles of the staging and classification of medullary thyroid cancer for AJCC TNM-8 in order to improve the diagnosis and treatment of patients with the mentioned above disease.

Conclusions. *The use of modern principles of classification and staging of medullary thyroid cancer in clinical practice promotes choosing the adequate treatment method and estimating the patient's prognosis. In addition, further improvement of the staging system by TNM-committee and cancer registers depends on the presence of detailed information on additional "parameters for collection and further evaluation" in medical documentation.*

Вступ

Медулярний рак щитоподібної залози (МРЩЗ) становить 1-2% у структурі онкологічних захворювань щитоподібної залози (ЩЗ) у США [6]. На відміну від інших типів раку ЩЗ походить з нервового гребінця - похідних парафолікулярних С-клітин ЩЗ [12]. Протягом останніх 10 років спостерігається відносне зниження частоти захворюваності на МРЩЗ, в основному через збільшення частоти захворюваності на папілярний рак. МРЩЗ може виникати спорадично або мати сімейну форму [19]. Пацієнт може виявитися пробандом сімейної форми або бути ідентифікованим під час скринінгу родичів. Спадкові види раку є компонентами синдрому множинної ендокринної неоплазії (MEN синдрому) 2 типу, включаючи варіанти MEN2A та MEN2B, а також сімейну форму МРЩЗ (FMTC) [1, 13]. Встановлено, що RET протоонкоґен розташований на хромосомі 10q11 та містить гермінативну мутацію практично у всіх пацієнтів з MEN2A, MEN2B та FMTC та соматичну мутацію приблизно у 50% пацієнтів із спорадичною формою [12, 13, 19]. Множинні RET-мутації можуть траплятися у різних екзонах. Для прогнозу смертності, пов'язаної безпосередньої із МРЩЗ застосовували різні системи стадіювання. Більшість з них враховувала клініко-патоморфологічні характеристики, у тому числі розмір пухлини, наявність/відсутність екстратиреоїдного поширення, наявність локальних та регіонарних метастазів у лімфатичні вузли (ЛВ) чи віддалених метастазів. Прогноз при МРЩЗ може залежати від ґенетичних мутацій, якщо вони наявні. Продукти секреції С-клітин, включаючи кальцитонін та раково-ембріональний антиґен (РЕА), вважаються потенційно важливими пухлинними маркерами [13, 19, 23]. На сьогоднішні не існує консенсусу щодо належних термінів та необхідного збору пухлинних маркерів, а також їх застосування у стадіюванні TNM [9, 10, 20]. Кілька досліджень були опублікувані щодо інтеграції ґенетичних мутацій та циркулюючих секреторних продуктів у сучасні стандарти TNM стадіювання Американського Об'єднаного Комітету з питань раку (AJCC) та їх вплив на прогноз [19]. Однак, на даний час включення ґенетичних мутацій та рівня циркулюючих секреторних пухлинних маркерів у систему стадіювання МРЩЗ буде передчасним. Водночас, ці особливості слід систематично фіксувати у канцер-реєстрах з метою їх подальшого впровадження.

Матеріал і методи

Для аналізу відібрано фахові наукові статті з 2009 по 2019 рр., які стосувалися принципів та правил стадіювання за класифікацією TNM, а також рекомендації TNM-комітетів

Американського Об'єднаного Комітету з питань раку (AJCC) та Всесвітнього протиракового союзу (IUAC). Визначено основні принципи класифікації та стадіювання за TNM 8-ї редакції, а також зміни, які відбулися у порівнянні із TNM 7-ї редакції.

Результати й обговорення

1.Анатомія

1.1. Локалізація первинної пухлини

Первинна пухлина МРЩЗ розвивається у ЩЗ, яка складається з правої та лівої частки, та сполучена перешийком, розміщена попереду від верхньої частини трахеї та стравоходу. У деяких випадках наявна пірамідальна частка, яка поширюється краніально попереду від щитоподібного хряща [13, 19].

1.2. Регіонарні лімфатичні вузли

Шийні ЛВ переважно поділяються на 7 рівнів. До "центральної шиї" переважно належать рівні VI та VII, а до "латеральної шиї" - рівні II, III, IV та V.

Регіонарними ЛВ вважаються центральні та латеральні ЛВ шиї, а також верхні медіастинальні ЛВ (рівні I-VII) [9, 13].

Метастази у ЛВ шиї поширюються переважно у центральні ЛВ (рівень VI), з наступним поширенням у середні (рівень III) та нижні (рівень IV) яремні ЛВ, рідше у верхні (рівень IIA) яремні та надключичні ЛВ (рівень V). Верхні глибокі яремні ЛВ та ЛВ біля додаткового нерву (рівень IIB) уражаються дуже рідко [19]. Надзвичайно рідко уражаються підщелепні та підборідні ЛВ (рівень I) та ретрофарингеальні ЛВ. Поширення метастазів у VII рівень можливе, однак рідко без ураження ЛВ VI рівня [13].

1.3. Віддалені метастази

Клінічно видимі метастази наявні лише у 1-5% при встановленні діагнозу МРЩЗ [19]. Найчастіше уражаються печінка, легені та ЛВ середостіння. Рідко віддалені метастази можна зустріти у кістках, головному мозку та шкірі [12, 13, 17, 24].

2. Шифри у класифікаціях

Для зручності та поступової інтеграції нових даних наведено зведені коди шифрування МРЩЗ, що застосовуються у практичній діяльності (табл. 1) [13].

3. Клінічна класифікація

Пацієнти переважно звертаються із вузлами у ЩЗ або метастазами у ЛВ шиї, які пальпуються, з підвищеним рівнем кальцитоніну чи РЕА, які були виявлені під час скринінгу, або випадково у членів сімей з гермінативною мутацією [19]. Зміни у голосі, дисфагія або одинофагія та симптоми обструкції верхніх дихальних шляхів можуть вказувати на запущену локальну форму хвороби. Первинно віддалені метастази переважно ідентифікують у печінці або легенях [12, 13]. Пацієнти з підвищеним рівнем кальцитоніну можуть мати діарею, а хворі, у яких пухлина продукує адренокортикотропний гормон (АКТГ) - симптоми синдрому Кушинга, включаючи діарею [2].

Таблиця 1

Коди шифрування медулярного раку щитоподібної залози за нозологією, анатомічним розташуванням та гістологічним варіантом

Класифікації	Рік	Код	Позначення коду
Нозологія			
МКХ-10	2016	C73	Рак щитоподібної залози
МКХ-11	2018	2D10.4	Медулярний рак щитоподібної залози
Анатомія			
МКХ-О-3	2011	C73.9	Щитоподібна залоза
МКХ-11	2018	XA8RK3	Щитоподібна залоза
МКХ-11	2018	XA0SH3	Щитоязикова протока
Гістологія			
ВООЗ	2017	8345	Медулярний рак щитоподібної залози
ВООЗ	2017	8346	Змішаний медулярний та фолікулярний рак щитоподібної залози
ВООЗ	2017	8347*	Змішаний медулярно-папілярний рак

** - гістологія у даному варіанті не є ідеальною для лікування пацієнта, оскільки описує неспецифічний або неповний діагноз. Цей код можна використовувати лише тоді, якщо є недостатня кількість медичної інформації для встановлення більш специфічного діагнозу*

ISSN 1029 - 4244 (Print)
ISSN2415-3303 (Online)

Діагноз МРЩЗ повинен бути виключений у будь-якого пацієнта, хто має вузли у ЩЗ та/або підвищений рівень кальцитоніну і/або РЕА з метою виключення FMTC чи MEN-синдрому [13, 19].

Детальні кроки щодо доопераційної оцінки та лікування можна знайти у рекомендаціях Національної онкологічної мережі США (NCCN) та Американської Тиреоїдної Асоціації (АТА) [1, 11-13]. Доопераційна оцінка підозрілих вузлів у ЩЗ зазвичай передбачає тонкоголкову аспіраційну біопсію (ТАБ) під контролем УЗД з наступною цитологічною оцінкою. Рівень кальцитоніну, хромограніну та РЕА може верифікувати діагноз МРЩЗ (так само як і відносна недостатність зафарбування тиреоглобуліну). Пацієнтам із встановленим до операції МРЩЗ необхідно проходити УЗД шиї з обох сторін та КТ шиї для оцінки центральних та латеральних ЛВ шиї, а також визначати сироватковий РЕА та кальцитонін. Цитологічне підтвердження підозрілих ЛВ шиї проводиться лише з метою вирішення питання про об'єм лімфодисекції шиї [12, 13, 19].

Дата встановлення діагнозу повинна бути датою гістологічного або цитологічного підтвердження МРЩЗ. Більшості пацієнтам виконують тиреоїдектомію як перший етап лікування. Інколи, пацієнти проходять неоад'ювантну терапію, включаючи дистанційну променеву терапію, хіміотерапію або інше лікування до або перед операцією. Датою початку лікування повинна бути дата тиреоїдектомії або ініціації індукційної терапії у деяких пацієнтів [19].

Встановлення категорії первинної пухлини (Т-категорії) базується на визначенні розміру найбільшого злоякісного вузла ЩЗ, виміряного при гістологічному дослідженні. Врахування розмірів вузла у стадіюванні, виміряного при засобах візуалізації, допускається у випадку, якщо пацієнт не буде оперуватися [13].

Екстратиреоїдне поширення або дуже занедбана пухлина передбачає пряме поширення пухлини за межі ЩЗ у перитиреоїдні м'які тканини. Інвазію ідентифікують при доопераційних обстеженнях, а інколи лише як інтраопераційну знахідку [12, 19].

Клінічно категорію N1 встановлюють у пацієнтів із видимими збільшеними ЛВ, які при фізикальному обстеженні або радіологічно є дуже підозрілими на метастатичні. Цитологічне дослідження може підтвердити клінічно статус N1 [13].

МРЩЗ часто метастазує у ЛВ шиї, тому переважна більшість пацієнтів на момент встановлення діагнозу має регіонарні метастази [14]. Більшість пацієнтів із метастазами у латеральні ЛВ шиї мають також ураження центральних ЛВ. Пацієнти з екстенсивним ураженням центральних ЛВ, як правило, мають також уражені латеральні ЛВ [7, 15, 19].

Віддалені метастази підтверджуються цитологічно або гістологічно, або на основі записів у медичній документації візуальних досліджень про дуже підозрілі віддалені метастази у пацієнтів із підвищеним рівнем маркерів, включаючи кальцитонін та РЕА [12, 13].

4. Візуалізація перед операцією

4.1. Первинна пухлина

Якщо існує підозра на МРЩЗ основним методом для характеристики вузлів у ЩЗ та ЛВ шиї є УЗД. Первинні пухлини МРЩЗ є гіпоехогенними [19]. Мікрокальцифікати, підвищена васкуляризація та нечіткі краї є ознаками злоякісного походження. Водночас ці ознаки не дозволяють відрізнити МРЩЗ від диференційованих раків ЩЗ [12, 13].

Позрізове дослідження з КТ або МРТ показане лише при клінічних ознаках локальної інвазії [1].

4.2. Метастази у лімфатичні вузли шиї

Засоби візуалізації є дуже корисними для ідентифікації метастазів у ЛВ шиї, особливо якщо вони є клінічно підозрілими або рівень кальцитоніну є підвищеним. УЗД дозволяє добре діагностувати метастази у центральних та латеральних ЛВ шиї. Патологічно кругла форма, втрата жиру у воротах ЛВ, розмита капсула, мікрокальцифікати та збільшена васкуляризація є ознаками метастазів у ЛВ [12, 13, 19].

Позрізове дослідження з КТ або МРТ корисне для ідентифікації верхніх медіастинальних та ретрофарингеальних ЛВ. Окрім цього, КТ чи МРТ може бути корисним при клінічно підозрілих латеральних ЛВ для визначення об'єму лімфодисекції [13, 19].

4.3. Віддалені метастази

Якщо рівень кальцитоніну >150 пг/мл додаткові обстеження можуть бути корисними для виявлення віддалених метастазів: КТ орґанів грудної клітки та черевної порожнини (для метастазів у печінку), радіонуклідне сканування кісток (для кісткових метастазів), МРТ головного мозку (для метастазів у головний мозок), ПЕТ/КТ з фтордеоксиглюкозою (ФДГ) всього тіла (для будь-яких метастазів). Чутливість ПЕТ/КТ з ФДГ сягає >70% якщо рівень кальцитоніну >1000 пг/мл [1].

5. Візуалізація після операції

Обстеження після операції показане лише коли є клінічна підозра на метастази чи рецидив або рівень кальцитоніну чи РЕА постійно підвищений, особливо якщо >150 пг/мл [7, 13, 19]. Вибір методу обстеження залежить від очікуваної локалізації рецидиву: УЗД для ЛВ шиї, КТ орґанів грудної клітки для метастазів у легені, сцинтиґрафія для метастазів у кістки, КТ орґанів черевної порожнини чи МРТ печінки для метастазів у печінку. ПЕТ/КТ з ФДГ всього тіла є корисним для системної оцінки, однак його чутливість є низькою, особливо якщо рівень кальцитоніну <500 пг/мл [1].

Післяопераційну оцінку МРЩЗ можна також проводити за допомогою сцинтиґрафії з діетилентриамінпентаоцтовою кислотою октреотиду індію-111 (^{111}In-DTPA), димеркаптосукциновою кислотою технецію-99m (^{99m}Tc-DMSA) або метайодобензилгуанідином йоду-131 (^{131}I-MIBG). MIBG також може використовуватися для тарґетної терапії пухлин-позитивних випадків МРЩЗ [19].

6. Патоморфологічна класифікація

Патоморфологічна класифікація передбачає використання інформації одержаної на клінічному етапі та гістологічної оцінки будь-яких хірургічно видалених зразків. Описи хірурґа про інтраопераційні знахідки та будь-які зауваження щодо ЛВ ідентифіковані під час операції (екстратиреоїдне поширення або об'єм резекції) повинні бути включені у протокол [9].

МРЩЗ переважно розвивається у верхніх 2/3 часток ЩЗ, оскільки там концентрується найбільша кількість С-клітин. Частота діаґностики МРЩЗ при аспіраційній цитології коливається. Клітини можуть бути розпорошеними або слабо зв'язаними, веретеноподібними, плазмоцитоїдними або епітеліоїдними [12]. Інколи можна побачити дисперсні клітинні пули з трикутних або полігональних клітин, з азурофільними цитоплазматичними гранулами, ядрами розташованими ексцентрично з грубим гранулярним хроматином та амілоїдом. Пухлини переважно складаються з епітеліоїдних та веретеноподібних клітин. Пухлинна строма переважно містить ендокринний амілоїд (прокальцитонін), однак біля 25% МРЩЗ, особливо при дуже маленьких пухлинах, не містять амілоїду. МРЩЗ може розвиватися у вигляді солітарної унілатеральної пухлини, мультицентрично або білатерально [19]. Спорадичні форми МРЩЗ переважно уніфокальні, а спадкові форми частіше мультифокальні [13]. Розрізняють кілька гістологічних варіантів МРЩЗ: дрібноклітинний, великоклітинний, папілярний, онколітичний, плоскоклітинний, світлоклітинний; тому імуногістохімічне дослідження з кальцитоніном та загальними нейроендокринними маркерами, як наприклад, хромогранін А та синаптофізин, є необхідним для встановлення діаґнозу. Іншими біомаркерами, що можуть бути присутні при МРЩЗ є РЕА, вазоактивний інтестинальний пептид, нейрональна молекула клітинної адґезії та соматостатин. Біля 40% МРЩЗ містить муцин, більшість якого розташована позаклітинно. У рідких випадках можна побачити муцин інтрацелюлярно [19].

Ризик метастазів у ЛВ зростає при збільшенні доопераційного базального рівня кальцитоніну. С-клітини ЩЗ продукують наступні гормони: АКТГ, кальцитонін, РЕА, хромогранін, гістаміназу, нейротензин, сома-

ISSN 1029 - 4244 (Print)
ISSN2415-3303 (Online)

тостатин, β-меланоцит-стимулюючий гормон. Кальцитонін та РЕА є найбільш ревалентними пухлинними маркерами, оскільки їх концентрація у сироватці сильно корелює з кількістю С-клітин [19]. При дослідженні 300 пацієнтів з МРЩЗ, після тиреоїдектомії та лімфодисекції шиї, не було виявлено метастазів у ЛВ при рівні кальцитоніну менше 20 мг/мл. Також не виявлено віддалених метастазів, якщо рівень кальцитоніну був менше 500 пг/мл. Ці залежності щодо прогностичного значення кальцитоніну не є константою, а залежать також від додаткових факторів у пацієнта [7]. Пацієнти з базальним рівнем кальцитоніну менше 10 пг/мл мали 98% 10-річну виживаність, і лише 3% мали біохімічно рецидив протягом 7,5 років спостереження. Доопераційний рівень РЕА також асоційований з наявністю метастазів у ЛВ шиї, однак він менш корисний, оскільки має варіабельні базальні рівні [12, 13, 19].

Патоморфологічна категорія N1 підтверджується гістологічно після лімфодисекції шиї. У пацієнтів, яким планується резекція ЩЗ, ця категорія може встановлюватися доопераційно або інтраопераційно, однак гістологічне підтвердження є обов'язковим [9].

Визначення метастазів у ЛВ передбачає мікро- та макрометастатичне ураження. Не існує мінімального числа уражених ЛВ, щоб встановити метастатичну хворобу. Водночас детальний опис кількості видалених та уражених ЛВ, екстранодального ураження та розміру метастатичних ЛВ має значення не стільки для стадіювання, як для прогнозу [12, 13, 19].

Пацієнти із передопераційним рівнем кальцитоніну > 500 пг/мл повинні пройти дообстеження на предмет пошуку віддалених метастазів перед операцією [19]. Післяопераційний рівень кальцитоніну > 150 пг/мл асоціюється з метастазами, які можна виявити.

При імуногістохімічному фарбуванні використовують цитокератин, тиреоїдний фактор транскрипції 1, хромогранін А, а також кальцитонін та РЕА [21]. У пацієнтів із спадковою формою МРЩЗ гіперплазія С-клітин може ідентифікуватися у вигляді патологічної або атипової С-клітинної гіперплазії з десмопластичною стромальною відповіддю [12, 19].

Кінцева оцінка статусу категорій N/M неможлива після резекції ЩЗ. Тому, визначення метастатичної хвороби проводиться через 12-16 тижнів після хірургічного втручання для остаточного визначення категорії N та M. Відповідно до правил стадіювання AJCC формально стадія визначається протягом перших 4 місяців спостереження та вже не змінюється, навіть якщо виявлено прогресію захворювання чи рецидив. Однак, МРЩЗ може бути рестадійований, якщо появилася нова інформація протягом часу спостереження, яка використовувалася для первинного стадіювання. При рестадіюванні робиться позначка "r" перед TNM. При МРЩЗ клініцисти розрізняють структурний та біохімічний рецидив/прогрес захворювання. При структурному рецидиві наявні структурні або функціональні ознаки хвороби, а при біохімічному - патологічний рівень РЕА чи кальцитоніну без структурних або функціональних ознак захворювання. Відповідно до правил стадіювання рестадіювання проводиться лише при появі нових структурних або функціональних змін, а не на основі патологічних значень біохімічних маркерів хвороби [19].

Найважливішими патоморфологічними прогностичними факторами є характеристика пухлини, наявність амілоїду, некроз та мітотична активність. Пухлини у капсулі, пухлини з великою кількістю амілоїду та пухлини з однорідною цитологією переважно мають кращий прогноз. Водночас, мультифакторний аналіз не встановив прогностичне значення будь-якого з цих факторів, тому вони не представлені у стадіюванні.

7. Прогностичні фактори

7.1. Прогностичні фактори перед стадіюванням

Окрім факторів, які визначені у стадіюванні для категорій T, N та M не існує інших прогностичних факторів [12, 13, 19].

8. Додаткові фактори рекомендовані для

клінічного використання

8.1. Кількість уражених лімфатичних вузлів, їх розмір та вимірювання метастатичного фокусу

Метастази у регіонарні ЛВ є типовими для МРЩЗ. Багато досліджень доводять, що метастази у регіонарні ЛВ мають сильну прогностичну значимість [13]. Деякі дослідження вказують на асоціацію між кількістю уражених ЛВ, а також між розміром метастатичного фокусу у ЛВ та виживаністю. Важливим є також наявність екстранодального поширення. Рівень доказовості за AJCC: II [19].

8.2. Повнота хірургічної резекції

В операційному протоколі хірург повинен зазначити повноту проведеної резекції всіх видимих патологічних структур [12, 13]. Інколи, цю інформацію можна знайти у гістологічних висновках, коли хірург зазначив який край резекції (позитивний чи негативний) він віддав на дослідження. Рівень доказовості за AJCC: II [19].

8.3. Біохімічні показники

Передопераційна та післяопераційна оцінка секреції гормонів при МРЩЗ проводиться щодо наступних показників: кальцитонін у пг/мл (норма 0-5,0 пг/мл), РЕА у нг/мл (норма 0-3,0 нг/мл) та АКТГ у пг/мл (норма до 46 пг/мл).

С-клітини ЩЗ секретують кілька видів гормонів чи біогенних амінів. Кальцитонін та РЕА є пухлинними маркерами МРЩЗ та можуть визначатися перед та після операції для визначення тактики лікування та післяопераційного догляду. Інколи, рівень кальцитоніну може бути підвищений за рахунок інших захворювань та спричиняти хибно позитивну оцінку. Відомо, що рівень кальцитоніну має різні межі залежно від статі, віку, використання провокаційних тестів та методики визначення [8]. РЕА не є специфічним біомаркером та може інколи використовуватися для оцінки прогресування захворювання або післяопераційного моніторингу. Післяопераційна оцінка рівня кальцитоніну та РЕА важлива для визначення радикальності хірургічного втручання. Подвоєння рівня кальцитоніну та РЕА у сироватці крові через певні часові точки використовується для оцінки швидкості росту МРЩЗ. Рівень доказовості за AJCC: II [19].

8.4. Аналіз ґенетичних мутацій

Ret-протоонкоген експресується у клітинах, що ростуть з нервового гребінця, бранхіогенних дуг та урогенітальної системи. Він локалізується на хромосомі 10q11 та кодує трансмембранний рецептор сімейства тирозинкіназ. Практично всі пацієнти із синдромом MEN2A, MEN2B та сімейною формою МРЩЗ мають гермінативну RET мутацію; практично половина пацієнтів із спорадичною формою МРЩЗ мають соматичну RET мутацію [18]. Також частина пацієнтів із спорадичною формою МРЩЗ мають соматичні мутації HRAS, KRAS та рідко NRAS [3, 5, 16]. Соматична RET-мутація у кодоні M918T асоційована з агресивним клінічним перебігом та поганим прогнозом. У дослідженні 160 пацієнтів із спорадичною формою МРЩЗ частота мутації > 3 см. Північноамериканське товариство нейроендокринних пухлин, NCCN та ATA у своїх керівництвах з лікування пацієнтів із МРЩЗ включили рекомендації, що базуються на специфічних RET мутаціях та скринінгу членів родини, коли виявлено першого сімейного пробанда [1, 4, 22]. До категорії найвищого ризику відносяться пацієнти із MEN2B та RET мутацією у кодоні M918T, до категорії вищого ризику відносяться пацієнти з RET мутацією у кодоні C634 та A883F, до категорії помірного ризику відносять пацієнти з іншими мутаціями. Рівень доказовості за AJCC: II [19].

8.5. Спорадична або спадкова форма МРЩЗ

Прогноз та клінічний перебіг у пацієнтів із спорадичною формою МРЩЗ є менш передбачуваним, ніж у пацієнтів із спадковою формою. Молекулярне ґенетичне тестування повинно проводитися у пацієнтів із сімейним синдромом MEN2A, а виявлені RET мутації у кодонах M918T та A883F, а бажано щоб навіть всі мутації вносилися до медичної документації [12]. Пацієнти із спорадичним МРЩЗ приблизно у 25% випадків мають спадкову форму, тому повинні проходити ґе-

нетичне консультування та ДНК-аналіз. Рівень доказовості за AJCC: II [19].

9. Модель оцінки ризиків

AJCC розробила керівництво, яке буде застосовуватися для оцінки опублікованих статистичних предиктивних моделей з метою подальшого їх використання у клінічних потребах. Це монументальний крок до прецензійної медицини, хоча роботи з цього питання опубліковані практично недавно [19].

10. Параметри для збору і подальшої оцінки

1. Вік при встановленні діагнозу
2. Стать
3. Раса
4. Гістологія
5. Розмір первинної пухлини
6. Кількість уражених ЛВ
7. Наявність екстранодального поширення
8. Розмір уражених ЛВ
9. Розмір метастатичного фокусу у ЛВ
10. Повнота резекції
11. Передопераційний рівень кальцитоніну
12. Передопераційний рівень РЕА
13. Ґенетичні мутації, включаючи специфічну інформацію щодо кодонів при RET-мутаціях та метод виявлення. Інші мутації групи RAS (HRAS, KRAS, NRAS).
14. Спадкова чи спорадична форма МРЩЗ.

11. Гістологічна диференціація

Гістологічна диференціація при МРЩЗ не застосовується [9, 12, 19].

12. Критерії TNM 8 редакції

Детальні критерії встановлення категорій T (первинна пухлина), N (метастази у регіонарні ЛВ) та M (віддалені метастази) представлені у табл. 2. На основі цих даних формується стадія захворювання (детальніше див. табл. 3) [19].

Таблиця 2

TNM-стадіювання раку щитоподібної залози (8-ме вид., AJCC, 2018)

Первинна пухлина (T)	
Примітка: у всіх категоріях пухлини можна поділити на солітарні (s) та мультифокальні (m) – до класифікації береться пухлина із найбільшим розміром.	
Tx	Первинну пухлину неможливо оцінити
T0	Первинна пухлина не візуалізується
T1	Пухлина ? 2 см в діаметрі у найбільшому вимірі, обмежена щитоподібною залозою
T1a	Пухлина ? 1 см в діаметрі у найбільшому вимірі, обмежена щитоподібною залозою
T1b	Пухлина > 1 см, але ? 2 см в діаметрі у найбільшому вимірі, обмежена щитоподібною залозою
T2	Пухлина > 2 см, але ? 4 см в діаметрі у найбільшому вимірі, обмежена щитоподібною залозою
T3a	Пухлина > 4 см в діаметрі у найбільшому вимірі, обмежена щитоподібною залозою
T3b	Будь-яка пухлина з мінімальним екстратиреоїдним поширенням (наприклад, поширення на грудино-ключично-соскоподібний м'яз або паращитоподібні м'які тканини)
	Помірно запущена пухлина
T4a	Пухлина будь-якого розміру із екстратиреоїдним поширенням на підшкірні м'які тканини, гортань, трахею, стравохід, поворотний гортанний нерв
	Дуже запущена пухлина
T4b	Пухлина поширюється на превертебральну фасцію або проростає у сонну артерію або медіастинальні судини
Регіонарні лімфатичні вузли (N)	
Регіонарними лімфатичними вузлами є латеральні шийні та верхні/передні медіастинальні лімфатичні вузли	
Nx	Регіонарні лімфатичні вузли неможливо оцінити
N0	Регіонарні лімфатичні вузли без особливостей
N0a	Один або більше доброякісний лімфатичний вузол цитологічно або гістологічно підтверджений
N0b	Радіологічно або клінічно немає ознак, що локорегіональні ЛВ уражені
N1	Метастази у регіонарні ЛВ
N1a	Метастази у ЛВ VI рівня (у претрахеальні, паратрахеальні або преларингеальні/Дельфійські ЛВ)
N1b	Метастази в унілатеральні, білатеральні, або контрлатеральні шийні (рівні I, II, III, IV, V), або ретрофарингеальні, або верхні медіастинальні ЛВ (рівень VII)
Віддалені метастази (M)	
M0	Віддалені метастази відсутні
M1	Віддалені метастази наявні
Резидуальна пухлина (R)	
Класифікація резидуальної пухлини для оцінки впливу хірургії на результати лікування	
R0	Немає резидуальної пухлини
R1	Мікроскопічна резидуальна пухлина
R2	Макроскопічна резидуальна пухлина
Rx	Наявність резидуальної пухлини неможливо оцінити

Таблиця 3

Визначення стадії медулярного раку щитоподібної залози за TNM (8-ме вид., AJCC, 2018)

Стадія I	T1	N0	M0
Стадія II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Стадія III	T1	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N1a	M0
Стадія IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T1	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4a	N1b	M0
Стадія IVB	T4b	AnyN	M0
Стадія IVC	AnyT	AnyN	M1

Висновок

Використання сучасних принципів класифікації та стадіювання медулярного раку щитоподібної залози у клінічній практиці дозволяє краще обирати адекватну методику лікування та оцінювати прогноз у пацієнта. Поруч з цим, подальше удосконалення системи стадіювання TNM-комітетами та канцер-реєстрами буде залежати від детального зазначення у медичній документації додаткових "параметрів для збору і подальшої оцінки".

Introduction

Medullary thyroid cancer (MTC) is responsible for 1-2 percent of cases in the structure of thyroid cancer in the USA [6]. Unlike other types of thyroid cancer, it originates from the nerve comb - parafollicular C cells of the thyroid gland [12]. Over the past ten years, there has been a relative decrease in incidence rate of MTC, mainly due to an increase in incidence rate of papillary cancer. MTC may occur sporadically or it may be [19]. The patient can be both a proband in a family as well as identified during the screening of relatives. Hereditary forms of cancer can appear as components of the multiple endocrine neoplasia syndrome (MEN syndrome) type 2, including variations of MEN2A and MEN2B, as well as the familiar form of MTC (FMTC) [1, 13]. It was found that RET protooncogene is located on chromosome 10q11 and contains germline mutation in almost all patients with MEN2A, MEN2B, FMTC and somatic mutation in approximately 50 percent of patients with sporadic form [12, 13, 19]. Multiple RET mutations can occur in different exons. There are different staging systems used to predict mortality related with MTC. Most of them involve clinical and pathomorphological characteristics, including tumor size, presence of extrathyroidal extension, regional metastasis to lymph nodes (LN) or distant metastasis. The prognosis for MTC may depend on the present genetic mutations. Products of C-cell secretion, including calcitonin and cancer-embryogenic antigen (CEA), are considered potentially important tumor markers [13, 19, 23]. Currently, there is no consensus on the appropriate timing and necessary collection of tumor markers and their use in TNM staging [9, 10, 20]. Several studies published data about integration of genetic mutation and circulating secretory products into current TNM staging standards of the American Joint Cancer Committee (AJCC) and their impact on prognosis [19]. At present, the inclusion of genetic mutations and the level of circulating secretory tumor markers to the MTC staging system is untimely. However, these features should be systematically recorded in cancer registries for further implementation.

Materials and Methods

The performed research involved analysis of specific papers referring to the principles and rules of the TNM classification process, as well as the recommendations of the TNM committees of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) and the International Union Against Cancer (IUAC) for the period of 2009-2019. The search resulted in the definition of basic classification and staging principles by the 8th edition of TNM. In addition, it highlighted changes which occurred compared with the 7th edition of TNM.

Results and discussion

1.Anatomy

1.1. Location of primary tumor

ISSN 1029 - 4244 (Print)
ISSN2415-3303 (Online)

The primary tumor of MTC develops in the thyroid gland, which consists of the right and left lobes, connected by the isthmus, located in front of the upper part of the trachea and esophagus. In some cases, there is a pyramidal lobe, which extends cranially in front of the thyroid cartilage [13, 19].

1.2. Regional lymph nodes

Cervical LN is mainly divided into seven levels. The "central neck" includes levels VI and VII, and the "lateral neck" - levels II, III, IV and V. Central and lateral LN of the neck as well as upper mediastinal LN (levels I-VII) are considered to be regional LN [9, 13].

Metastasis in the LN of the neck spread mainly to the central LN (level VI), followed to the middle (level III) and lower (level IV) jugular LN, less often to upper (level IIA) jugular and supraclavicular (level V) LN. Upper deep jugular LN and LN adjacent to the accessory nerve (level IIB) are affected very rarely [19]. Submental, submandibular (level I) and retropharyngeal LN are extremely rarely affected. The spread of metastasis to the level VII is possible, but rarely without involving LN at the level VI [13].

1.3. Distant metastasis

Clinically visible metastases are present in only 1-5 percent at time of MTC diagnosis [19]. The liver, lungs and mediastinal LN are most often affected. Rarely, distant metastases can be found in bones, brain and skin [12, 13, 17, 24].

2. Codes in classifications

We applied consolidates codes of encryption MTC, which are used in practical medicine, for convenience and following integration of new data (Table 1) [13].

3. Clinical classification

Patients are usually addressed with palpable thyroid nodules of metastasis in the LN of neck, with elevated level of calcitonin or CEA, detected during screening, or incidentally in family members with a germline mutation [19]. Changes in voice, dysphagia or odynophagia and symptoms of upper airway obstruction may indicate an advanced local form of the disease. Primary distant metastases are mainly identified in the liver or lungs [12, 13]. Patients with elevated calcitonin levels may have diarrhea, and patients with the tumor producing adrenocorticotropic hormone (ACTH) may have symptoms of Cushing's syndrome, including diarrhea [2].

All patients with thyroid nodules and/or elevated levels of calcitonin and/or CEA should be examined for the pesencxe of MTC in order to exlude FMTC and MEN syndromes [13, 19]. The recommendations of the USA National Cancer Comprehensive Network (NCCN) and the American Thyroid Association (ATA) suggest detailed instructions for preoperative assessment and treatment [1, 11-13]. Preoperative assessment of suspicious thyroid nodules usually involves fine-needle aspiration (FNA) under ultrasonography control followed by cytological evaluation. Calcitonin, chromogranin and CEA levels (as well as the relative insufficiency of thyroglobulin staining) can verify the diagnosis of MTC. Patients with established MTC before surgery should undergo neck ultrasonography

Table 1

Codes for MTS by nosology, anatomical location and histological variant

Classification	Year	Code	Code description
Nosology			
ICD-10	2016	C73	Thyroid cancer
ICD-11	2018	2D10.4	Medullary thyroid cancer
Anatomy			
ICD-O-3	2011	C73.9	Thyroid gland
ICD-11	2018	XA8RK3	Thyroid gland
ICD-11	2018	XA0SH3	Thyroglossal duct
Histology			
WHO	2017	8345	Medullary thyroid cancer
WHO	2017	8346	Mixed medullary-follicular thyroid cancer
WHO	2017	8347*	Mixes medullary-papillary thyroid cancer

** - histology in this variation is not ideal for treating patients as it describes a nonspecific or incomplete diagnosis. This code can be used only in case there is insufficient medical information to state a more specific diagnosis*

and computer tomography (CT) to assess central and lateral neck LN, as well as to determine serum CEA and calcitonin levels. Cytological verification of suspicious neck LN is performed solely to determine the extension of neck lymph dissection [12, 13, 19].

The date of establishing diagnosis should match the date of histological or cytological confirmation for MTC. Thyroidectomy is performed for most patients as the first type of treatment. Occasionally, patients receive neoadjuvant therapy, including external beam radiation therapy, chemotherapy, or other treatment before the surgery. The date of treatment should match the date of thyroidectomy or initiation of induction therapy in some patients [19].

Establishment of the primary tumor category (category T) is based on determining the size of the largest malignant thyroid nodule, measured by histological examination. Determining the size of the nodule at staging, measured by visualization methods, is allowed if the surgery is not planned [13].

Extrathyroidal extension (ETE) or very advanced tumor means the direct spread of the tumor beyond the thyroid gland to the perithyroidal soft tissues. Invasion is identified in preoperative examinations and sometimes only as intraoperative finding [12, 19].

Clinical category N is established in patients with visible enlarged LN, if they are very suspicious for metastatic on physical examination or on radiological methods of visualization. Cytological examination can confirm the clinical status of N1 [13].

MTC can frequently metastasize to the neck LN, so the vast majority of patients at the time of diagnosis have regional metastases [14]. Most patients with metastases to the lateral neck LN also have lesions of central neck LN [7, 15, 19].

Distant metastasis are confirmed cytologically or histologically. They can be also determined on the basis of medical records on very suspicious distant metastases by visualization methods in patients with elevated levels of markers, including calcitonin and CEA [12, 13].

4. Imaging before surgery

4.1. Primary tumor

If MTC is suspected, ultrasonography is the main method for characterizing nodules in the thyroid gland and neck LN. Primary tumors of MTC are hypoechoic [19]. Microcalcifications, increased vascularization and blurred borders are signs of malignant origin [12, 13].

Cross-sectional CT or MRI is indicated only at clinical signs of local invasion [1].

4.2. Metastases to neck lymph nodes

Imaging tools are very useful for identifying metastases to neck LN, especially if they are clinically suspicious or calcitonin levels are elevated. Ultrasonography enables qualitative visualization of metastases in the central and lateral neck LN. Pathologically round shape, loss of fatty hilum in the LN, blurred capsule, microcalcifications and increased vascularization are signs of metastases in the LN [12, 13, 19].

Cross-sectional CT or MRI is useful for the identification of upper mediastinal and retropharyngeal LN. In addition, CT or MRI may be useful in case of clinically suspicious lateral neck LN to determine the extent of lymph dissection [13, 19].

4.3. Distant metastases

Additional tests may be useful to detect distant metastasis if calcitonin level is more than 150 pg/ml: CT of the chest and abdomen (for liver metastases), MRI of the brain (for brain metastases), PET/CT with fluorodeoxyglucose (FDG) of the whole body (for any metastases). The sensitivity of PET/CT with FDG is >70% if calcitonin level >1000 pg/ml [1].

5. Imaging after surgery

Postoperative examination is indicated only in case of clinical suspicion of metastases, recurrence or constantly elevated level of calcitonin or CEA. Especially if the level is >150 pg/ml [7,13, 19]. The choice of examination method depends on the expected location of recurrence: ultrasonography for neck LN, chest CT for lung metastases, scintigraphy for bone metastases, CT of the abdominal organs or MRI of the liver for liver metastasis. PET/CT with FDG of the whole body is useful for systemic

ISSN 1029 - 4244 (Print)
ISSN2415-3303 (Online)

evaluation, but its sensitivity is low, in particular if the calcitonin level is <500 pg/ml [1].

Postoperative assessment of MTC can be performed by scintigraphy with indium-111-diethylenetriaminepentaacetic acid-octreotide (^{111}In-DTPA), technetium-99m-dimercaptosuccinic acid (^{99m}Tc-DMSA) or iodine-131 meta-iodobezylguanidine (^{131}I-MIBG). MIBG can also be used for target therapy of tumor-positive cases of MTC [19].

6. Pathomorphological classification

Pathomorphological classification includes the use of information obtained at the clinical round and histological evaluation of any surgically removed specimens. Description of surgeon's intraoperative findings and any remarks about the LN identified during the operation (extrathyroidal extension or resection volume) should be included in the protocol [9].

MTC develops mainly in the upper 2/3 of thyroid lobes due to the largest number of C-cells concentration. The frequency of MTC diagnosis in aspiration cytology varies. Cells can appear as dyshesive or weakly cohesive, spindle-shaped, plasmacytoid or epithelioid [12]. Dispersed cell nests with triangular or polygonal cells, with azurophilic cytoplasmic granules, eccentrically arranged nuclei with coarse granular chromatin and amyloid can sometimes be detected. Tumors mainly consist of epithelioid and spindle-shaped cells. The tumor stroma mainly contains endocrine amyloid (procalcitonin), but about 25 percent of MTC, especially in very small tumors, do not contain amyloid. MTC can develop as a solitary unilateral, multicentral or bilateral tumor [19]. Sporadic forms of MTC are mostly unifocal, and hereditary forms are often multifocal [13]. There are several histological variants of thyroid cancer: small cell, large cell, papillary, oncolytic, squamous cell and clear cell. Therefore, immunohistochemistry with calcitonin and common neuroendocrine markers, such as chromogranin A and synaptophysin, is necessary for diagnosis. Other biomarkers that may be present in MTC are CEA, vasoactive intestinal peptide, neuronal cell adhesion molecule and somatostatin. About 40 percent of MTC contains mucin, most of which is located extracellularly. In rare cases, mucin can be observed intracellularly [19].

The risk of metastases to LN increases with increasing preoperative basal levels of calcitonin. Thyroid C-cells produce following hormones: ACTH, calcitonin, CEA, chromogranin, histaminase, neurotensin, somatostatin, β-melanocyte-stimulating hormone. Calcitonin and CEA are the most relevant tumor markers because their serum concentrations strongly correlate with the number of C-cells [19]. In a study of 300 patients with MTC after thyroidectomy and neck lymph dissection, no metastases were detected in LN at a calcitonin level less than 20 pg/ml. Also, no distant metastases were detected if the calcitonin level was less than 500 pg/ml. These correlations are not constant for prognosis, and also depend on additional individual factors [7]. A total of 98 percent patients with basal calcitonin levels less than 10 pg/ml had 10-year survival rate, and only 3 percent had biochemical recurrence within 7.5 years of follow-up. The preoperative level of CEA is also associated with the presence of metastases in the neck LN, but it is less useful because it has variable basal levels [12, 13, 19]. Pathomorphological category N1 is confirmed histologically after neck lymph dissection. In patients who plan to have a thyroid resection, this category can be established preoperatively or intraoperatively, but histological confirmation is mandatory [9].

Determination of metastases to LN involves detection of micro- and marcometastatic lesions. There is no minimum number of affected LN to establish metastatic disease. At the same time, a detailed description of the number of removed and affected LN and the size of metastatic LN is more important for staging than for prognosis [12, 13, 19].

Patients with preoperative calcitonin level >500 pg/ml should be examined for distant metastases before surgery [19]. Postoperative calcitonin level >150 pg/ml is associated with detectable metastases.

Cytokeratin, thyroid transcription factor

1, chromogranin A, as well as calcitonin and CEA are used in immunohistochemical staining [21]. Pathological C-cell hyperplasia or atypical C-cell hyperplasia with a desmoplastic stromal response can be identified in patients with hereditary form of MTC [12, 19].

A final assessment of the categories N or M is not possible after thyroid resection. Therefore, metastatic disease is determined 12-16 weeks after surgery for the final determination of this category. According to the AJCC staging rules, the stage is formally determined during the first 4th month of follow-up and no further changes, even if disease progression or recurrence is detected. However, MTC can be restaged if new information emerged in the follow-up period. The mark "r" is used before category T/N/M when restaging is performed. Clinicians distinguish structural and biochemical recurrence/disease progression of MTC. In structural recurrence there are structural or functional signs of the disease, and in biochemical - pathological level of CEA or calcitonin without structural or functional signs of disease. According to the rules of staging, restaging is performed only when new structural or functional changes appear, and not on the basis of pathological values of biochemical markers of the disease [19].

The most important pathomorphological prognostic factors are tumor characteristics, presence of amyloid, necrosis and mitotic activity. Tumors in the capsule, tumors with large amounts of amyloid and tumors with homogeneous cytology are generally characterized by better prognosis. However, multifactor analysis did not establish the prognostic value of any of these factors, as a result they are not represented in the staging.

7. Prognostic factors

7.1. Prognostic factors before staging

Apart from the factors defined in the staging for categories T, N and M, there are no other prognostic factors [12, 13, 19].

8. Additional factors recommended for clinical use

8.1. Number of affected lymph nodes, their size and measurement of metastatic focus

Regional LN metastases are typical for MTC. Many studies show that regional LN metastases have strong prognostic value [13]. Some studies suggest an association between a number of affected LN as well as between the size of metastatic focus in LN and survival rates. The presence of extranodal extension is also very important. AJCC level of evidence: II [19].

8.2. Completeness of surgical resection

In the operative report, the surgeon has to indicate the completeness of the resection of all visible pathological structures [12, 13]. Sometimes, this information can be found in histological conclusions when the surgeon indicated the edge of resection (positive or negative) was examined. AJCC level of evidence: II [19].

8.3. Biochemical parameters

Preoperative and postoperative assessment of hormone secretion in MTC is performed in relation to the following indicators: calcitonin in pg/ml (norm 0-5,0 pg/ml), CEA in ng/ml (norm 0-3,0 ng/ml) and ACTH in pg/ml (norm up to 46 pg/ml).

Thyroid C-cells produce several types of hormones or biogenic amines. Calcitonin and CEA are tumor markers of MTC and can be measured before and after surgery to determine treatment tactics and postoperative care. In some cases calcitonin level may be elevated by other diseases or lead to a false positive assessment. It is known, that the calcitonin level has different cut off depending on gender, age, use of provocative tests and methods of determination [8]. CEA is not a specific biomarker and can sometimes be used to assess disease progression or postoperative monitoring. Postoperative assessment of calcitonin and CEA levels is important to determine the radicality of surgery. Doubling the calcitonin or CEA levels in the serum at certain time points is used to assess the growth rate of MTC. AJCC level of evidence: II [19].

8.4. Analysis of genetic mutations

Ret-protooncogene is expressed in cells growing from the neural crest, bronchiogenic arches and urogenital system. It is located on chromosome 10q11 and encodes a transmembrane receptor

of tyrosine kinase family. Mostly all patients with MEN2A, MEN2B and familiar form of MTC have a germinative RET mutation; almost halt of patients with sporadic form of MTC have a somatic RET mutation [18]. Also, some patients with sporadic form of MTC have somatic mutations like HRAS, KRAS and rarely NRAS [3, 5, 16]. The somatic RET mutation in the M918T codon is associated with an aggressive clinical course and poor prognosis. In a study of 160 patients with sporadic forms of MTC the prevalence varied with tumor size ranging from 11.3 percent in 53 patients with tumors <1 cm and 58.8 percent in 17 patients with tumors >3 cm. The North American Neuroendocrine Tumor Society, NCCN, and ATA have all published guidelines on the management of patients with MTC, including recommendations based on the specific RET mutations and for screening of family members when a familial proband is first identified [1, 4, 22].

The highest-risk category includes patients with MEN2B and RET mutation in codon M918T, the high-risk category - patients with RET mutation in codon C634 and A883F, and the moderate-risk category - patients with other mutations. AJCC level of evidence: II [19].

8.5. Sporadic or hereditary form of MTC

The prognosis and clinical course in patients with sporadic form of MTC is less predictable than in patients with hereditary forms. Molecular genetic testing should be performed in patients with familiar MEN2A syndrome. Desirably all mutations and detected RET mutations in codons M918T and A883F in particular, should be included in medical records [12]. Patients with

Table 2

Staging of TNM (8th ed., AJCC, 2018)

Primary tumor (T) *Note: in all categories tumors can be divided into solitary (s) and multifocal (m) – tumor with the largest size is selected for classification.*	
Tx	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1	Tumor ?2 cm in greatest dimension limited to the thyroid
T1a	Tumor ?1 cm in greatest dimension limited to the thyroid
T1b	Tumor >1 cm but ?2 cm in greatest dimension limited to the thyroid
T2	Tumor >2 cm but ?4 cm in greatest dimension limited to the thyroid
T3a	Tumor >4 cm in greatest dimension limited to the thyroid
T3b	Tumor of any size with gross extrathyroidal extension invading only strap muscles (sternohyoid, sternothyroid, thyrohyoid or omohyoid muscles)
	Moderately advanced disease
T4a	Tumor of any size with gross extrathyroidal extension into the nearby tissues of the neck, including subcutaneous soft tissue, larynx, trachea, esophagus, or recurrent laryngeal nerve
	Very advanced disease
T4b	Tumor of any size with extension toward the spine or into nearby large blood vessels, gross extrathyroidal extension invading the prevertebral fascia, or encasing the carotid artery or mediastinal vessels
Regional lymph nodes (N) *Regional lymph nodes are lateral neck and upper/anterior mediastinal lymph nodes*	
Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No evidence of locoregional lymph node metastasis
N0a	One or more cytologically or histologically confirmed benign lymph nodes
N0b	No radiologic or clinical evidence of locoregional lymph node metastasis
N1	Metastasis to regional nodes
N1a	Metastasis to level VI or VII (pretracheal, paratracheal, or prelaryngeal/Delphian, or upper mediastinal) lymph nodes.
N1b	Metastasis to unilateral, bilateral, or contralateral lateral neck lymph nodes levels I, II, III, IV, or V) or retropharyngeal lymph nodes
Distant metastases (M)	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
Residual tumor (R) *Classification of residual tumor to assess the impact of surgery on treatment outcomes*	
R0	No evidence of residual tumor
R1	Microscopic residual tumor
R2	Macroscopic residual tumor
Rx	Residual tumor cannot be assessed

Table 3
Stage definition of MTC according TNM-classification (8th ed., AJCC, 2018)

Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Stage III	T1	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N1a	M0
Stage IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T1	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4a	N1b	M0
Stage IVB	T4b	AnyN	M0
Stage IVC	AnyT	AnyN	M1

sporadic form of MTC in approximately 25 percent of cases had hereditary form and had to undergo genetic counseling and DNA analysis. AJCC level of evidence: II [19].

9. Risk assessment model

AJCC established guidelines that will be used to assess published statistics prediction models for the purpose of their further use in clinics. This is a crucial step towards precision medicine, although this paper has been published recently [19].

10. Parameters for collection and further evaluation

1. Age at diagnosis
2. Gender
3. Race
4. Histology
5. Size of primary tumor
6. Number of involved LN
7. Presence of extranodal extension
8. Size of involved LN
9. Size of metastatic focus in the involved LN
10. Completeness of resection
11. Preoperative calcitonin level
12. Preoperative CEA level
13. Genetic mutations, including specific codon information for mutations in RET protooncogene and method of measurement. Other mutations from RAS group (HRAS, KRAS, NRAS).
14. Sporadic or hereditary form of MTC.

11. Histologic grade

Histologic grade is not used for MTC [9, 12, 19].

12. Criteria for TNM, 8th edition

Detailed criteria for establishing category T (primary tumor), N (regional metastases to LN) and M (distant metastases) are presented in Table 2. The stage of disease is defined based on these data (for details see Table 3) [19].

Conclusions

In clinical practice the application of modern principles of medullary thyroid cancer classification and staging facilitates a choice of an adequate treatment method and assessment of a patient's prognosis. In addition, further improvement of the staging system by TNM-committee and cancer registers depends on the presence of detailed information on additional "parameters for collection and further evaluation" in medical documentation.

References

1. American Thyroid Association Guidelines Task F, Kloos RT, Eng C, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. Jun 2009;19(6):565-612.
2. Bhansali A, Walia R, Rana SS, et al. Ectopic Cushing's syndrome: experience from a tertiary care centre. The Indian journal of medical research. Jan 2009;129(1):33-41.
3. Boichard A, Croux L, Al Ghuzlan A, et al. Somatic RAS mutations occur in a large proportion of sporadic RET-negative medullary thyroid carcinomas and extend to a previously unidentified exon. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. Oct 2012;97(10):E2031-2035.
4. Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. Pancreas. Aug 2010;39(6):775-783.
5. Ciampi R, Mian C, Fugazzola L, et al. Evidence of a low prevalence of RAS mutations in a large medullary thyroid cancer series. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. Jan 2013;23(1):50-57.
6. Davies L, Morris LG, Haymart M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Disease State Clinical Review: The Increasing Incidence of Thyroid Cancer. Endocr Pract. Jun 2015;21(6):686-696.
7. Dralle H, Machens A. Surgical management of the lateral neck compartment for metastatic thyroid cancer. Current opinion in oncology. Jan 2013;25(1):20-26.
8. Elisei R, Pinchera A. Advances in the follow-up of differentiated or medullary thyroid cancer. Nature

ISSN 1029 - 4244 (Print)
ISSN2415-3303 (Online)

reviews. Endocrinology. Aug 2012;8(8):466-475.
9. Fetsych TG., Slipetskij RR. TNM-klasyfikacija, 7-me vydannja. - Lviv, 2014. - 169 p. Ukrainian (Фецич Т.Г., Сліпецький Р.Р. TNM-класифікація, 7-ме видання. - Л., 2014. - 169 с.)
10. Frank-Raue K, Machens A, Leidig-Bruckner G, et al. Prevalence and clinical spectrum of nonsecretory medullary thyroid carcinoma in a series of 839 patients with sporadic medullary thyroid carcinoma. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. Mar 2013;23(3):294-300.
11. Haddad RI. New developments in thyroid cancer. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. May 2013;11(5 Suppl):705-707.
12. Halay OO., Slipetskij RR. Klinichni recomendaciji NCCN v onkolohiji: puchlyny holovy ta schyji, schytopodibnoji zalozy i schkiry. - Lviv, 2016. - 504 p. Ukrainian (Галай О.О., Сліпецький Р.Р. Клінічні рекомендації NCCN в онкології: пухлини голови та шиї, щитоподібної залози і шкіри.- Л., 2016 - 504 с.)
13. Halay OO., Slipetskij RR. Zlojakisni puchlyny holovy ta schyji (TNM-atlas). - Lviv, 2014. - 127 p. Ukrainian (Галай О.О., Сліпецький Р.Р. Злоякісні пухлини голови та шиї (TNM-атлас). - Л., 2014. - 127 с.)
14. Kazaure HS, Roman SA, Sosa JA. Medullary thyroid microcarcinoma: a population-level analysis of 310 patients. Cancer. Feb 1 2012;118(3):620-627.
15. Machens A, Dralle H. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. Jun 2010;95(6):2655-2663.
16. Moura MM, Cavaco BM, Pinto AE, Leite V. High prevalence of RAS mutations in RET-negative sporadic medullary thyroid carcinomas. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. May 2011;96(5):E863-868.
17. Quan GM, Pointillart V, Palussiere J, Bonichon F. Multidisciplinary treatment and survival of patients with vertebral metastases from thyroid carcinoma. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. Feb 2012;22(2):125-130.
18. Raue F, Frank-Raue K. Genotype-phenotype correlation in multiple endocrine neoplasia type 2. Clinics (Sao Paulo). 2012;67 Suppl 1:69-75.
19. Rosen JE, Lloyd RV, Brierley JD, Grogan RH, Haddad R. et al. Thyroid - Medullary. In: AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed. 2017, Corr. 3rd printing 2018 edition. Eds.: Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR. Brookland RK., Springer, 2018, 899-910.
20. Toledo SP, Lourenco DM, Jr., Santos MA, Tavares MR, Toledo RA, Correia-Deur JE. Hypercalcitoninemia is not pathognomonic of medullary thyroid carcinoma. Clinics (Sao Paulo). 2009;64(7):699-706.
21. Trimboli P, Cremonini N, Ceriani L, et al. Calcitonin measurement in aspiration needle washout fluids has higher sensitivity than cytology in detecting medullary thyroid cancer: a retrospective multicentre study. Clin Endocrinol (Oxf). Jan 2014;80(1):135-140.
22. Tuttle RM, Ball DW, Byrd D, et al. Medullary carcinoma. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. May 2010;8(5):512-530.
23. Wells SA, Jr., Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid: official journal of the American Thyroid Association. Jun 2015;25(6):567-610.
24. Wexler JA. Approach to the thyroid cancer patient with bone metastases. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. Aug 2011;96(8):2296-2307.

ISSN 1029 - 4244 (Print)
ISSN2415-3303 (Online)

Львівський медичний часопис 2021. Т. 27. № 1-2
Acta Medica Leopoliensia 2021;27(1-2)

© 2021 by the author(s). This work is licensed under **Creative Commons Attribution 4.0 International License** *https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/*

DOI: https://doi.org/10.25040/aml2021.1-2.117
УДК: 616-091:378.2:17.021.2(092)

ПАТОЛОҐ. ВЧЕНИЙ. ЛЮДИНА (ДО 95 РОКІВ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ ЗЕРБІНО ДМИТРА ДЕОНИСОВИЧА)

Кузик Ю.І. ORCID: 0000-0002-5235-5861
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна
Кафедра патологічної анатомії та судової медицини

PATHOLOGIST. SCIENTIST. PERSONALITY (TO THE 95th BIRTHDAY OF DMYTRO D. ZERBINO)

Yu.I. Kuzyk *ORCID: 0000-0002-5235-5861*
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine
Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine

Ключові слова: *Зербіно Дмитро Деонисович, патолоґ, видатний вчений, патологічна анатомія, ювілей*
Для цитування: *Кузик Ю.І. Патолоґ. Вчений. Людина (до 95 років з дня народження Зербіно Дмитра Деонисовича). Львівський медичний часопис. 2021. Т. 27. № 1-2. С. 117-119. DOI: https://doi.org/10.25040/aml2021.1-2.117*
Для кореспонденції: *Кузик Юлія Іванівна - доктор медичний наук, професор кафедри патологічної анатомії та судової медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, e-mail: juliakuzyk21@gmail.com*
Стаття надійшла: 8.02.2021 ***Прийнята до друку:*** 4.03.2021

Keywords: *Zerbino Dmitry Deonisovich, pathologist, outstanding scientist, pathological anatomy, anniversary*
For citation: *Kuzyk YuI. Pathologist. Scientist. Personality (to the 95th birthday of Dmytro D. Zerbino). Acta Medica Leopoliensia. 2021;27(1-2):117-119. DOI: https://doi.org/10.25040/aml2021.1-2.117*
For correspondence: *Kuzyk Yuliya Ivanivna - Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine of Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, e-mail: juliakuzyk21@gmail.com*
Received: February 8, 2021 ***Accepted:*** March 4, 2021



10 березня 2021року святкує 95-річний ювілей видатний клінічний патолоґ Дмитро Деонисович Зербіно. Із його ім'ям нерозривно пов'язане становлення і розвиток патологічної анатомії в Україні.

У 1950 році Д.Д. Зербіно закінчив Чернівецький медичний інститут і працював старшим лаборантом кафедри топоґрафічної анатомії та оперативної хірургії (з клінікою, де він працював хірурґом - 1950-1953 рр.), пізніше асистентом цієї ж кафедри (1953-1956 рр.). У 1956 році, після захисту кандидатської дисертації, перейшов на кафедру патологічної анатомії, де і пройшов шлях асистента, доцента, професора кафедри.

У 1966 році Д.Д. Зербіно був обраний завідувачем кафедри патологічної анатомії Львівського медичного інституту, одного із старіших в Україні. Дмитро Деонисович продовжував активно розвивати традиції кафедри патологічної анатомії, започаткованої його попередниками. Від 1896 року кафедру очолювали відомі патолоґи Європи - професори А. Обжут (1896-1910), Д. Дмоховський (1910-1919), В. Новицький (1920-1952). Після Другої Світової війни, з 1945 року - М.В. Войно-

ISSN 1029 - 4244 (Print)
ISSN2415-3303 (Online)

Ясенецький (1945-1952), а потім Є.І. Пальчевський (1952-1966).

Дмитро Деонисович вивів наукові дослідження кафедри на новий науково-методичний рівень. Під його керівництвом було сформовано чотири основних наукові напрямки: дослідження патології лімфатичної системи і ультраструктури лімфо- і гемомікроциркуляторних шляхів; друга проблема - васкуліти і ангіопатії; третя - вивчення патології аорти; четверта - проблема екологічної патології людини.

Дмитро Деонисович є творцем нового розділу патологічної анатомії - патоморфології лімфатичної системи. Він визначив значення лімфатичної системи в ряді загально-патологічних явищ (набряки, дистрофії, склероз); вперше обґрунтував теорію лімфатичної недостатності на підставі патоморфологічних змін, детально вивчив патологічну анатомію слоновості (хронічної лімфедеми), дав визначення резорбтивної, бар'єрно-елімітивної і транспортно-елімітивної функції лімфатичної системи. Принципово нові уявлення подав Д.Д. Зербіно щодо шляхів і механізмів лімфогенного і гематогенного метастазування раку, а також про наслідки блокади лімфатичних шляхів пухлинними клітинами. Д.Д.Зербіно відкрив нові феномени і явища в патології лімфатичної системи: старечі зміни і варикоз судин, лімфо-венозні шунти, феномен резорбції лімфокапілярами пошкоджених ультраструктурних елементів кісток. Вперше детально описані процеси регенерації лімфатичних капілярів і карцинозу лімфатичних судин. Конкретне завершення циклу цих досліджень - його монографія - "Общая патология лимфатической системы" (Київ: Здоров'я, 1974), а також розділи з цієї теми у підручниках для вищої школи.

Другий напрям досліджень Д.Д. Зербіно був присвячений патології гемомікроциркуляції - дослідженню синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ) крові. Було розроблено спеціальну методику діагностики цього синдрому. Результат пошуків - монографія "Патологическая анатомия синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови" (Москва, 1983, у співавторстві з Л. Л. Лукасевич).

Третій напрям наукової творчості Д.Д. Зербіно присвячено мало розробленій проблемі - патології судин неатеросклеротичного генезу - васкулітів і ангіопатій. У фіналі він висунув концепцію про етіологічну роль ксенобіотиків (чужорідних хімічних речовин) у розвитку уражень судин. Підставою для неї стали нові важливі факти, розкриті Д.Д. Зербіно: роль професії і професійного маршруту в розвитку системного артеріїту, облітеруючого ендартеріїту, неспецифічного аорто-артеріїту. Підсумком цих досліджень стала монографія "Васкулиты и ангиопатии" (Київ, Здоров'я, 1977), а також збірка матеріалів Всесоюзного симпозіуму "Васкулиты, ангиопатии, ангиодисплазии" (Львів, 1983).

Четвертий напрям - екологічна патологія людини. Вивчаючи ураження судин неясного генезу, Д.Д. Зербіно та його учням вдалося вперше встановити етіологію низки васкулітів, в генезі яких мають значення, а часом відіграють вирішальну роль, ксенобіотики (і особливо - важкі метали). Численні дослідження цієї проблеми узагальнено у циклі статей. Але головними є 43 статті, опубліковані в журналі "Мистецтво лікування" за 5 років (2010-2014), а також монографії - "Чернівецька хімічна хвороба: нове екологічне захворювання?" (1998; у співавторстві із Сердюком А.М.), "Антропогенные экологические катастрофы" (1991), "Экологические катастрофы: вина человека?" (2005; у співавторстві із А.М. Сердюком).

Надалі практично всі його праці не обмежувалися вирішенням конкретних, прикладних задач патології і патологічної анатомії. В тій чи іншій мірі вони відображали його постійний потяг до вирішення фундаментальних проблем патології, до перегляду усталених уявлень. Аналізуючи категорії медичного мислення, Дмитро Деонисович тим самим йшов на інше поле пізнання - філософське, де ним були підняті величезні пласти методологічних проблем патології як гілки медичного знання та біології в цілому.

Дмитро Деонисович є одним з небагатьох

порушників спокою в медико-біологічній науці, що є життєво необхідними для її розвитку, оскільки саме існування науки неможливо без переосмислення і перегляду теоретичних основ, постулатів, категорій. Порушники спокою як би відходять від конформізму буденності, роблять це сміливо, не боячись звинувачень у парадоксальності, висувають оригінальні гіпотези, створюють нові теорії і породжують нові проблеми. Д.Д. Зербіно є непримиренним ворогом догматичного мислення в медичній науці, він є ініціатором численних дискусій, які стали справжньою школою майстерності для його учнів і послідовників.

Пропагований Дмитром Деонисовичем принцип спільної діяльності патолоґоанатомів і клініцистів є одним з факторів, що дозволив не тільки зберегти морально-етичні основи вітчизняної медицини, але і розвивати гуманістичні ідеї видатних вчених медиків минулого (М.І. Пирогова, М.Я. Мудрова, І.П. Павлова і багатьох інших). Дмитро Деонисович впроваджував і надалі активно пропагує клініко-анатомічні конференції, як основу співпраці лікарів-клініцистів та патолоґоанатомів. На його думку, робота патолоґоанатома повинна сприяти підвищенню кваліфікації лікарів усіх спеціальностей, служити насамперед інтересам хворих людей. Аутопсія, це лише початок дослідження, введення до дійсного наукового вивчення даного захворювання. Завдяки ініціативі Дмитра Деонисовича клініко-анатомічні конференції стали обов'язковою формою роботи лікувальних установ Львова та області.

Д.Д. Зербіно у своїх численних наукових статтях та виступах наголошує, що патолоґо-анатомічний розтин - це не тільки суто морфолоґічне дослідження, а й неодмінно клінічне, що лікар-патолоґоанатом повинен стати клінічним науковцем, клінічним патолоґом, одним з методів роботи якого є розтин трупа. Дмитро Деонисович підкреслює, що клініко-анатомічні конференції сприяють зростанню ролі прозектур і зародженню тенденції перетворення їх на центри теоретичної медичної думки лікарень, патолоґоанатомічні інститути. Клініко-анатомічні конференції - це якісно новий, синтетичний вид роботи лікарняного колективу, що породжує принципово нові установки і для клініциста, і для патолоґоанатома.

Дмитру Деонисовичу вдається успішно поєднувати орґанізаторську діяльність з фундаментальними науковими дослідженнями в галузі загальної патолоґії і патолоґічної анатомії. Він об'єднав навколо себе цілу плеяду патолоґів та клініцистів, створивши відому в Україні та за її межами, наукову школу. На відміну від загальноприйнятих уявлень наукова школа Д.Д. Зербіно не обмежена групою учнів, зайнятих вивченням окремих наукових проблем, а відображає вплив Вчителя на розвиток патолоґічної анатомії в Україні. Формально його учнями вважаються 20 докторів і 59 кандидатів наук, більше 500 лікарів, які пройшли спеціалізацію на кафедрі і в прозектурі. Насправді дуже багато вчених і лікарі, які не працювали "під одним дахом" з Дмитро Деонисовичем, вважали і продовжують вважати себе його учнями.

Дмитро Деонисович - це чудовий педаґоґ, основою його педаґоґічної майстерності є щоденна праця в науці і практичній медицині, його глибокі теоретичні пізнання, великий особистий досвід і здібності психолоґа, вихователя, оратора. На його думку, патолоґічна анатомія - одна з найважливіших дисциплін медичної освіти і її викладання має ґрунтуватися на розкритті саме біолоґічної сутності загальнопатолоґічних процесів.

Свої дослідження Д.Д.Зербіно присвячує не лише суто професійним проблемам. Як особистість різнобічна Дмитро Деонисович розглядає і багато інших явищ. Зокрема, роль науки в житті суспільства, феномен наукової школи і роль лідера в її створенні. Цьому присвячені дві його моноґрафії - "Научная школа как феномен" (1994) і "Наукова школа: лідер і учні" (2001). У них розглядаються проблеми вченого і наукової школи; ролі лідера в становленні наукової школи (складових наукової творчості); зв'язок науки і влади; "народження і смерті" такої школи.

Й сьогодні Дмитро Деонисович - "за верстатом науки", з чим і вітають його учні, послідовники, співробітники.