



RS Global

INTERNATIONAL

Scientific and Practical CONFERENCE

.....

International Trends in Science and Technology

**Proceedings of the
XVI International Scientific and
Practical Conference**

**International Trends in
Science and Technology**

**Vol.2, August 31, 2019,
Warsaw, Poland**

Copies may be made only from legally acquired originals.
A single copy of one article per issue may be downloaded for personal use (non-commercial research or private study). Downloading or printing multiple copies is not permitted. Electronic Storage or Usage Permission of the Publisher is required to store or use electronically any material contained in this work, including any chapter or part of a chapter. Permission of the Publisher is required for all other derivative works, including compilations and translations. Except as outlined above, no part of this work may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means without prior written permission of the Publisher.

ISBN 978-83-954081-9-9

© RS Global Sp. z O.O.;
© The Authors

**RS Global Sp. z O.O.
Warsaw, Poland
2019**

Founder:
RS Global Sp.z O.O.,

Research and Scientific
Group
Warsaw, Poland

**Publisher Office's
address:**

Dolna 17, lok. A_02
Warsaw, Poland,
00-773

E-mail:
rsglobal.poland@gmail.com

The authors are fully responsible for the facts mentioned in the articles. The opinions of the authors may not always coincide with the editorial boards point of view and impose no obligations on it.

CONTENTS

MEDICINE

<i>Kalynychenko T. O., Anoshyna M. Yu., Balan V. V.</i> INVESTIGATION OF THE ACTIVE CHLOROPHYLL EXTRACT EFFECT ON THE SAFETY OF THE HUMAN UMBILICAL CORD BLOOD HEMATOPOIETIC PROGENITOR CELLS.....	3
<i>Kostyantyn Talalayev</i> STATE POLICY IN TERMS OF SOCIAL AND CHRONIC DISEASES PREVENTION IN UKRAINE.....	8
<i>V. Medved, T. Savka, K. Duda, S. Koval, L. Maznichenko</i> ASPIRIN PROPHYLAXIS IN OBSTETRICS.....	11
<i>Mikulets L. V., Honcharuk L. M., Andrushchak L. A.</i> ASSESSMENT OF THE QUALITY OF LIFE OF MEDICAL STUDENTS.....	16
<i>Rustemova Shakhnazym Kommunaevna, Omarova Khadisha Sabirovna</i> CLINICAL CASE. GULLO'S SYNDROME.....	20
<i>Stepanova Halyna Mykolaivna, Shaposhnikova Valentyna Mykolaivna, Shaposhnikov Yuriy Vadymovich</i> CURRENT APPROACHES TO PRIMARY CARE DELIVERY IN UKRAINE: A REVIEW OF THE REGULATORY FRAMEWORK.....	23
<i>Альмуханова А. Б., Бапаева М. К., Пивцова А. М., Зеленская Е. А.</i> ОСОБЕННОСТИ КОРОНАРНОГО РУСЛА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА.....	28
<i>Гема-Багина Н. М., Петров В. О., Багин М. М.</i> ІМУНОРЕГУЛЯТОРНІ МЕХАНІЗМИ КОРОВОЇ ІНФЕКЦІЇ.....	32
<i>Меладзе І. Н.</i> РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНОЇ АПРОБАЦІЇ ЗАХОДІВ ПРОФІЛАКТИКИ ЗАХВОРИВАНЬ ПАРОДОНТА У ХВОРИХ З АЛІМЕНТАРНО-КОНСТИТУЦІЙНИМ ОЖИРІННЯМ.....	35
<i>Пащенко Сергій Миколайович, Кебало Дмитро Іванович, Мірошникова Наталка Петрівна, Юрченко Клавдія Нестерівна, Званцева Еля Дмитрівна</i> ВИКОРИСТАННЯ ГАЛЕКТИНУ-3 В ДІАГНОСТИЦІ ВУЗЛОВИХ ФОРМ ЗАХВОРИВАНЬ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ.....	41

INVESTIGATION OF THE ACTIVE CHLOROPHYLL EXTRACT EFFECT ON THE SAFETY OF THE HUMAN UMBILICAL CORD BLOOD HEMATOPOIETIC PROGENITOR CELLS

PhD in Medical Science, **Kalynychenko T. O.**, Ukraine, Kyiv, State Institution "Institute of Hematology and Transfusiology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine";
PhD in Biological Science, **Anoshyna M. Yu.**, Ukraine, Kyiv, State Institution "Institute of Hematology and Transfusiology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine";
Balan V. V., Ukraine, Kyiv, State Institution "National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"

Abstract. Photodynamic therapy (PDT) is a promising direction in medical technologies area. The study of the individual links of these complex effects does not lose its relevance. In particular, an important object is the study of direct and indirect reactions of human body cells to various photosensitizers that are used as PDT agents. For the first time, we have investigated the effect of the various concentrations of a second-generation chlorin line photosensitizer (an active chlorophyll extract - dimethylglucamine salt of chlorin e6) on the activity of the hematopoietic progenitor cells in the human cord blood nuclear cell concentrate, which is widely used as a hematopoietic tissue. When using low therapeutic concentrations of the indicated agent, a statistically significant increase in the activity of both granulocyte-macrophage and erythroid hematopoietic progenitor cells has been established. The opposite effect, expressed by the suppression of proliferative function, which was accompanied by the activation of prooxidant processes, has been observed in the case of an concentration increasing into ten-fold and twenty-fold. It was found that the action of the agent is accompanied by increased formation of end lipid peroxidation products like Schiff bases.

Keywords: photosensitizer, photodynamic therapy, umbilical cord blood, hematopoietic progenitor cells, lipid peroxidation.

Introduction. The prospect of a significant expansion of the application range for the method of photodynamic therapy (PDT) motivates to study of the effect of the photosensitizing agents (photoactive substances (PaS) on the cells with the different histological organization. Their specific affinity for the pathologically altered cells or microorganisms has been demonstrated by many authors. Therefore, photosensitizers are used for fluorescence diagnostics, as well as for the removal of certain types of the tumors [1, 2]. Also today, there is a progressive formation of the direction of anti-infectious PDT, which is due to the discovery of an inactivating effect on the microorganisms with the various structures (bacteria, fungi, and viruses) [3-7]. There is an assumption that antimicrobial photodynamic inactivation is also effective for cases of the drug resistance [8]. But so far no studies of the effects of these substances on the nuclear cells (NC) in the composition of the hematopoietic tissue have been conducted.

Materials and methods. The harvesting method in a "closed" system using plastic blood bags with a stabilizing solution CPDA-1 was applied to obtain the umbilical cord blood (UCB). The UCB units were seized after obtaining informed consent during physiological delivery.

The UCB NC concentrate was obtained by fractionation. A second-generation chlorine photosensitizer (an active chlorophyll extract - dimethylglucamine salt of chlorin e6, Photoditazin®, Veta-Grand, RU) was used as the PhaS. This substance was used in four concentrations (N (single concentration) - therapeutic, 2N (two-fold), 10N (ten-fold), 20N (twenty-fold)) on the dextran-40 solution ("Reopoliglyukin", Yuria-Pharm, UA). The working solution was prepared on an isotonic sodium chloride solution according to the instructions for use. The studies were carried out after 3 hours of exposure in the dark at a temperature of $(21.5 \pm 1.5)^\circ\text{C}$.

Hematopoietic precursor cells (HPCs) studies have been performed in the short-term tissue culture *in vitro* (into an incubator at 37°C with 5 % CO_2 and over 85% humidity). Briefly: semi-liquid 0.33% Difco Bacto-agar with standard culture conditions (Gibco, Fisher Sci, USA) was used to study colony /

cluster formation of the granulocyte-macrophage progenitor cells (cluster-/CFU-GM). The proliferation function of the erythropoiesis progenitor cells (BFU-/CFU-E) was studied in 1.2% methylcellulose with 1 U/ml recombinant human erythropoietin and other standard additives. BUO-E was considered as large (more than 16 clusters) plus small (3-8 clusters, which may contain 200-500 hemoglobinized erythroid cells). CFU-E was counted as aggregates containing 100-200 erythrocytes.

The seeding density in sterile Petri dishes (d-35 mm) was $1 \cdot 10^5$ cells/ml. The number of colonies and clusters was calculated after 12-14 days of incubation using an inverted phase contrast microscope.

The lipid peroxidation (LPO) indicators were studied using the spectrophotometric method (I. A. Volchegorsky et al.) in our modification [9]. The method is characterized by differentiated determination of acyl peroxidation in the structure of the phospholipids (extracted to the isopropanol phase) and the unesterified intermediates of the neutralized lipids under fatty acid peroxidation (extracted to the heptane phase) according to the concentration of dienic conjugates (DC), trienic conjugates (TC), oxodienic conjugates (ODC) and final products by type Schiff basics (ShB) and substrates of the lipid peroxidation (the content of isolated double bonds (IDB)). The LPO indicators are calculated in re-count of the NC content in 1 ml of suspension (accordingly, units on $1 \cdot 10^6$ NCs).

Statistical processing and data analysis were performed using Excel XP (Microsoft, USA) and STATISTICA 10 (StatSoft, USA).

The study results. In the case of the first two concentrations of PhaS (N and 2N), the activity of HPCs (both granulocyte-macrophage and erythroid) increases statistically significantly (Fig. 1).

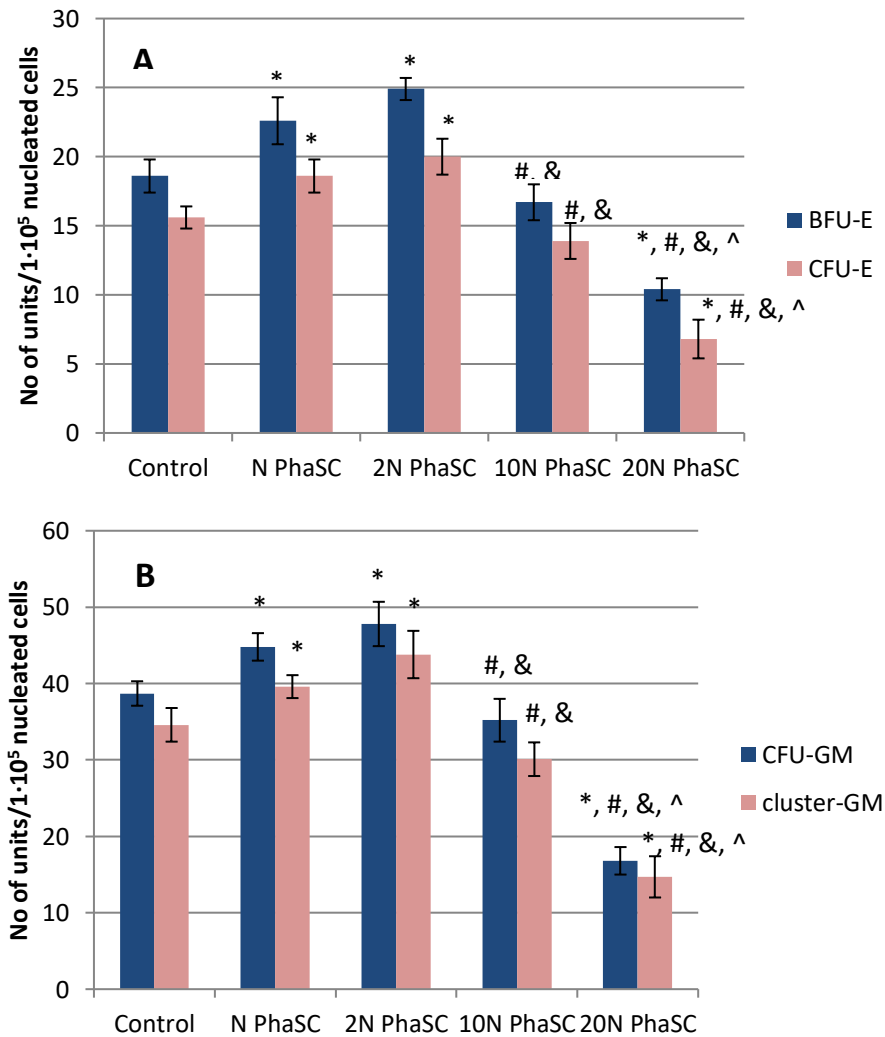


Fig. 1. The effect of the photoactive substance on the HPCs activity (A - erythroid, B - granulocyte-macrophage) in samples of the UCB NC concentrate (PhaS concentration (PhaSC)).

Notes: * - $p < 0.05$ - the results differ from those obtained with the PhaS applying and in the control group; # - $p < 0.05$ - the results differ from those obtained in the group with the PhaS applying at a concentration of N; & - $p < 0.05$ - the results differ from those obtained in the group under the PhaS influence at a concentration of 2N ;! - $p < 0.05$ - the results differ in groups with PhaS using at the 10N and 20N concentrations.

The studied parameters were significantly increased in the case of the PhaS grown concentration from N to 2N. The further concentration increasing to tenfold and twentyfold was accompanied by significant inhibition of the proliferative function.

The addition of all concentrations PhaS (N, 2N, 10N, and 20N) were caused a statistically significant increase in all lipid peroxidation indices (Fig. 2).

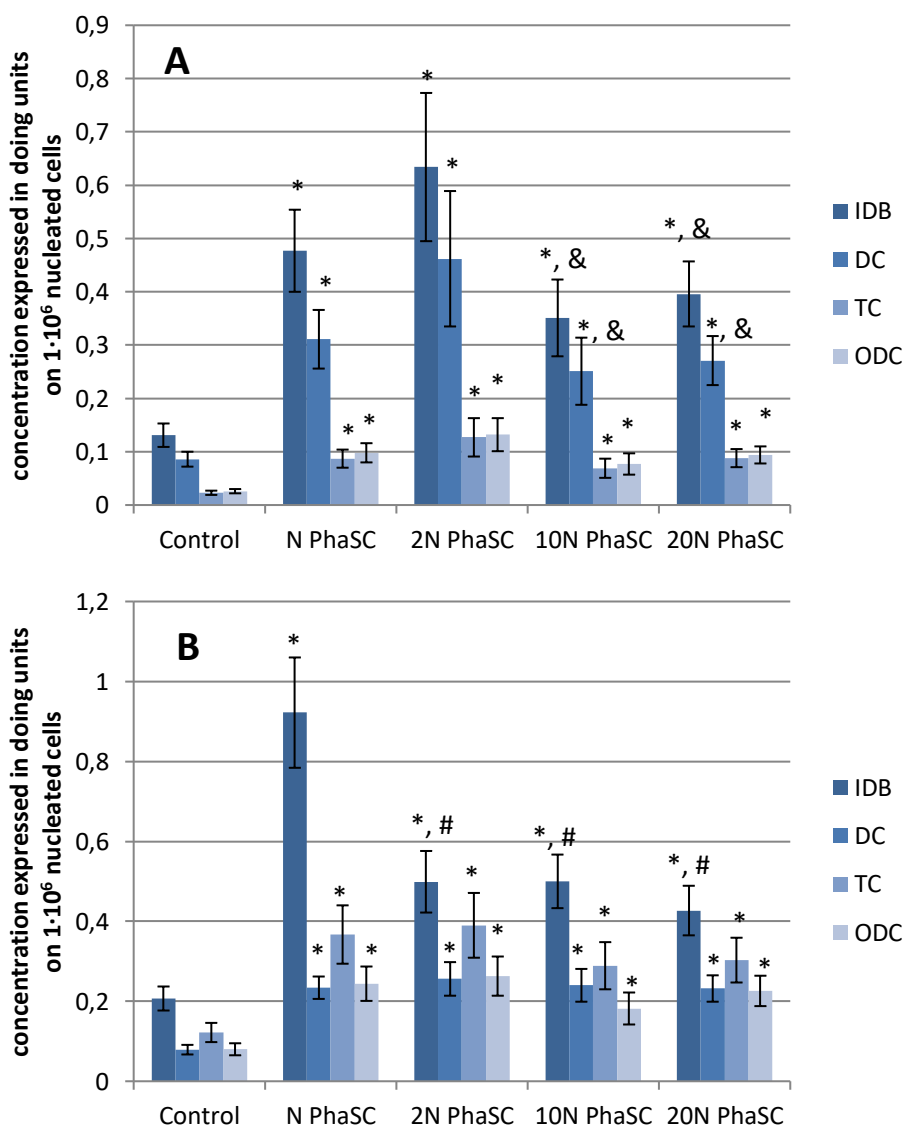


Fig. 2. The effect of various PhaS concentrations on the LPO indicators (A - neutral lipids, B - phospholipids) in the UCB NC concentrate.

Notes: * - $p < 0.05$ - the results differ from those obtained with the PhaS applying and in the control group; # - $p < 0.05$ - the results differ from those obtained in the group with the PhaS applying at a concentration of N; & - $p < 0.05$ - the results differ from those obtained in the group under the PhaS influence at a concentration of 2N.

The neutral lipid peroxidation indices were increased 2.7 - 17.7 times depending on the applied of the PhaS concentration and the LPO product. The most significant increasing was observed when using a double concentration of the PhaSE (2N), namely: IDB - 4.8 times, DC, TC and ODC -

respectively 5.4; 5.5 and 5.1 times, ShB - 3.3 times. The use of the tenfold concentration reduced the level of peroxidation products with the exception of ShB (Fig. 3). At the same time, the ShB content increased by 6.3 times, and in the group with 20N PhaS concentration - by 17.7 times.

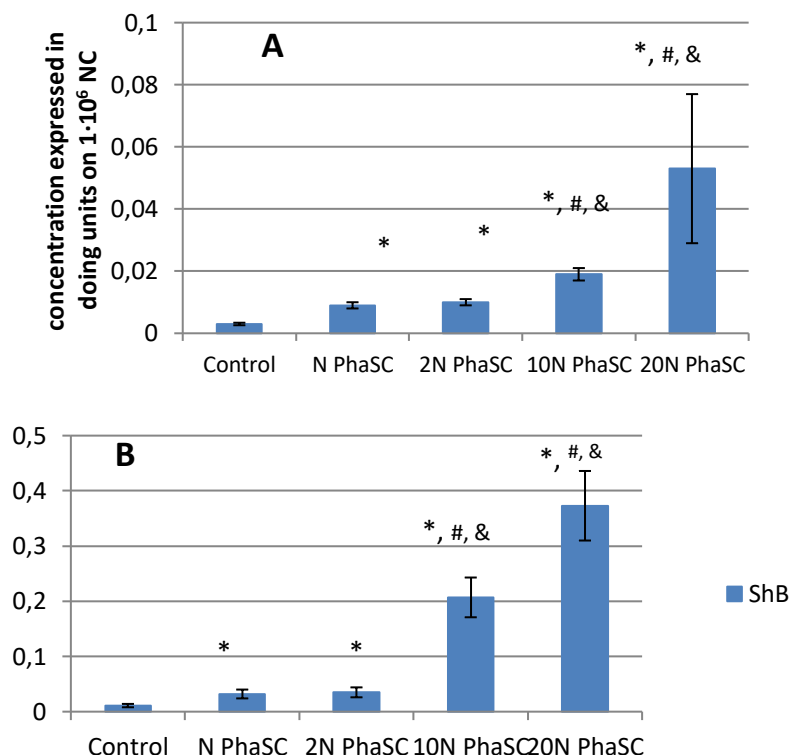


Fig. 3. The effect of various PhaS concentrations on the ShB content as final products of the LPO (A - neutral lipids, B - phospholipids) in the UCB NC concentrate.

Notes: * - $p < 0.05$ - the results differ from those obtained with the PhaS applying and in the control group; # - $p < 0.05$ - the results differ from those obtained in the group with the PhaS applying at a concentration of N; & - $p < 0.05$ - the results differ from those obtained in the group under the PhaS influence at a concentration of 2N.

The significant increase in the concentration of the end LPO products was also observed with the phospholipid peroxidation. Thus, the ShB contents were jumped by 18.8 and 33.9 times, respectively, with 10N and 20N concentrations of the PhaS. Other LPO indicators were increased from 2.1 to 4.5 times, respectively.

That is, the addition of a photosensitizer to UCB NC concentrate leads to the increase in the activity of LPO processes. The enhanced formation of final molecular products is manifested in an increase in their peroxidation index (ShB / IDB). So, in the phase of neutral lipids for samples with tenfold and twentyfold PhaS concentrations, this index was statistically significantly increased to 0.066 ± 0.009 and 0.148 ± 0.070 against 0.022 ± 0.002 ($p < 0.001$), and the degree of peroxidation (DC / ShB) was reduced to 13.180 ± 2.209 and 9.212 ± 1.168 , respectively, compared with the control - 34.517 ± 3.280). In the phospholipid phase, the ShB / IDB index was 0.397 ± 0.043 and 0.860 ± 0.095 , respectively, versus the control group (0.049 ± 0.006), with the decrease peroxidation degree (DC / ShB) from the control date (10.031 ± 0.920) to date for study groups (1.940 ± 0.819 and 1.242 ± 0.634).

Thus, the results of research regarding the use of high concentrations of the studied photosensitizing agent - an extract of active chlorophyll (dimethylglucamine salt of chlorin e6 (Photoditazin®)) indicate: increased LPO processes and impaired utilization of the primary products. The latter are less resistant to oxidation than the secondary LPO products.

It is known that the complex interaction of the direct and indirect reactions to the various effects leads to the cytotoxic effects in the PDT. Therefore, the study of the individual links of this process is considered an important task [3]. The gradual increase in biochemical and functional changes for UCB NC concentrat cellular system, that containing hematopoietic cells, have been

showed on the first stage study of the concentration increase effect of the second-generation chlorin series photosensitizer, dimethyl glucamine salt of chlorin e6. This is important, given that the intensity of the cytotoxic effect of the PDT depends both on the light irradiation dose and on the PhaS dose. The study of the intensive irradiation effect on the UCB NC concentrate using the PhaS, when the activation of chlorophyll derivatives with energy transfer to cellular oxygen occurs, is planned as the next stage of our research.

The prospects of such studies are due to the fact that the use in medical practice of products made from biological substances, including human UCB, requires the use of special measures to prevent the transmission of the infectious agents. Their activation using techniques based on the photodynamic reactions of singlet oxygen evolution is now an effective alternative to the blood components quarantining [10, 11]. It can also serve as an additional opportunity to decontamination for the family-oriented hematopoietic tissue units.

Conclusions. The therapeutic concentration of the active chlorophyll extract (dimethyl glucamine salt of chlorin e6) did not have negatively affect the GM- and erythroid HPCs activities. The concentration increasing up to tenfold and twentyfold was accompanied by inhibition of the proliferative function of all investigated HPCs. The addition of this photosensitizer to the UCB NC suspension caused activation of the prooxidant processes with the intensified formation of the final LPO products.

REFERENCES

1. Purtshtvanidze, V.A. (2016). Photodynamic therapy of skin cancer inner corner of eye and lower eyelids. *Journal of New Medical Technologies*, eEdition (3). (in Russian) [https:// cyberleninka.ru/article/](https://cyberleninka.ru/article/) DOI: 10.12737/20883
2. Sukhova, T.E. (2016). Comparative assessment of the efficacy of photodynamic therapy of basal cell skin cancer with the intralesional administration of radachlorin and fotoditazin. *Almanac of Clinical Medicine*, 44(1),78-87. (in Russian) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-1-78-87>
3. Ulaschik, V.S. (2013). Photodynamic therapy as a technology of the 21st century. *Russian J of the Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation*, 1, 36-43. (in Russian) <https://cyberleninka.ru/article/n/fotodinamicheskaya-terapiya-tehnologiya-xxi-veka>
4. Calvino-Fernández, M., García-Fresnadillo, D., Benito-Martínez, S., McNicholl, A.G., Calvet, X., Gisbert, J.P., Parra-Cid, T. (2013 Oct). Helicobacter pylori inactivation and virulence gene damage using a supported sensitiser for photodynamic therapy. *Eur J Med Chem*, 68, 284-90. doi: 10.1016/j.ejmech.2013.07.023.
5. Kikuchi, T., Mogi, M., Okabe, I., Okada, K., Goto, H., Sasaki, Y., & Mitani A. (2015 Oct 13). Adjunctive application of antimicrobial photodynamic therapy in nonsurgical periodontal treatment: a review of literature. *Int J Mol Sci*, 16(10), 24111-26. doi: 10.3390/ijms161024111.
6. Brill, G.E., Skvorczov, V.V., Manaenkova, E.V. (2016). Photosensitizer photoditazine as an agent for inhibition of tuberculosis mycobacterium. *Bulletin of Medical Internet Conferences (ISSN 2224-6150)*, 6(2), 311-2. (in Russian) <http://medconfer.com/files/archive/Bulletin-of-MIC-2016-02.pdf>
7. Zverev, V.V., Makarov, O.V., Khashukoeva, A.Z., Svitich, O.A., Dobrokhotova, Y.E., Markova, E.A., & Gankovskaya, L.V. (2016 Jul). In vitro studies of the antiherpetic effect of photodynamic therapy. *Lasers Med Sci*, 31(5), 849-55. doi: 10.1007/s10103-016-1912-0.
8. Omarova, E.O., Nazarov, P.A., Firsov, A.M., Strakhovskaya, M.G., Arkhipova, A.Y., Moisenovich, M.M., & Antonenko, Yu.N. (2015 Nov 4). Carboranyl-Chlorin e₆ as a Potent Antimicrobial Photosensitizer. *PLoS One*, 10(11), e0141990. doi: 10.1371/journal.pone.0141990.
9. Anoshina, M.Yu., Kalynyuchenko, T.O., Glukhen'ka, G.T. (2011). The estimation of lipid's peroxide oxidation in cryopreserved patterns of umbilical cord blood. *Ukr J of Hematology and Transfusiology*, 3, 12-5. (in Ukrainian)
10. National Guidelines for Institution Transfusiology for Institutions, Units, and Laboratories of Blood Service. (2015). Kharkiv: Zoloti storinky; 336 p. (in Ukrainian)
11. Tanaguzova, B.M., Loseva, I.V., Dzhanguzina, D.M., Boldash, S.K. (2016). Inactivation of viruses in drugs with biological content. *Science Almanac*, 11-2(25), 403-7. (in Russian)

STATE POLICY IN TERMS OF SOCIAL AND CHRONIC DISEASES PREVENTION IN UKRAINE

Kostyantyn Talalayev

Ukraine, Odesa, Odesa National Medical University

Abstract. *Theoretical and methodological aspects of the state policy of Ukraine reforming in the field of health care in relation to prevention of social and chronic diseases are studied; the level of state policy implementation in the field of combating social and chronic diseases is analyzed; organizational mechanisms for reforming and implementing public health policy on prevention of social and chronic diseases are considered; the main ways of improving public policy are determined taking into account the leading international experience.*

Keywords: *state policy, health care, chronic diseases, social diseases, international experience.*

Introduction. Implementation of state health policy should be done on the basis, in the framework and in the manner provided by the Constitution and laws of Ukraine [1]. Studying the implementation of public policy in Ukraine in the field of health care is an important area of scientific research, which is caused by priority of human rights for the state, democratization of society, processes of European integration and globalization and reform of social and political spheres. The worsening of the situation relating to patients with social and chronic diseases, complications of their socialization processes require improvement of the state policy in the field of health care.

The peculiarity of shaping process and public health policy in Ukraine implementing is that both governmental and civil society institutions need to take into account the peculiarities of national health care traditions that have evolved historically, the current needs of patients and society, and countries taking into account the European course of Ukraine.

It updates the proposed study and the fact that current public health policy in Ukraine requires substantial scientific justification. A systematic study of international health policy implementation experience contributes to solving this problem. The significance of the problem makes it possible to summarize the experience, to deepen theoretical ideas, to give practical recommendations for improving the national model of public policy and the mechanism of its implementation.

Existing state-building processes indicate that there are no legislative acts in Ukraine that fully regulate care for patients with social and chronic diseases. At the same time, some of provisions and wording in existing instruments are not in line with accepted international practices.

The major controversy that the research the problem is related to requires of new approaches to implementation of public health policies to prevent social and chronic diseases, but scientifically sound concepts and approaches to address these challenges are insufficient.

Purpose of the study: to theoretically substantiate the need to improve the processes of prevention and response in terms of social and chronic diseases in the context of the European choice of Ukraine.

Research materials: theoretical and methodological foundations of public health policy implementation in Ukraine in comparison with foreign experience in implementing state policies for prevention of social and chronic diseases are investigated.

The structure and functions of public administration in health care in Ukraine and in other countries have been analyzed using the structural and functional method. The basic methods of research are based on traditional for the national science principles of research: systematic, generalization, comparison, structural etc. In particular, the benchmarking method is used to compare current international health care documents with the Constitution and laws of Ukraine. The peculiarities of the functioning of public administration, which are included in a wider complex of connections as subsystems within the public administration system in the field of health care, and the peculiarities of mechanisms of public policy implementation in the European choice of Ukraine, are characterized by a systematic approach. The basis for the empirical study is a generalization of the practice of applying the legislation on public health policy making, official statistics. Scientific developments in the theory of public administration, medicine, philosophy, law, social sciences, sociology have been studied and applied.

The subject of the study is Ukraine's public health policy on the prevention of social and chronic diseases.

The hypothesis of the study was the assumption that improving the effectiveness of Ukraine's public health policy in the context of European choice is possible provided that the model of implementation of the said policy in Ukraine is refined, taking into account world standards and national scientific traditions.

Results of the study and their discussion. Current processes of state-building in Ukraine indicate that the interests of patients are not taken into account by the authorities. In this case, the problem lies not only in the weakness of the influence of state authorities on the decision-making, but also in general on the situation in the country [2].

Public health policy is a set of goals, objectives, priorities, principles, strategic programs and plans that are developed and implemented by public authorities with the involvement of civil society institutions. It is a means of enabling the state to achieve certain health outcomes through the use of legal, economic, administrative and other methods and means of influence, drawing on the resources at its disposal [3].

The implementation of public health policy in developed countries of the world is based on the fundamental principles of law (justice, equality, freedom, humanism). These are program-oriented, as well as fundamental constitutional principles that determine the directions of state-legal development, neglect of which can lead to the leveling of the principles of national security and the value-normative system of society [4].

With a view to early detection of social and chronic diseases, including STIs and skin diseases, it is advisable to improve the procedures for conducting primary and periodic medical examinations with subsequent consultation of identified patients with a dermatologist. General practitioners should carry out initial preliminary diagnostics of visual forms of STIs, skin diseases of acute and chronic nature, conduct screening and rapid diagnosis of STIs, etc. when conducting patient examinations.

The study of theoretical and methodological foundations of the implementation of public health policy has shown that public policy is a system of purposeful measures aimed at solving certain social problems, satisfying public interests, ensuring the stability of the constitutional, economic, legal order of the country. Therefore, in the process of forming public policy, the primary role is played not by the state itself, but by society, various problems, interests, values, priorities, etc., and their connection is expressed through the process of legitimacy.

In the area of public health policy, one of the main tasks is to soften the power of the state and to seek to uphold the legitimacy of the people it serves and to regulate the use of power in accordance with the law. Thus, the basic foundation of strong states is a clear subordination of laws, which will eventually contribute to political stability [5].

The current state of regulation in the field of combating social and chronic diseases in Ukraine is characterized by the absence of legislative acts regulating in full the assistance to patients with social and chronic diseases, chronic dermatoses and STIs. Certain sections of Ukrainian doctors' activities in this area are partially defined in some Codes and Laws of Ukraine. At the same time, some of the provisions and their wording do not conform to accepted international practice.

An important role in providing high-quality comprehensive medical and social care is played by intersectoral interaction of different sectors dealing with social and chronic diseases.

Organizational and legal mechanisms of improvement and implementation of public health policy on prevention of social and chronic diseases are defined. It is proved that in order to identify patients with social and chronic diseases as early as possible, it is advisable to improve the procedures of conducting primary and periodic medical examinations with subsequent consultation of identified patients. General practitioners should carry out primary preliminary diagnosis of STIs, skin diseases of acute and chronic nature, carry out screening and rapid diagnostics, etc., when conducting patient examinations.

The analysis of foreign experience in implementing state policies for the prevention of social and chronic diseases and place in this system of individual approach showed a close connection with the review of the history of development of medical care systems and current general trends in different countries of the world, conceptual characteristics of modern models of combating social and chronic diseases, their structure, subjects, social programs and their implementation, features. In developed countries the problems of correlation of the social state and the market of medical services, state management of health care system, division of powers between the center and regions, licensing

of subjects of medical services are successfully solved. In most European countries, there is a tendency to diminish the role of the state and to develop new forms of business partnerships with representatives of other sectors to establish market relations in the field of health services.

An important role in providing high-quality comprehensive medical and social care is played by intersectoral interaction of different sectors dealing with social and chronic diseases. The high incidence of stigmatization of persons with visual signs of chronic dermatoses should not be an obstacle to obtaining quality medical care by these persons and to the exercise of all the rights guaranteed by the Constitution. Conditions for the treatment and rehabilitation of persons of all ages with social and chronic illnesses should be created as much as possible.

Conclusions. Simple and effective social and chronic disease prevention programs need to be expanded in which patients can be identified and referred for treatment to assist. Improving the effectiveness of Ukraine's public health policy in the context of European choice is possible under the conditions of improving the model of implementation of the said policy in Ukraine, taking into account world standards and national scientific traditions. Particular attention should be paid to the adaptation of positive international experience with regard to the implementation of public health policy of Ukraine on the prevention of social and chronic diseases in the European choice. In order to take a proper place among other countries of the world and embark on the path of innovative development of the healthcare sector, Ukraine must recognize as a national priority the development of its scientific and technical potential, taking into account the achievements of scientists from different countries of the world.

Considering the current global trends in the field of health care and scientific heritage, in order to prevent the spread and promote quality treatment of patients with social and chronic diseases, it seems appropriate to introduce a model of integrated services in the health care system, which will provide comprehensive services. , diagnostic and treatment services in the field of social and chronic diseases in one hospital.

Therefore, there is an urgent need to introduce a modern legal framework to regulate assistance to the population in relation to social and chronic diseases and to implement national measures to prevent the spread of STIs, tuberculosis, viral hepatitis, HIV and other infections in Ukraine, as well as their prevention and prevention consequences.

REFERENCES

1. The Constitution of Ukraine: Law of Ukraine of June 28, 1996 No. 254k / 96-VR / Information of the Verkhovna Rada of Ukraine - 1996 - No. 30 - Art. 141.
2. Public policy on public health in Ukraine: study. tool. / per row I.M. Solonenko, L.I. It was a pity; M. Andreyko, M. Bilynska, S. Burlaenko [and others]; Nat. Acad. state. ref. under the President of Ukraine. - K. : Publishing house of NADU, 2004. - 116 p.
3. Kaliyev IA Topical issues of the world political process: a textbook / IA Kaliyev, NV Nefedov. - Pavlodar: Kerek, 2016.- P. 5
4. Vlasenko VP Constitutional Security Objects / V.P. Vlasenko // Topical Issues of Constitutional Development of Independent Ukraine: Materials of Theoretical Sciences. Conf. - Kiev: Nat. Acad. inside. Affairs, 2015. - P.35.
5. Vasilyev OS Conceptualizing the concept of "state policy": a modern understanding / OS. Vasilyev. // State Construction. - 2014. - № 1. - P. 7.

ASPIRIN PROPHYLAXIS IN OBSTETRICS

Professor V. Medved¹

Junior Researcher T. Savka²

Junior Researcher K. Duda²

Junior Researcher S. Koval²

Junior Researcher L. Maznichenko³

Ukraine, Kyiv, State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named academic Elena M. Lukyanova of National Academy of Medical Sciences of Ukraine"

¹Head of Department of internal pathology pregnant

²Department of internal pathology pregnant

³ Department of emergency laboratory

Abstract. *Dezagregant is the main prevention of ischemic disease and cerebral vascular diseases worldwide. A number of clinical studies indicate that a low dose of aspirin results in a decrease in the incidence of preeclampsia almost 2.5 times. However, over the last 15 years, it has been established that a large proportion of individuals receiving aspirin treatment exhibit a suboptimal platelet response, determined biochemically and clinically. This phenomenon is described as "aspirin resistance" and "insufficient aspirin therapy". There is currently insufficient data on the effect of aspirin-resistance on pregnancy.*

The purpose of this work is to study the main aspects of aspirin resistance, the particularities of aspirin metabolism during pregnancy and to establish the clinical relevance of aspirin resistance during pregnancy and in the postpartum period.

Keywords: *aspirin, pregnancy, cardiovascular diseases, prophylaxis, aspirin-resistance, platelets.*

Вступ. Ацетилсаліцилова кислота (АСК) – один з найдавніших медикаментів, який використовує людство. Перші записи про її використання – сполуку «салікс», отриману від кори верби, були зафіксовані на папірусних сув'ях, використаних єгипетськими лікарями у 1534 р. до н.е. Саме переклад даних археологічних знахідок дозволив в 1758 р використовувати преподобному Едварду Стоуну кору верби для купірування головного болю, міалгії та лихоманки. [1] У 1971 році Джон Роберт Вейн дослідив дезагрегантний ефект аспірину та запропонував використовувати низькі дози аспірину (МДА) для зниження ризику тромбозу коронарних артерій [2]. Низькими дозами вважається використання АСК в межах 60-150 мг на добу [1].

Після відкриття «антитромбоцитарного ефекту» аспірин став одним із найчастіше призначених препаратів у всьому світі, який приймають понад 50 мільйонів людей для профілактики серцево-судинних захворювань, приблизно 40 тисяч тонн щорічно. Широка клінічна ефективність, економічна ефективність та безпека аспірину призвели до його включення ВООЗ в перелік основних лікарських засобів [3].

Використання АСК в акушерстві досліджується останніх 20 років. Створена достатня доказова база щодо позитивного ефекту НДА на зниження таких ускладнень вагітності як розвиток преєклампсії (ПЕ) та затримку внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВУР). Дані дослідження лягли в основу рекомендацій цілого ряду авторитетних організацій серед яких АСОГ, FFM (спільний протокол 2018) [4] та FIGO, 2019 [5].

Акушерські аспекти прийому аспірину. Більшість систематичних оглядів рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) не виявило збільшення геморагічних ускладнень, пов'язаних з прийомом низьких доз аспірину під час вагітності [6].

У звіті цільової групи превентивних служб США (USPSTF, 2014) про прийом низьких доз аспірину для профілактики преєклампсії не встановлені підвищені ризики виникнення відшарування плаценти, післяпологової кровотечі або збільшення середньої крововтрати [7].

Обнадійливими є результати щодо ефективності використання НДА з метою профілактики розвитку передчасних пологів, особливо в групі вагітних з терміном вагітності до 28 тижнів (зниження частоти спонтанних пологів на 19%). Проте дані щодо механізму профілактики розвитку передчасних пологів в даних дослідженнях є суперечливими, повний огляд даного аспекту АСОГ анонсує в окремих настановах на 2021 рік [8,9].

Систематичні огляди з використанням НДА для профілактики розвитку прееклампсії не показали підвищений ризик виникнення вроджених аномалій. Більше того, не виявлено підвищеного ризику несприятливих ефектів у ембріона або новонароджених, пов'язаних з впливом НДА [7]. Також кількість вроджених вад розвитку не було збільшено для когорти з майже 15 000 жінок, які повідомили про використання аспірину протягом першого триместру [5]. Проте, була висловлена стурбованість з приводу можливого зв'язку між вживанням аспірину під час вагітності і гастрошизисом [4]. Мета-аналіз, який включав п'ять досліджень з використанням методу випадок-контроль, показав, що у випадках встановлення гастрошизису частка жінок, що приймали аспірин, була в два рази вища в порівнянні з контролем без даної патології. На думку авторів даного дослідження необґрунтоване використання АСК під час вагітності призвело до збільшення частоти виявлення гастрошизису вдвічі у США [10].

Використання НДА в третьому триместрі не пов'язують з передчасним закриттям артеріальної протоки та розвитком гіпертензії у новонароджених [11].

Також не виявлено підвищеного ризику виникнення внутрішньошлункових крововиливів або інших неонатальних геморагічних ускладнень, пов'язаних з материнським прийомом МДА протягом третього триместру [5].

Такі дані створюють спокусу розширення призначення аспірину під час вагітності. Однак доведено, що значна частина людей проявляє субоптимальну, недостатню, відповідь на аспірин, встановлену біохімічно як зменшення пригнічення активації тромбоцитів або клінічно як розвиток тромбоцичних подій під час отримання профілактики [12]. Суперечності залишаються щодо визначення, оптимальних засобів ідентифікації та стратегії управління при розвитку ускладнень в аспірин-резистентних осіб. Визначення відповідності дози аспірину до активності тромбоцитів, має центральне значення для диференціації використання недостатньої дози АСК від справжньої резистентної реакції та дозволить встановити патогенетичні механізми їх розвитку, включаючи фармакокінетичні, фармакодинамічні і генетичні фактори. Нещодавно поняття «резистентність до аспірину» (АР) поширилось на акушерські групи високого ризику, де незважаючи тривале використання МДА, в подальшому все ж розвивалась ПЕ та / або ЗВУР [13].

Акушерські аспекти метаболізму аспірину. АСК вводять перорально, вона легко всмоктується у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту. Свої біохімічні ефекти даний препарат реалізує в портальній системі. Головною фармакологічною мішенню аспірину є тромбоцитна циклооксигеназа (ЦОГ), відповідальна за вироблення простагландинів, які опосередковують біль та індукують активацію тромбоцитів. В результаті інгібування продукції Н-синтази простагландину виникає незворотне пригнічення активності ЦОГ-1 і, меншою мірою, інгібування активності ЦОГ-2. Найвищі концентрації саліцилатів в плазмі крові виявляють протягом 40 хвилин, а помітне гальмування тромбоцитів відбувається уже протягом 1 години після прийому препарату. Рівень сироваткового тромбоксану А2 (ТхА2) знижується мінімум на 95% протягом 5 днів після початку лікування [14].

Важливо зазначити, що Тх А2 також виробляється в менших кількостях через ЦОГ-незалежні шляхи та з нетромбоцитарних джерел, таких як моноцити та макрофаги. Ці шляхи синтезу мають значні взаємозв'язки. Через тиждень від початку прийому аспірину в дозі 75-100мг ЦОГ-залежна генерація ТхА2 та індукована ним агрегація тромбоцитів залишаються загальмованими протягом тривалості життя тромбоцитів (8–9 днів). При використанні аспірину в дозі 150мг і більше, через 10 днів, виявляють стійкий вплив АСК на ЦОГ-2 та пригнічення синтезу ТхА2 в макрофагах і моноцитах [14].

Дані знання є ключовими в розумінні ролі АСК в профілактиці розвитку серцево-судинних катастроф та в механізмі їх розвитку при аспірино-резистентність. З однієї сторони збільшення дози АСК до максимально безпечної НДА (150мг) дає можливість нівелювати ризику використання недостатньої дози, з іншої – прийом такої дози аспірин-резистентними пацієнтами збільшує ймовірність розвитку тромбоцичних подій.

Концепція оптимальної дози аспірину під час вагітності. Зараз уже зрозуміло, що аспірин з низькою дозою є настільки ж ефективним, як аспірин з високою дозою для вторинної профілактики ішемічних серцево-судинних та цереброваскулярних подій [15]. Однак існують обмеження у підборі дози через діапазон нині виготовлених низьких доз (60-150 мг).

Стандартна низька добова доза (75 мг), рекомендована NICE, більше ніж удвічі перевищує дозу, необхідну для підтримки повного гальмування ЦОГ-1 у невагітних людей, хоча не було оцінено тромбоцитарну дію цієї дози під час вагітності [16].

Дозування один раз на добу стало стандартною практикою, оскільки ефекти аспірину залежать від швидкості обороту тромбоцитів на відміну від періоду напіввиведення. Але доведено неповне підтримання придушення ЦОГ-1 при використанні МДА один раз на добу у пацієнок з цукровим діабетом та/чи ожирінням в післяопераційному періоді та при інших станах пов'язаних із підвищеною агрегацією тромбоцитів [17].

Дискутабельними залишаються питання щодо терміну коли починати призначати (після 10, після 12 чи до 16 тижнів) [xxx,xxx,xxx] та відмінити прийом НДА (відмінити планово в 36 тижнів чи взагалі не відмінити перед пологами)[5].

Також досить відкритим є питання щодо того яка доза АСК є найбільш оптимальною. В Північній Америці найчастіше використовується дозування 81 мг, в той час як у Європі найбільш популярними є дози в 75мг та 100 мг.

Проблема аспіринорезистентності в акушерстві. Незважаючи на численні дані про користь АСК для профілактики ускладнень у пацієнтів із захворюваннями серцево-судинної системи та для профілактики акушерських ускладнень, даний препарат залишається умовно оптимальним дезагрегантом [18]. Клінічним підтвердженням даної тези є факт виникнення тромботичних та акушерських ускладнень у пацієнтів на фоні прийому АСК. Більше того, розвиток тромботичних ускладнень у пацієнтів на фоні аспіринотерапії є прогностично несприятливим фактором і супроводжується більш високим ризиком ускладнень [19]. Саме цим обумовлена актуальність аспіринорезистентності в кардіології та акушерстві.

Термін «аспіринорезистентність» (АР) може включати в себе декілька понять (клінічна, біологічна, фармакологічна). Найчастіше під «аспіринорезистентністю» розуміють феномен кардіоваскулярних подій у пацієнтів, які профілактично отримують АСК [18].

Більшість клінічних досліджень вказують, що біохімічна резистентність до АСК, яку виявляють при дослідженні функціонального стану тромбоцитів, має вагоме клінічне значення і не піддається корекції збільшенням дози аспірину [20].

Поширеність А-Р коливаються в межах від 5 до 65%, залежно від використовуваного аналізу та популяції, що вивчаються. Середня поширеність недостатньої відповіді на аспірин в популяції становить 30%. Найвища частота даного стану серед жінок літнього віку із ожирінням. Цікавим є той факт, що при використанні сучасних методів дослідження активності тромбоцитів А-Р діагностується лише в 5%, всі інші випадки приходяться на долю «псевдорезистентності», під якою розуміють використання недостатньої дози АСК [21].

Запропоновані основні причини АР включають взаємодію з іншими лікарськими засобами та стан посиленої активації тромбоцитів, наприклад, в ранній післяопераційний період та під час вагітності.

Недостатній ефект аспірину пов'язують не лише із недостатньою дозою, а і з недотриманням інтервалів прийому та або проблемами метаболізму препарату в порталній системі. Зокрема, в кардіологічних пацієнтів, які приймають еспіритовий «захищений» аспірин, частіше виявляють неоптимальний дезагрегантний ефект [22].

Добові низькі дози аспірину незворотно пригнічують активність ЦОГ-1 у тромбоцитах і впливають на ЦОГ-1 в попередниках мегакаріоцитів, ефект яких зменшується при прискореному дозріванні тромбоцитів. Це особливо актуально в період гестації. Під час вагітності тромбоцити постійно секвеструються плацентою, даний процес врівноважується збільшенням вироблення нових тромбоцитів і вивільненням їх з кісткового мозку. Такий стан призводить до збільшення циркулюючої незрілих тромбоцитів. Доведено низький ефект АСК на незрілі форми тромбоцитів.

Крім того, ендотеліальна дисфункція при вагітності, ураженій прееклампсією, призводить до патологічно посиленої активації та руйнування тромбоцитів, що може випереджати здатність кісткового мозку до компенсації, що призводить до тромбоцитопенії [12].

Також неоднозначними є дані щодо ефективності аспірину при підвищених рівнях прогестерону (особливо при його екзогенних формах) та асоційованого з вагітністю плазматичного протеїну А (РАРР-А) оскільки при цих станах ТхА2 має менший ефект на ендотелій [23].

Циркадні терміни прийому аспірину також можуть мати важливе значення. Вечірне дозування було пов'язане із більш сприятливим впливом на амбулаторні показники артеріального тиску та зниженням коефіцієнта небезпеки акушерських ускладнень у вагітних з високим рівнем ризику[24].

Згідно до мультицентрових клінічних досліджень в кардіології, існує кореляційний зв'язок між АР та клінічними наслідками. У пацієнтів із захворюваннями серцево-судинної системи, які мають АР, понад втричі збільшується ймовірність ішемічних ускладнень в майбутньому (інсульт, інфаркт міокарда, раптова смерть) [25,26].

На даний момент є лише три клінічних дослідження, в яких вивчалась роль АР в групі жінок високого ризику розвитку прееклампсії [27-29]. У цих висококритичних акушерських популяціях субоптимальна реакція тромбоцитів на аспірин була виявлена у 29–39% учасників і була пов'язана із посиленням прееклампсії, передчасними народженнями та народженням дітей, що не досягли гестаційного віку[28,29]. Більше того, встановлено, що жінки, які потребують ескалації дози аспірину, мають більший ризик прееклампсії (25,6% проти 8,8%) [28]. Встановлено що справжня АР діагностується лише в 5-7% вагітних, у всіх інших випадках встановлено використання недостатньої дози аспірину[29]. При цьому в кожному 4 випадку корекція дози може бути проведена не за рахунок збільшення НДА, а завдяки усуненню факторів, що викликають зниження ефективності АСК [27-29].

Дослідження реакції тромбоцитів на аспірин. Оскільки не створене уніфікованого підходу, питання дослідження впливу АСК на функціональний стан тромбоцитів є суперечливим.

Серед експрес-методів найбільш актуальними є визначення в сечі метаболітів тромбоксан А₂, які виникають в процесі агрегації тромбоцитів. Дані методи є високоспецифічними однак досить дорогі, тому рідко використовуються в клінічній практиці, в якості скринінгу [12].

Найбільш поширеним та вивченим є проведення фотооптичного дослідження агрегації тромбоцитів (агрегометрія) із використанням індукторів агрегації (адреналіном, аденозиндифосфатом, колагеном, ристоцетином). До переваг методу відносять його доступність, можливість провести диференційну діагностику із тромбоцитопатичними станами, а також зручну методологію проведення корекції дезагрегатної терапії [30].

Перспективними є останні розробки в галузі фармакогенетики. В рамках дослідження GWAS (*genome-wide association studies*) виявлено понад 60 генів, описаних як "підпис відповіді на аспірин"[31]. Науковці сподіваються, що найближчим часом їм вдасться встановити генотипові закономірності, яка дозволить проводити скринінг на прееклампсію ще на прегравідарному етапі.

Висновки. АСК є одним із найбільш вживаних препаратів у світі, з найбільшою доказовою базою. Поряд з цим збільшується частота повідомлень про негативні наслідки аспіринопрофілактики, що нашоує на критичне переосмислення щодо його безпечності.

Виявлення субоптимальної реакції тромбоцитів на аспірин дає можливість покращити результати аспіринопрофілактики та встановити істинну аспіринорезистентність.

Подальше дослідження реакції тромбоцитів на аспірин дає надію, що завдяки вивченню феномена аспіринорезистентності, буде розширено наше розуміння ключових механізмів розвитку прееклампсії та сформовано унікальний ранній спосіб стратифікації її ризиків.

ЛІТЕРАТУРА

1. Zundorf U. Aspirin 100 Years: The Future Has Just Begun. Leverkusen: Bayer AG, 1997; 132: 31-48.
2. Vane J. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs // Nature — New Biology, 1971, v. 25, p. 231: 126-155.
3. WHO [http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/ EML2015_8-May-15.pdf]. Accessed 3 March 2015.
4. ACOG Committee Opinion No. 743: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. Obstet Gynecol. 2018 Jul;132(1):e44-e52.
5. FIGO Good clinical practice advice: First trimester screening and prevention of preeclampsia in singleton pregnancy. Vol. 144, Iss. 3 Mar 2019;325-329.
6. Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E, Senger CA, Thompson JH, Rowland MG. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2014;160:695–703.

7. LeFevre ML. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2014;161: 819–26.
8. van Vliet EO, Askie LA, Mol BW, Oudijk MA. Antiplatelet agents and the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2017;129:327–36.
9. Silver RM, Ahrens K, Wong LF, Perkins NJ, Galai N, Leshner LL, et al. Low-dose aspirin and preterm birth: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2015;125:876–84.
10. Werler MM, Guéry E, Waller DK, Parker SE. Gastroschisis and Cumulative Stressor Exposures. *Epidemiology*. 2018 Sep;29(5):721-728.
11. Wyatt-Ashmead J. Antenatal closure of the ductus arteriosus and hydrops fetalis. *Pediatr Dev Pathol* 2011;14:469–74.
12. K Navaratnam, A Alfirevic, Z Alfirevica. Aspirin non-responsiveness in pregnant women at high-risk of pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018 Feb;221:144-150.
13. Kristi J. Smock and George M. Rodgers. Laboratory evaluation of aspirin responsiveness. *Am J Hemat* 2010; 358-60.
14. Roth GJ, Majerus PW. The mechanism of the effect of aspirin on human platelets. I. Acetylation of a particulate fraction protein. *J Clin Invest* 2005;56:624–32.
15. Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, Baglin TP, Weitz JI. Antiplatelet drugs: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th edn. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141 (2 Suppl):e89S–119S.
16. Patrignani P, Filabozzi P, Patrono C. Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects. *J Clin Invest* 1982;69:1366.
17. Patrono C, Patrono C. The multifaceted clinical readouts of platelet inhibition by low-dose aspirin. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:74
18. Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents: The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology / C. Patrono, F. Bachmann, R. De Caterina et al. // *Eur. Heart. J.*— 2004.— Vol. 25.— P. 166–181.
19. Aspirin resistance and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk of cardiovascular outcomes / J. W. Eikelboom, J. Hirsh, J. I. Weitz et al. // *Circulat.*— 2002; Vol. 105.— P. 1650–1655.
20. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease / P. A. Gum, K. Kottke-Marchant, P. A. Welsh et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2003.— Vol. 41.— P. 961–965.
21. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002;105:1650–55.
22. Grosser T, Fries S, Lawson JA, Kapoor SC, Grant GR, FitzGerald GA. Drug resistance and pseudoresistance: an unintended consequence of enteric coating aspirin. *Circulation* 2013;127:377
23. M. Shehata, M. Tawfik, A. Adel, A. Fathy. Relationship between coronary angiographic features and pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) levels in patients presenting with acute coronary syndromes. *Eur. Heart J.* — 2013. — Vol. 34. — P. 40-52.
24. Ayala DE, Ucieda R, Hermida R. Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy. *Chronobiol Int* 2013;30:260.
25. NICE. Secondary Prevention. Secondary Prevention in Primary and Secondary Care for Patients Following a Myocardial Infarction. London: NICE, 2007.
26. NICE. Stroke and Transient Ischaemic Attack in Over 16s: Diagnosis and Initial Management. London: NICE, 2008.
27. Wojtowicz A, Undas A, Huras H, Musial J, Rytlewski K, Reron A, et al. Aspirin resistance may be associated with adverse pregnancy outcomes. *Neuro Endocrinol Lett* 2011;32:334–9.
28. Caron N, Rivard G, Michon N, Morin F, Pilon D, Montquin J, et al. Low-dose ASA response using the PFA-100 in women with high risk pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31:1022–27.
29. Rey E, Rivard G-E. Is testing for aspirin response worthwhile in high-risk pregnancy? *Eur J Obstet Gynecol* 2011;157:38–42.
30. Beitelshes AL, Voora D, Lewis JP. Personalized antiplatelet and anticoagulation therapy: applications and significance of pharmacogenomics. *Pharmacogenomics Pers Med* 2015;8:43–61.
31. Voora D, Cyr D, Lucas J, Chi J-T, Dungan J, McCaffrey TA, et al. Aspirin exposure reveals novel genes associated with platelet function and cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1267

ASSESSMENT OF THE QUALITY OF LIFE OF MEDICAL STUDENTS

Ph.D, Mikulets L. V.¹, Ph.D, Honcharuk L. M.², as. Andrushchak L. A.³
Ukraine, Chernivtsi, Higher State Educational Establishment of Ukraine
"Bukovinian State Medical University"

¹ Department of Propaedeutics Internal Medicine

² Department of Internal Medicine and Infectious Diseases

³ Department of Histology, Cytology and Embryology

Abstract. The article presents the results of studying the indicators of quality of life of medical students 1-6 courses of different specialties, which was conducted with the help of the SF-36 questionnaire, and the analysis of the obtained data. The comparative characteristic of the revealed changes of indicators of physical and psychological components of health of students of different courses. It is revealed that constant mental and psycho-emotional load, disturbance of the mode of work, rest and nutrition lead to decrease of quality of life of medical students.

Keywords: quality of life, medical students, psychological component of health, physical component of health.

Introduction. Assessment of quality of life is widely used in medical practice [3, 6], but the problem of preserving the health of student youth was becoming relevant for past years. About 33.5% of secondary school students have a low level of physical health, 22.6% - average, 6.7% - above average and only 0.8% - high. According to official statistics in Ukraine, up to 70% of adults have low and below average levels of physical health [2, 5]. The literature provides data on the negative dynamics of health indicators of students of some higher education institutions [1, 4, 5].

A very important period for the health of students is the initial stage of higher education, which is characterized by a change in lifestyle due to changes in the nature and intensity of the educational process, psycho-emotional stress, for some - changes in living conditions, diet and quality of food, and other factors. The educational process in a higher education institution is associated with intense workloads, which can further reduce the body's adaptive capacity. Therefore, quality of life monitoring is a preventive option for maladaptation among medical students.

One of the most tailored quality of life questionnaires is the "SF-36 Health Status Survey". It allows the assessment of quality of life on a wide scale, due to its non-specificity and subjectivity of the assessment by the respondent [9].

The goal of the work. To study the quality of life (QOL) of students while studying by comparing indicators of physical and psychological components of health.

Materials and methods. The studies were conducted in 125 students enrolled in 1-6 courses of the Bukovyna State Medical University. Of these, 34 were 1st year students (mean age 17.9±0.9 years), 53 were 3rd year students (mean age 20.1±1.2 years), and 38 were 6th year students (mean age 22.5±0.5 years). QOL was studied using the SF-36 (Short Form Health Survey) questionnaire in accordance with the requirements of the International IQOLA Project, which was designed to conduct population-based quality of life studies [7].

The main method of obtaining the data was the questionnaire based on the use of direct survey of respondents. After explaining the purpose and objectives of the study, the SF-36 questionnaire was filled out by the respondent independently. In order to obtain representative answers, the questionnaire was conducted in conditions that made discussion impossible.

The 36 items of the SF-36 questionnaire are grouped into eight scales: physical functioning (PF), role (physical) functioning (RP), pain intensity (BP), overall health (GH), viability (VT), social functioning (SF), emotional functioning (RE), psychological health (MH). All questionnaire scales are combined into 2 cumulative dimensions: 1) Physical health (PH). Components of the scale: physical functioning, role functioning, conditioned by physical condition, intensity of pain, general health. 2) Psychological component of health (Mental Health - MH). Components of the scale: mental health, role functioning, conditioned by emotional state, social functioning, life activity. In paragraphs 6, 9a, 9d, 9s, 10, 11 - the

inverse of the values is calculated. The formula for calculating values [(real value of indicator) - (minimum possible value of indicator)]: (possible range of values) x 100 [9].

The analysis of the data obtained was estimated by the number of missed answers and the number of respondents who answered at least 50% of the questions on each scale.

The arithmetic mean and its error were calculated. Due to the abnormal distribution of indicators, the nonparametric Mann-Whitney criterion was used in the PAST computer program environment to compare the averages [8]. The results were considered significant at a significance level of $p < 0.05$.

Results. An analysis of the quality of the data obtained through the questionnaire revealed satisfactory characteristics of the respondents to the SF-36 questionnaire. The data obtained show that the share of missed answers for all questionnaires was 1.6%, the share of respondents who answered no less than 50% of the questions on each scale - 96.4%. All this indicates that the characteristics obtained meet the generally accepted requirements for data quality analysis in quality of life studies.

The survey found that 8.8% of the students surveyed rated their health as excellent, 21.6% as very good, 56% as good, 8.8% as satisfactory and 4.8% as poor. Among boys, significantly higher than girls, the number of those who rated their health as good and very good ($p < 0.05$). At the same time, the number of undergraduate students who give a low self-esteem for their health is overwhelming. This can be associated with high emotional load, considerable mental work, adapting to new conditions of study and, in some cases, new living conditions. Adaptation to new factors that are characteristic of higher education is accompanied by a considerable load of compensatory systems of the body, which often leads to the depletion of physical reserves of the organism, especially in the first years of study.

The quality of life indicators of students displaying the physical component of health are listed in Table 1.

Table 1. Student quality of life metrics, physical health component, $M \pm \sigma$, scores

Year/Index	PF, $M \pm \sigma$	RP, $M \pm \sigma$	BP, $M \pm \sigma$	GH, $M \pm \sigma$
1 year	83±23,2	60±45,9	75,8±23,2	64,3±15,8
3 year	91,1±8,3	81,8±31,0	77,4±27,1	67±16,5
6 year	96,8±5,1	89,5±19,2	84,4±21,8	72,9±14,5

Notes. PF - physical functioning, RP - role physical functioning, BP - pain, GH - general health.

An analysis of the physical activity indicator (PF) data obtained showed that it is the highest in the 6th year students (96.8) and the lowest in the 1st year students (83). This option reflects the ability to perform various physical activities. Analysis of the Role Functioning Scale (RP), which is conditioned by the physical condition, showed that it is the lowest in the first year (60) and increases to the sixth rate (89.5). Role values on the Role of Physical Functioning (RP) were significantly lower in all groups than on the Physical Functioning (PF) scale ($p < 0.05$). They are particularly low in first-year students, which may be associated with a significant limitation of their physical daily life Pain intensity (BP): lowest in first year (75.8) and highest in sixth (84.4). The GH is highest in the sixth year (72.9) and lowest in the freshman year (64.3).

Graphical dynamics of indicators of quality of life assessment of the physical component of students' health is presented in Fig. 1

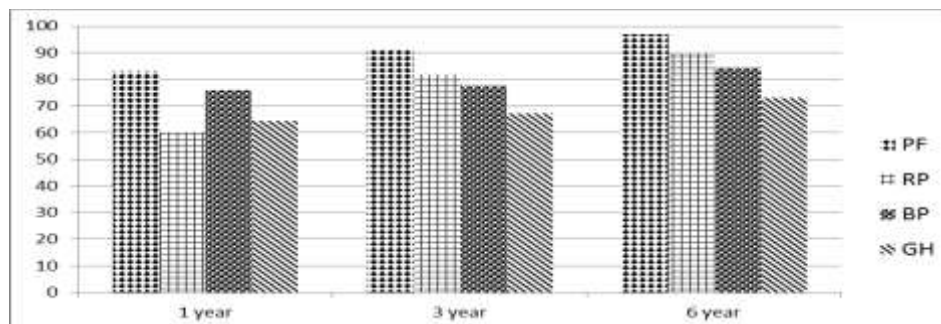


Fig. 1. The main indicators of quality of life for students of different courses that reflect the physical component of health, points

Analyzing the indices of the scales that characterize the physical health component of each course, we noticed that the first year had the lowest RP and the sixth - GH. This may indicate that the health of students from junior to senior years is deteriorating, and that sixth-year students are more critical of their health than first-year students.

The dynamics of indicators that reflect the mental health component (SCD) are presented in Table 2.

Table 2. Student quality of life indicators, psychological component of health, $M \pm \sigma$, scores

Year/Index	VT, $M \pm \sigma$	SF, $M \pm \sigma$	RE, $M \pm \sigma$	MH, $M \pm \sigma$
1 year	58,5±16,3	76,3±20,8	90,0±31,6	59,6±19,4
3 year	55,9±17,6	76,7±16,5	60,6±13,9	63,1±13,9
6 year	62,8±15,4	86,7±18,8	88,8±28,0	66,1±13,7

Notes. VT is vital, SF is social functioning, RE is emotional emotional role, MH is psychological health.

Analyzing the indicator on the scale of viability (VT), it was found that it is the highest in the sixth year (62.8) and the lowest - in the third (55.9). This parameter characterizes the vital activity of the respondents, sees the feeling of being full of energy and energy, or vice versa exhausted. Low grades in the third year students may indicate their fatigue and decreased life activity, which is related to the peculiarities of studying in this course (preparation for STEP 1 and IFOM, modular controls). On a scale of role emotional functioning (RE), which allows to estimate the degree to which the emotional state interferes with the performance of work or other daily activities, statistically significantly lower indicator in the students of the third year (60,6), ($p < 0,05$). A low score on this scale indicates a restriction on daily work performance caused by a worsening emotional state. Social Functioning Index (SF), reflects the degree of limitation in social activity (communication). Low scores are observed in first and third year students (76.3 and 76.7, respectively), indicating that the intensity of communication with other people is limited due to the deterioration of physical and emotional state.

The dynamics of indicators of quality of life assessment of the psychological component of student health is presented in Fig. 2.

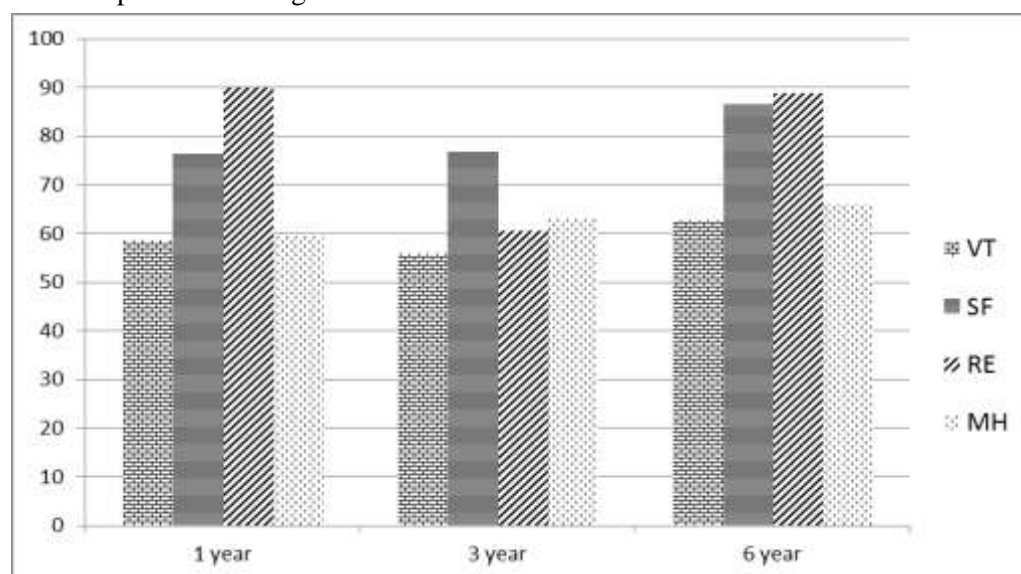


Fig. 2. Basic indicators of quality of life of students of different courses, which reflect the psychological component of health, points

It is noteworthy that the quality of life indicators reflecting the psychological component of health are significantly lower on all scales than third-year students ($p < 0.05$).

Comparing the Physical Component of Health and Psychological Component of Health parameters, it was found that the indicators of the psychological component of health are significantly lower than the indicators of the physical component of health ($p < 0.05$), in the students of the 3rd and 6th years.

Graphically, the quality of life profile of students is presented in Fig. 3.

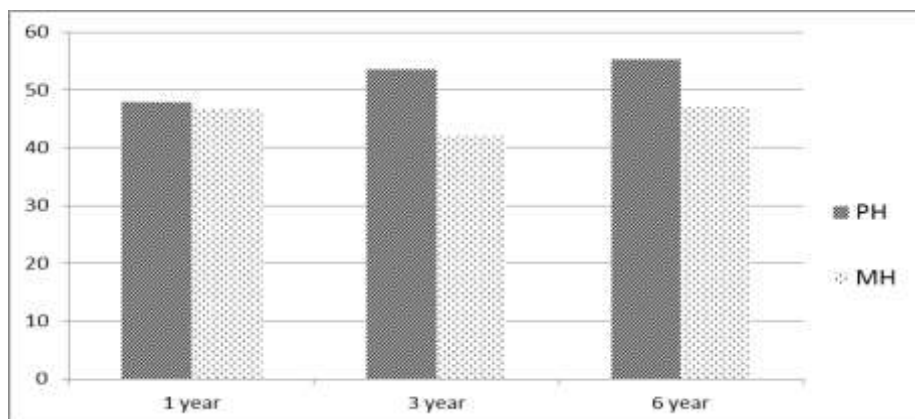


Fig. 3. Physical and psychological components of health of students of different courses, points

Thus, the student survey provided an opportunity to find out the impact of each parameter of the SF-36 questionnaire on quality of life, depending on the course of study.

Conclusions. So, 1) Younger students are more likely to give a low self-esteem to their health, which can be caused by high emotional and mental stress, the need to adapt to new learning conditions, and for non-native students, to new living conditions.

2) The health of students and their level of physical functioning deteriorate from junior to senior years.

3) 3rd-year students' Psychological Component of Health scores are lower than those of 1st and 6th grade students, which may be related to the high level of psycho-emotional load and learning characteristics of this course.

4) Constant mental and psycho-emotional load, violations of the mode of work, rest and nutrition lead to a decrease in the quality of life of students.

REFERENCES

1. Andriichuk O. Osoblyvosti fizychnoho y psykhologichnoho komponentiv zdorovia studentiv zalezno vid yikhnikh navchalnykh dosiahnen /O. Andriichuk, A. Shevchuk, O. Samchuk, A. Khomych // Fiz. vykhovannia, sport i kultura zdorovia u suchas. susp-vi. – 2015. - №3 (31). – S. 96-103. Rezhym dostupu: <https://sport.eenu.edu.ua/index.php/sport/article/view/138>.
2. Kurko Ya.V. Analiz parametriv yakosti zhyttia studentiv riznykh spetsialnostoni /Ya.V. Kurko //Pedagogika. Psykholohiia ta medyko-biolohichni problemy fizychnoho vykhovannia i sportu. - 2012. - №3. – S. 68-70. Rezhym dostupu: <https://www.sportpedagogy.org.ua/html/journal/2012-03/12kyvsds.pdf>.
3. Mikulets L.V. Otsinka yakosti zhyttia ta zmin mikrobioty kyshechnyka u khvorykh na revmatoidnyi artryt /L.V. Mikulets, O.V. Hlubochenko, K.O. Bobkovych, A.V. Ivanitskyi //ScienceRise: Medical Science - 2017. - №8 (16). – S. 54-59.
4. Sabirov O. Stan fizychnoho y psykhologichnoho komponentiv zdorovia v yakosti zhyttia studentiv vyshchykh navchalnykh zakladiv /O. Sabirov, A. Khomych, O. Samchuk //Fiz. vykhovannia, sport i kultura zdorovia u suchas. susp-vi. – 2015. - № 4 (55). – S. 112-117.
5. Shvets B. Doslidzhennia yakosti zhyttia naselennia Ukrainy /B. Shvets, Ye.V. Shatalova, V.V. Konovalchuk [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu : <http://ea.donntu.edu.ua:8080/jspui/bitstream/123456789/22426/1/5-9.pdf>.
6. Yahenskyi A.V. Otsinka yakosti zhyttia u suchasni medychnii praktytsi /A.V. Yahenskyi, I.M. Sichkaruk // Zhurn. vnutr. medyts. – 2007. – №3 – S. 27–32.
7. Cross-Cultural Comparisons of the Content of SF-36 Translations across 10 Countries. Results from the IQOLA Project. / A.K. Wagner, Gandek B., Aaronson N.K. et al. //J. Clin. Epidemiol. – 1998. – Vol.51, Issue 11. – P. 925–932. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(98\)00083-3](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(98)00083-3)
8. Hammer O. PAST: Paleontological Statistics Software Package for Education and Data Analysis. /O. Hammer, D.A.T. Harper, P.D. Ryan //Palaeontologia Electronica. - 2001. – Vol. 4 (1). – P. 9. Електронний ресурс: http://palaeo-electronica.org/2001_1/past/issue1_01.htm.
9. Ware J.E., Kosinski M., Keller S.D. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User`s Manual // The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass.-1994.

CLINICAL CASE. GULLO'S SYNDROME

Rustemova Shakhnazym Kommunaevna, faculty of Gastroenterology, Kazakh Medical University of continuing education, Almaty, Kazakhstan;

Supervisor: Omarova Khadisha Sabirovna, assistant of the Department of Internal Diseases №1 of Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Department of residency gastroenterology

Abstract. Purpose of presentation of clinical observation. Demonstrate the specific features of clinical manifestations of Gullo's Syndrome and the diagnosis of the disease; compare with the literature data. The complexity of the diagnosis of Gullo's syndrome was that increased activity of pancreatic enzymes, without clinical manifestations and other signs of pancreatic disease. And the standard methods of diagnosis (history, physical examination, transabdominal ultrasound of the abdominal cavity) do not reveal any pathology explaining laboratory abnormalities.

Keywords: asymptomatic pancreatic hyperenzymemia; Gullo's syndrome; pancreas; amylase; chronic pancreatitis.

In 1978, A. Warshaw and K. Lee [3] described 17 observations with chronic hyperamilazemia without clinical manifestations and other signs of pancreatic disease. In 1988, the same group of authors described 117 similar cases, suggesting that laboratory abnormalities in these patients are not associated with pancreatic pathology [4].

In 1996, L. Gullo (Lucio Gullo) described a series of 18 cases of increased activity of pancreatic enzymes (isolated or combined 2-15-fold increase in total amylase, pancreatic amylase, lipase or trypsin) in practically healthy people. Occasional hyperenzymemia was a reason for an in-depth examination, but with a detailed history, a thorough physical and laboratory-instrumental examination involving ultrasound and computed tomography of abdominal organs, and endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), a pathology explaining the increase in activity of pancreatic enzymes gland, could not be identified [5]. Prof. Gullo continued to monitor most of these patients from 1987 to 2006 and noted that during this period Persistent hyperenzymemia persisted in the absence of an obvious pancreatic disease or other known causes. The author came to the conclusion that the increase in activity of pancreatic enzymes in these patients is benign in nature, and therefore described the anomaly he described as chronic non-pathological pancreatic hyperenzymemia, or benign pancreatic hyperenzymemia, or Gullo's syndrome [6]. In most cases, this syndrome increases the level of at least two pancreatic enzymes, in other cases there is an isolated increase in the activity of amylase or lipase, but in minimal levels (1.5-4 times). After stimulation with secretin, a further increase in the initially increased levels of pancreatic enzymes is noted, with the virsungii extending to the same extent as in healthy volunteers without hyperenzymemia. Therefore, it is impossible to associate benign hyperenzymemia with stenosis of the pancreatic ducts [7].

Materials and methods of examination. As a clinical example, the Gullo's Syndrome we offer our own annual observation on an outpatient visit.

A teenager, aged 17, was sent by the military registration and enlistment office to consult a gastroenterologist in connection with a weight deficit. He does not have any complaints. From anamnesis: He had not gone to get checked up at the gastroenterology department. He smokes from the age of 14, smokes a pack a day, often on an empty stomach. At examination - Height of 182 cm, weight - 59 kg. Skin of normal coloring, acne on the skin of the forehead and chin. The tongue is poorly coated with a whitish bloom. The abdomen is soft, not swollen, during palpation soft, painless. The act of defecation once every 2-3 days, independently, normal.

Laboratory data: General analysis of blood, urine, coprogram - is the variant of norm.

Biochemical blood tests total bilirubin-18 mmol / l, ALT-0.41 mmol / l, AST-0.38 mmol / L, glucose-4.8 mmol / l, total protein-75 g / l, amylase-259 IU / l. (The normal level of amylase in the laboratory tests would be around 220 units per litre, but in this case, we observe an increase in the amylase levels- it is about 259 units per litre.)

In the analysis of urine – we observe an increase amylase level-it is 2000, at the normal rate of 900. Two days later we retook this analyze – the result was -2008.

FGDS-conclusion: Hypertrophic gastroduodenitis, exacerbation.

The teenager took all the laboratory tests that were prescribed to him. After this, he did not visit the doctor for about ten days. On asking the mother of the patient, she told that he was ill as he was suffering from ARVI. He took gedelix tablets and nasal drops during these ten days. Then the analysis were repeated.

At the repeated analysis: Biochemical blood tests total bilirubin-17 mmol / l, ALT-0.39 mmol / L, AST-0.38 mmol / L, glucose-4.5 mmol / l, total protein-78 g / l, amylase- 460 IU / liter. (The normal level of amylase in the laboratory tests would be around 220 units per litre, but in this case, we observe an increase in the amylase levels- it is about 460 units per litre.)

In the analysis of urine - we observe an increase amylase level-it is 2010, at the normal rate of 900. Two days later we retook this analyze – the result was -1818.

Ultrasound of the abdominal cavity is a completely normal description, the pancreas is of normal size, with clear contours, homogeneous. In the analysis of urine - amylase 2010 at the rate of 900. After two days we will retake - 2018

Ultrasound of the abdominal cavity is a completely normal description, the pancreas is of normal size, with clear contours, homogeneous.

CT scan with contrasting of abdominal organs was not revealed any pancreatic pathology.

At repeated examination (after 6 months) the level of alpha-amylase in the blood is 360 U / l, in urine - 200 U / l, creatinine in blood 80 μmol / l.

MRSP of abdominal organs of the pathology of the pancreas was not revealed.

ELISA on AFP, CA 19,9- negative

During the year, the patient was observed outpatiently, took enzymes (Creon 50 thousand ED, Mezim Fort, Pangrol 25,000), conducted eradication therapy.

At the second examination (in a year) the alpha-amylase level in the blood is 260 U / l, in the urine - 180 U / l. FGDS-Conclusion: Chronic superficial gastritis. Ultrasound of the abdominal cavity-pancreas of normal size, with precise contours, homogeneous.

Well-being, absence of concomitant diseases or habitual intoxications, deviations in physical examination, normal results of laboratory tests, except for amylase, and absence of pathology according to ultrasound, CT and MRSP of the abdominal cavity did not clarify the situation.

Results. In the absence of structural pathology of the pancreas, based on the results of instrumental studies combined with pronounced fluctuations in the activity of pancreatic enzymes, the diagnosis of benign pancreatic hyperenzymemia (Gullo's syndrome) is the most likely diagnosis in our patient.

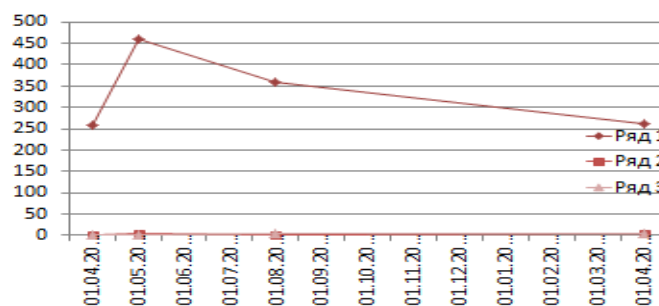


Fig. 1.

Features of clinical observation. A patient of 17 years is diagnosed with Gullo's syndrome, which is characterized by a pathological increase in serum pancreatic enzymes in the absence of a symptom of pancreatic disease.

Conclusions. The accidentally detected hyperfermentemia was a reason for an in-depth examination, but with a detailed history, a thorough physical and laboratory-instrumental examination involving ultrasound and computed tomography, abdominal organs, and MRSP of abdominal cavity, a pathology that explains the increase in activity enzymes of the pancreas, could not be identified. Patients with BPH are not a high risk for pancreatitis episode and knowledge of this entity is very important, because it can prevent performing complex and several diagnostic studies.

REFERENCES

1. Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М., Загореко Ю.А. Макроамилаземия — безобидное заблуждение или опасное незнание? Современная гастроэнтерология. 2006; 32(6): 93—9.
2. Абдуганиева Д.И., Одинцова А.Х., Чермина Н.А., Хафизова А.Х. и др. Всегда ли гиперамилаземия связана с хроническим панкреатитом? Практическая медицина. 2011; 55(7): 157—9.
3. Galassi E., Birtolo C., Migliori M., Bastagli L. et al. A 5-year experience of benign pancreatic hyperenzymemia. *Pancreas*. 2014 Apr 16. [Epub ahead of print].
4. Abduganieva D.I., Odintsova A.Kh., Cheremina N.A., Khafizova A.Kh. et al. Whether always the hyperamylasemia is consequence of chronic pancreatitis? *Prakticheskaya meditsina*. 2011; 55(7): 157—9. (in Russian)
5. Crook M.A. Hyperamylasaemia: don't forget undiagnosed carcinoma. *Ann. Clin. Biochem.* Published online before print November 5, 2013, doi: 10.1177/0004563213510490

CURRENT APPROACHES TO PRIMARY CARE DELIVERY IN UKRAINE: A REVIEW OF THE REGULATORY FRAMEWORK

Ph.D. Stepanova Halyna Mykolaivna, Ukraine, Cherkasy Medical Academy

*Ph.D. Shaposhnikova Valentyna Mykolaivna, Ukraine, Cherkasy Medical Academy, Head of the
Department of Therapeutic Disciplines*

Shaposhnikov Yuriy Vadymovich, Ukraine, Cherkasy Medical Academy nurse-bachelor

Abstract. *The article is an overview of key documents that are part of the current legal framework of Ukraine for the provision of primary medical care. Such review is necessary in view of the frequent changes in the legislation and by-laws in Ukraine, the active reform activities of the last few Ukrainian governments. The authors note that the most drastic changes occurred in 2018. At present, the reform of the primary link has been completed. Primary health care is mainly provided by the Centers for Primary Health Care. This does not exclude the presence of other forms of group medical practices and individual practices. The article describes the basic principles on which the primary care system in Ukraine operates today, shows the most significant changes in recent years, in particular, the introduction of funding through a specially created National Health Service, the launch of eHealth information system, the authorization for use in medical practice of international clinical protocols and replacement of annual medical test for screening reviews.*

Keywords: *primary care delivery, primary medical care, legal framework, Centers for Primary Health Care, National Health Service.*

Introduction. At the first line of care, over 80% of patients and victims start and end their treatment (Hyrina, Pasieshvili & Popik, 2013). However, the health care system operating in Ukraine during the Soviet and post-Soviet times preferred specialization, and the functions of family physician were distributed among district therapists, pediatricians, obstetricians, guilds, and adolescents doctors. This made healthcare extremely high-priced, unconvenient, and (in the face of lack of funding) ineffective.

In 2000, the Ukrainian government adopted comprehensive measures to introduce family medicine into the health care system. It was envisaged to change the organization of primary care to the main principles of family medicine by 2005. However, the expected results were not achieved, which led to the reform of the primary care unit for a long time to be incomplete. It is only in recent years that very decisive steps have been taken in this area, but it was decided to abandon total dominance in the primary model of family medicine.

Frequent changes in legislation and by-laws in Ukraine, active reform activities of the last few Ukrainian governments make it necessary to prepare a review of the current regulatory framework (at least key documents). This is the purpose of the authors of this study.

Research results.

Currently, family medicine in Ukraine is a one of many forms of primary care. This assistance may also be provided by therapist, pediatrician and their teams.

The provision of primary medical care (PMC) is governed by the Ministry of Health of Ukraine order of 19.03.2018 No. 504 "On Approval of the Procedure for Primary Care" (Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy, 2018b).

The PMC team is a group of health care professionals consisting of one doctor and at least one specialist (nurse, midwife, paramedic, etc.) who works in conjunction with or under the direction of a physician. The primary goal of the PMC team is to provide the population with comprehensive and integrated services, continuous and patient-centered PMC aimed at meeting the needs of the population to recover and maintain health, prevent disease development, reduce the need for hospitalization and improve quality of life.

Primary care is provided during the patient's personal admission. The PMC provider may decide to provide individual PMC services at the patient's place of residence (or stay) or using telecommunication equipment according to the PMC provider's mode of operation. The decision to provide a PMC at the place of residence (stay) of the patient cannot be made solely on the basis of the

distance of his / her place of residence (stay) from the place of PMC provision and (or) the patient's lack of funds to travel to the place of PMC provision.

PMC is provided to patients according to the mode of operation (hours of patient admission by PMC physician), which is independently determined by the PMC provider in agreement with the owner. Information about the mode of operation of the PMC provider should be posted: at the place of the PMC provider in a patient accessible place; on the websites (web pages) of the relevant PMC provider (if any). During the temporary absence of a PMC physician due to his holidays (vacation) or other circumstances, the PMC provider is obliged to ensure the continuity of the PMC services.

The PMC provider provides the opportunity to make an appointment for patients with a PMC physician in person, by telephone, e-mail or other available telecommunication.

For each case of PMC, the physician or other health care provider who is part of the PMC team shall record in the medical records in accordance with the International Classification of Primary Care (ICPC-2-E) and, if necessary in accordance with the International Classification of Diseases (MKH 11).

Patients have the right to choose their own primary care physician. The specific mechanism for choosing or changing a doctor is defined by the order of the Ministry of Health of Ukraine dated 19.03.2018 No. 503 "On Approval of the Procedure for Selection of Primary Care Doctor and Forms of Declaration for Selection of Primary Care Doctor" (Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy, 2018d). Periodically given the opportunity to change the doctor. The choice is documented by listing a person or family on the list of a doctor, making "declarations". Thus, a specific agreement is made between the patient and the doctor. The optimum amount of primary care practice is: 1800 people per general practitioner - family doctor; 2000 persons per one physician-therapist, 900 persons per one pediatrician physician.

Pursuant to article 34, paragraph 3, "Fundamentals of the Ukrainian legislation on health care" (edition 2019) (Osnovy zakonodavstva Ukrainy pro okhoronu zdorovia, 1993), the doctor has the right to refuse further management of the patient, if the latter does not comply with medical prescriptions or internal rules regulations of the health care institution, provided that it does not endanger the life of the patient and the health of the population.

In addition to the principle of free choice of doctor, another principle was introduced - controllability. It means that the patient receives all medical services from his or her family doctor or at his / her prescription. For getting special or inpatient care patient need to have requires from the first line care (PMC team) which determines the needs and choose the location and form of assistance.

Primary care medical practice in Ukraine is mainly provide in Primary Health Care Centers (CPIs). The activities of such centers are governed by the order of the Ministry of Health of Ukraine dated 29th of July, 2016 No. 801 "On Approval of the Regulations on the Center for Primary Medical (Health) and the Regulations on its Units" (Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy, 2016b). The MDCS is headed by the Chief Medical Officer.

The MLSP is created by the decision of the local self-government bodies - city, district, united territorial community.

The CPCMS includes structural units - outpatient clinics. The outpatient clinic is set up to provide more than 1500 people in the city and more than 1200 people in rural areas. One or more general practitioners - family doctors (or physicians, pediatricians) are employed in the outpatient clinic, taking into account the population size. The dispensary is headed by the head.

In rural areas, and in some cases in cities, pre-medical care may be provided by a medical assistant (FAP) or a medical assistant (FP), which are separate outpatient units. The FAP / OP is headed by the head.

Remote locations and outpatient clinics and FAPs / AFs may create temporary medical centers where outpatient or FAP staff are temporarily housed.

CPMSD is not the only possible form of group practice. Primary care providers can be healthcare institutions of any legal form, community facilities, or private clinics.

The list of equipment to be provided by the primary health care facility is contained in the Example of logistic equipment of health care establishments providing primary health care, approved by the Ministry of Health of Ukraine order of 26.01.2018 No. 148 (Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy, 2018a).

The staff of the facility providing the PMC population with the equipment listed in the Indicative List must adhere to the rules of the sanitary-epidemic regime, as well as to do everything

possible to create comfortable conditions for patients. For this to be possible, the family doctor and the family nurse must comply with the requirements of the Ministry of Health of Ukraine order “On Approval of the State Sanitary Rules and Regulations“ Sanitary and Epidemic Requirements for Health Care Institutions that Provide Primary Medical (Health) Assistance” of 02.04.2013 No. 259 (as revised in 2019) (Ministry of Health of Ukraine, 2013).

Since 2018, a national insurance system has started operating in Ukraine, which covers treatment (so far) only at the primary level. State health insurance starts working. Primary care is paid by the state through the National Health Service of Ukraine. The essence of reform lies in the transition from bed-to-patient financing to patient-centered health care, that is, essentially, to the financing of an insured event.

The transition takes place in accordance with the Law of Ukraine dated 06.04.2017 No. 2002 “On Amendments to Certain Legislative Acts of Ukraine on Improving the Legislation on the Activities of Health Care Institutions” (Pro vnesennia zmin, 2017) - this law introduced the autonomy of medical institutions. The law, in particular, introduces the concept of "public health service (medical service)" and the provisions according to which public health facilities can function as municipal non-profit enterprises and state property as state-owned enterprises or public institutions. At the same time, their privatization is prohibited.

The list of primary care medical services includes:

1. Dynamic monitoring of patients' health using physical, laboratory and instrumental research in accordance with industry standards in the field of health care.

2. Diagnosis and treatment of the most common diseases, injuries, poisonings, pathological, physiological (during pregnancy) conditions.

3. Dynamic observation of patients with diagnosed chronic diseases (support of patients with chronic diseases and conditions), including a set of diagnostic and therapeutic interventions, which are provided by industry standards.

4. Provision of emergency medical assistance in case of physical or mental health disorders to patients within the PMC, if such disorder occurred during the patient's admission to the PMC doctor and if the patient does not require emergency, secondary (specialized) or tertiary (highly specialized) medical care.

5. Referrals to patients who do not require emergency medical care to provide them with secondary (specialized) or tertiary (highly specialized) medical care.

6. Interaction with providers of secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care for the purpose of timely diagnosis and treatment of diseases, injuries, poisonings, pathological, physiological (during pregnancy) conditions taking into account the peculiarities of the patient's state of health.

7. Compulsory medical interventions for patients with existing risk factors for certain diseases.

8. Carrying out preventive interventions, including: vaccination in accordance with the requirements of the calendar of preventive vaccinations; preparing and sending reports of infectious disease, food, acute occupational poisoning, unusual response to vaccinations; conducting epidemiological surveys of single cases of infectious diseases.

9. Provision of counseling aimed at eliminating or reducing habits and behaviors that pose a health risk (smoking, alcohol, other psychoactive substances, unhealthy nutrition, poor physical activity, etc.) and developing healthy lifestyle skills.

10. Dynamic observation of uncomplicated pregnancy and (if necessary) referral to a gynecologist at a secondary care facility.

11. Medical supervision of a healthy baby.

12. Provision of individual palliative care services to patients.

13. Referral of patients according to medical evidence for palliative care beyond the scope of PMC.

14. Appointment of medicines and medical products, technical means of medical rehabilitation with registration of relevant documents in accordance with the requirements of the legislation.

15. Maintenance of primary records, registration of certificates, sheets of disability and directions for passing medical and social examination, as well as medical certificates of death.

16. Interaction with social services for patients whose social conditions affect health.

17. Interaction with public health actors.

Within the scope of medical services for the provision of PMC, the following laboratory and instrumental diagnostic tests are performed: general blood count with leukocyte formula, general urine test, blood glucose, total cholesterol, blood pressure measurement, electrocardiogram, weight measurement, height, waist circumference, rapid pregnancy tests, troponins, HIV, viral hepatitis.

In addition to the state health insurance system, there is also a voluntary health insurance system in Ukraine.

It is impossible to create management systems in modern healthcare without adequate information. The Ministry of Health of Ukraine is launching a medical information system called eHealth. It has already covered the primary link in medicine - it provides for the process of declaring between patients and doctors. In the future, eHealth is expected to replace paper medical records (as long as the process goes into test mode) and printed references. Doctors have already started prescribing electronic prescriptions (for this purpose, in 2018 and 2019, necessary amendments were made to the Ministry of Health of Ukraine order No. 1960 of July 19, 2015 "On Approval of Rules for Prescription of Medicines and Medical Devices...") (Ministerstvo okhorony zdorovia Ukraine, 2005).

The Ministry of Health of Ukraine is taking steps to fully transform PMC, as well as health care in general, into evidence-based medicine. According to the Ministry of Health of Ukraine order No. 1422 of December 29, 2016, international clinical protocols and guidelines are allowed to be used in medical practice (Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy, 2016a). The introduction of international protocols in Ukraine should accelerate the access of Ukrainian physicians to the achievements of modern world medicine, after all their own unified protocols in Ukraine are being adopted slowly.

Until 2018, primary health care preventive work was done on the basis of dispensary care. The annual medical examination of the entire population involved active dynamic monitoring of the health status of all population groups: both healthy, especially if they have risk factors and patients suffering from certain diseases. The main form of medical examination for healthy and practically healthy persons were annual preventive examinations.

However, as the Ministry of Health of Ukraine has recognized, regular inspection of healthy people is not recognized as an effective model of health care in the advanced countries of the world. In addition, medical examination in Ukraine was practically done only «on paper». Therefore, Ukraine has shifted from a clinical examination to a model of regular screening for risk groups. The Ministry of Health of Ukraine order No. 157 (Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy, 2018c) dated 26.01.2018 canceled the control cards of the dispensary supervision. Screening examinations of the adult population are mostly conducted by primary care physicians and nurses. The purpose of such examinations is to detect and prevent the development of the most common noncommunicable diseases, namely: diseases of the circulatory system, diabetes mellitus, glaucoma, pre-neoplastic, malignant neoplasms of the cervix, breast, colon and rectum.

Conclusions.

1. The legal framework of Ukraine for the provision of primary care is actively changing. The most drastic changes occurred in 2018. At present, the reform of the primary link has been completed.

2. Family medicine in Ukraine is a form of providing primary care to the population. In addition to family doctors and their teams, primary care is also provided by therapists and pediatricians, as initiated before the reforms began.

3. Primary health care is provided mainly to the Centers for Primary Health Care. This does not exclude the presence of other forms of group medical practices and individual practices.

4. Provision of a list of primary care level medical services defined by the normative acts is financed by the state through a specially created National Health Service of Ukraine.

5. The primary link activity information support is provided through the eHealth medical information system.

6. International clinical protocols and guidelines are allowed to be used in medical practice in order to introduce primary care physicians to the practice of evidence-based medicine in Ukraine.

7. In Ukraine, they have abandoned the annual population screening and switched to the model of regular screening for risk groups.

REFERENCES

1. Hyrina, O.M., Pasiieshvili, L.M. & Popik, H.S. (Eds). (2013) *Simeina medytsyna*. (Vol. 1) Kyiv: Medytsyna. [in Ukrainian].
2. Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy. (2005). *Pro zatverdzhennia Pravyl vypysuvannia retseptiv na likarski zasoby i vyroby medychnoho pryznachennia, Poriadku vidpusku likarskykh zasobiv i vyrobiv medychnoho pryznachennia z aptek ta yikh strukturnykh pidrozdiliv, Instruksii pro poriadok zberihannia, obliku ta znyschennia retsepturnykh blankiv*. # 360. [in Ukrainian].
3. Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy. (2013). *Pro zatverdzhennia Derzhavnykh sanitarnykh norm i pravyl "Sanitarno-protyepidemichni vymohy do zakladiv okhorony zdorovia, shcho nadaiut pervynnu medychnu (medyko-sanitarnu) dopomohu"*. # 259. [in Ukrainian].
4. Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy. (2016a). *Pro vnesennia zmin do nakazu Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 28 veresnia 2012 roku # 751*. # 1422. [in Ukrainian].
5. Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy. (2016b). *Pro zatverdzhennia Polozhennia pro tsestr pervynnoi medychnoi (medyko-sanitarnoi) dopomohy ta polozhen pro yoho pidrozdily*. # 801. [in Ukrainian].
6. Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy. (2018a). *Pro zatverdzhennia Prymirnoho tabelia materialno-tekhnichnoho osnashchennia zakladiv okhorony zdorovia ta fizychnykh osib – pidpriemstiv, yaki nadaiut pervynnu medychnu dopomohu*. # 148. [in Ukrainian].
7. Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy. (2018b). *Pro zatverdzhennia Poriadku nadannia pervynnoi medychnoi dopomohy*. # 504. [in Ukrainian].
8. Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy. (2018c). *Pro vnesennia zmin do deiakykh nakaziv Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy*. # 157. [in Ukrainian].
9. Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy. (2018d). *Pro zatverdzhennia Poriadku vyboru likaria, yakyi nadaie pervynnu medychnu dopomohu, ta formy deklaratsii pro vybir likaria, yakyi nadaie pervynnu medychnu dopomohu*. # 503. [in Ukrainian].
10. Osnovy zakonodavstva Ukrainy pro okhoronu zdorovia. # 2801-XII. (1993). [in Ukrainian].
11. *Pro vnesennia zmin do deiakykh zakonodavchykh aktiv Ukrainy shchodo udoskonalennia zakonodavstva z pytan diialnosti zakladiv okhorony zdorovia*. # 2002-VIII. (2017). [in Ukrainian].

ОСОБЕННОСТИ КОРОНАРНОГО РУСЛА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА

PhD, доцент Альмуханова А. Б.¹

Докторант Бапаева М. К.²

Интерн Пивцова А. М.¹

Интерн Зеленская Е. А.¹

¹Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан

²Казахстанский Медицинский Университет "ВШОЗ", г. Алматы, Республика Казахстан

Abstract. According to the WHO the main cause of death worldwide are diseases of the blood circulatory system. Type II diabetes 3 times increases the risk of coronary heart disease and significantly worsening the prognosis in this group of patients. The purpose of our study was to analyze statistical trends in patients of Almaty City Heart Centre, compare it with the data of foreign researchers, as well as to identify possible patterns in the results. The study had revealed several features in group of patients with ACS suffering from type II diabetes. We believe that the morbidity and mortality associated with ACS in patients with this endocrine pathology can be significantly reduced by adequate correction of carbohydrate and lipid metabolism, with the achievement of target levels of laboratory parameters. This will not only reduce the frequency of cardiac events before the ACS, as well as the outcome of treatment ACS.

Keywords: acute coronary syndrome; type 2 diabetes; percutaneous coronary intervention; low-density lipoprotein; triglycerides.

Актуальность. Основной причиной смерти во всем мире являются болезни системы кровообращения (БСК), от которых, по данным Всемирной организации здравоохранения, в 2016 году умерло 17,9 миллионов человек. В 2030 году от БСК, в основном от болезней сердца и инсульта, умрет около 23,6 миллиона человек. По прогнозам, эти болезни останутся основными отдельными причинами смерти [1].

Ведущее место среди БСК занимает ишемическая болезнь сердца, две формы которой: острый инфаркт миокарда (ОИМ) и нестабильная стенокардия (НС), объединенные одним названием «Острый коронарный синдром» (ОКС), представляют собой самую большую опасность для жизни больных [2]. Сахарный диабет II типа в 3 раза увеличивает риск ишемической болезни сердца (ИБС), при этом значительно ухудшая прогноз у данной группы пациентов [3]. Таким образом, данное коморбидное состояние у пациентов представляет серьезную медико-социальную проблему. Приоритетное значение в решении данной проблемы приобретает разработка научных основ формирования перспективных методов прогнозирования и профилактики как ОКС, так и снижение летальных исходов и осложнений в исходе лечения у данной категории больных. Несмотря на быстрое развитие и внедрение в практическое здравоохранение новых технологических решений в сфере оказания кардиологической помощи, острый коронарный синдром до сих пор остается наиболее распространенной причиной смерти в развитых странах. Необходимо более детально исследовать факторы, влияющие на ранние и отдаленные результаты оказания помощи больным с этой патологией. И хотя в настоящее время имеется большое количество работ по данной проблеме, множество вопросов еще остается открытыми.

Цель: проанализировать статистические тенденции у больных городского кардиологического центра (ГКЦ) г. Алматы, сравнить их с данными зарубежных исследователей, а также выявить возможные закономерности в полученных результатах.

Материал и методы. Материалом для статистического анализа послужили данные Городского кардиологического центра г. Алматы. за 2017 г. Анализ проведен при помощи программного обеспечения IBM SPSS Statistics, Microsoft Excel.

Результаты. В целом, за 2017 гг. в ГКЦ с диагнозом ОКС поступило 8847 пациентов с острым коронарным синдромом, в том числе с сахарным диабетом II типа – 1840. Из них в 748

случаях была проведена коронарная ангиография, в 1092 случаях данная процедура не была проведена. Госпитальная летальность в этих двух группах составила 2% и 3,7% соответственно.

В ретроспективное исследование было включено 548 пациентов, страдающих сахарным диабетом II типа. Среди них мужчин – 54,4%, женщин – 45,6%. Минимальный возраст пациентов составил 35 лет, максимальный – 89 лет, средний – $62,74 \pm 8,86$: мужчин – $60,43 \pm 8,8$, женщин – $65,5 \pm 8,14$ лет.

Возрастно-половая характеристика пациентов представлена следующими данными – среди пациентов младше 65 лет преобладают мужчины – 37,4%, женщины – 19,3%. В то время как среди пациентов старше 65 лет преобладают женщины – 26,3%, мужчин – 17%. ($p < 0,05$)

В контингенте больных преобладала доля больных с субкомпенсированным СД – 69%, декомпенсированным – 29,9%.

По распространенности выявленных нозологий стенокардия – 68,1%. ИМ – 21%, повторный ИМ – 10,9%.

Среди пациентов больше преобладало многососудистое поражение коронарных сосудов: 4 сосуда – 5,7%, 3 сосуда – 31,4%, 2 сосуда – 26,5%, поражение 1 сосуда – 21%.

Из общего числа больных, включенных в анализ, коронарная ангиография без дальнейшего оперативного вмешательства была проведена 39,4% пациентов. Доля пациентов с СД, перенесших оперативное вмешательство составила 60,6%. Из них стентирование проведено 37,8% пациентам. Аортокоронарное шунтирование было выполнено у 32,6% пациентов. Другие виды устранения обструкции коронарной артерии перенесли 2,9% пациентов, маммарно-коронарное шунтирование – 2,8%, аортокоронарное шунтирование с радиочастотной абляцией – 0,5%, сочетание аортокоронарного шунтирования и стентирования артерий – 0,4%.

Средний ИМТ – $29,65 \pm 4,66$, минимальный – 20, максимальный 55, пациенты с нормальным ИМТ – 10,6%, с избыточной массой тела – 46,0%, с ожирением 1 степени – 27%, с ожирением 2 степени – 10,4%, с ожирением 3 степени – 2,6%.

Средняя фракция выброса $52,4 \pm 12,19$, при этом нормальную фракцию выброса имели 28,5% пациентов, незначительно сниженную – 13,1%, умеренно сниженную – 15,9%, резко снижена – 1,8%.

Средняя скорость СКФ – $96,85 \pm 36,58$ мл/мин

При оценке соответствия показателей больных соответствию целевым уровням лабораторных показателей, было выявлено следующее:

1. Исследование углеводного обмена показало, что уровень гликемии натощак менее 6,0 ммоль/л имели 17,3% пациентов, а уровень выше 6,0 ммоль/л – 80,3% пациентов. Средний уровень глюкозы – $8,91 \pm 3,38$ ммоль/л

2. Гликированный гемоглобин менее 7% – 21,4% пациентов, более 7% – 29% пациентов. Средний уровень гликированного гемоглобина составил $7,69 \pm 2,24$ ммоль/л.

3. Холестерин до 4,5 ммоль/л имели 24,3% пациентов, а уровень более 4,5 ммоль/л отмечен у 75% пациентов.

Средний уровень холестерина $5,49 \pm 1,51$

4. Уровень ЛПНП до 2,6 ммоль/л имели 16,6% пациентов, а уровень более 2,6 ммоль/л – 81% пациентов.

Средний уровень ЛПНП $4,80 \pm 23,32$

5. Уровень ТАГ до 1,7 ммоль/л имели 38,7% пациентов, а уровень более 1,7 ммоль/л – 60,4% пациентов.

Средний уровень ТАГ – $2,46 \pm 1,78$

6. Уровень ЛПВП более 1 ммоль/л имели 69% пациентов, менее 1 ммоль/л – 30,3% пациентов.

Средний уровень ЛПВП $1,3 \pm 4,42$

В разрезе возрастного состава в группах до 65 лет и старше 65 лет статистически значимыми оказались:

показатели уровня глюкозы в крови: менее 6 ммоль/л – 14% пациентов, более 6 ммоль/л – 85,9% пациентов, и 22,7% – 77,2% пациентов соответственно ($p < 0,05$);

показатели уровня гликированного гемоглобина: менее 7% – 36% пациентов, более 7% – 63,9% пациентов, и 51,3% – 48,6% пациентов соответственно ($p < 0,05$);

показатели уровня триглицеридов: менее 1,7 ммоль/л – 33,7% пациентов, более 1,7 ммоль/л – 66,2% пациентов и 49,5% - 54% соответственно;

Таблица 1.

		СКФ				
		1 стадия ХБП	2 стадия ХБП	3 стадия ХБП	4 стадия ХБП	5 стадия ХБП
Возраст	до 65 лет	63,8%	29%	4,8%	1%	1,3%
	старше 65 лет	34,3%	49,7%	14,4%	0	1,3%

Среди пациентов младше 65 лет преобладают мужчины – 37,4%, женщины – 19,3%. В то время как среди пациентов старше 65 лет преобладают женщины – 26,3%, мужчин – 17% ($p < 0,05$).

В разрезе полового состава среди групп мужчин и женщин статистически значимыми оказались:

показатели уровня гликированного гемоглобина: менее 7% - 37% пациентов, более 7% - 62,9% пациентов, и 48,8% – 51,2% пациентов соответственно ($p < 0,05$);

показатели уровня ЛПВП: менее 1 ммоль/л – 42,4% пациентов, более 1 ммоль/л – 57,5% пациентов, 21,3% и 78,6% пациентов соответственно ($p < 0,05$);

показатели уровня СКФ ($p < 0,05$):

Таблица 2.

		СКФ				
		1 стадия ХБП	2 стадия ХБП	3 стадия ХБП	4 стадия ХБП	5 стадия ХБП
Пол	мужской	63%	29,3%	5,4%	0,7%	1,4%
	женский	37%	48%	13,1%	0,4%	1,3%

В разрезе показателя количества пораженных сосудов статистически значимым оказались:

Уровень общего холестерина ($p < 0,05$), уровень липопротеидов низкой плотности ($p < 0,05$), а также уровень триглицеридов ($p < 0,05$)

Таблица 3.

		Уровень общего холестерина (ммоль/л)		Уровень ЛПНП (ммоль/л)		Уровень ЛПНП (ммоль/л)	
		менее 4,5	более 4,5	менее 2,6	более 2,6	менее 1,7	более 1,7
		Количество пораженных сосудов	1	50,9%	49,1%	23%	77%
2	33,3%		66,7%	16,9%	83,1%	40,1%	59,9%
3	38,9%		61,1%	15,5%	84,5%	37,7%	62,3%
4	25,8%		74,2%	13,7%	86,3%	25,8%	74,2%

Обсуждение.

Частота возникновения у больных с СД не только самого ОКС, но и осложнений в разные периоды после проведенного лечения связана в большей степени с клиническими особенностями течения СД.

В Республике Казахстан в настоящее время стратегия лечения пациентов, страдающих сахарным диабетом II типа, определяется клиническим протоколом, принятым в 2014 году(4), в соответствии с которым целевыми показателями при адекватной терапии являются:

Холестерин менее 4,5 ммоль/л, ЛПВП более 1 ммоль/л, ЛПНП менее 2,6 ммоль/л, ТАГ менее 1,7 ммоль/л, глюкоза на тощак менее 6 ммоль/л, гликированный гемоглобин менее 7%.

Проанализировав полученные нами данные, мы выяснили, что большинство пациентов с сахарным диабетом II типа, поступающие в ГКЦ г. Алматы, как правило, не достигают целевых показателей уровня гликемии, гликированного гемоглобина и липидного спектра. Таким образом, мы имеем контингент пациентов, которые имеют в несколько раз больший риск не только возникновения самого острого коронарного синдрома, но и осложнений в раннем и позднем постоперационном периоде.

Разнообразие применяемых методов связано не только с такими факторами как анатомия пораженного сосуда, характер и локализация сосудистого поражения, которое у больных с сахарным диабетом II типа чаще имеет диффузный характер, и сочетанием сопутствующих патологий. Медицинские технологии часто характеризуются взаимозаменяемостью, и выбор зачастую может быть сделан на основании предпочтений врача [1, 3].

Применение инсулина увеличивает риск тромбоза стента с лекарственным покрытием при ЧКВ(6), что можно ожидать у пациентов с декомпенсацией СД, которые получают инсулин в качестве терапии. Также ряд исследований показывает, что у данной категории больных достоверно чаще возникают рестенозы при применении стентирования, что связано с патологическими процессами, которые происходят в эндотелии при нарушении обменных процессов (6). Это может несколько ограничивать применение малоинвазивных методик, что теоретически приведет к возрастанию осложнений, связанных с применением более травматичными методами оперативного вмешательства.

Выводы. Проведенное исследование позволило выявить, имеющуюся на сегодняшний день проблему пациентов, поступающих с ОКС в ГКЦ. Г. Алматы, страдающих сахарным диабетом II типа. Мы считаем, что заболеваемость и смертность, связанные с ОКС у больных с данной эндокринной патологией, могут быть значительно снижены при помощи адекватной коррекции нарушений углеводного и липидного обмена, с достижением целевых уровней лабораторных показателей. Это позволит не только снизить частоту кардиальных событий как до возникновения ОКС, так и в исходе лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. ВОЗ. Неинфекционные заболевания. Информационный бюллетень за апрель 2017 г. Женева, 2017. [Интернет]. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/ru/> (Дата обращения 15 января 2019).
2. Камалиев М. А., Альмуханова А. Б. Организация экстренной высокотехнологичной кардиологической помощи населению в Республике Казахстан. 2018. DOI: 10.21045/2071-5021-2018-62-4-1
3. Katarzyna Birkner, Bartosz Hudzik, Mariusz Gąsior. The impact of type 2 diabetes mellitus on prognosis in patients with non-ST elevation myocardial infarction. 2017. DOI: 10.5114/kitp.2017.68744
4. Клинический протокол РЦПЗ МЗ РК №26 «Сахарный диабет 2 типа» от 18.08.2017
5. Дедов И. И., Терехин С. А. Реваскуляризация миокарда у больных сахарным диабетом. 2010. URL: <https://cyberleninka.ru/article/v/revaskulyarizatsiya-miokarda-u-bolnyh-saharnym-diabetom>

ІМУНОРЕГУЛЯТОРНІ МЕХАНІЗМИ КОРОВОЇ ІНФЕКЦІЇ

К. мед. наук Гема-Багина Н. М., к. мед. наук Петров В. О., Багин М. М.

Україна, м. Ужгород, Ужгородський національний університет, стоматологічний факультет, кафедра клінічних дисциплін

Abstract. *work is devoted to the study of measles. One of the most common infectious diseases, the causative agent of which is constantly circulating in the human population. In the natural course of the epidemic process before the onset of mass vaccination, the widespread of the virus and its high contagiousness were determined by the prevalence of the infant population. Measles has traditionally been referred to as so-called "childhood infections". However, the introduction of routine vaccination, which mainly targeted the pediatric population, led to the creation of a powerful immune layer among children. For various reasons, such as the time limitation of post-vaccine immunity, the inadequacy of immunization (insufficient vaccination coverage, lack of vaccination), measles virus variability, etc. There was a shift in morbidity toward adults. Immunoregulatory mechanisms of development of measles infection have been investigated. The result of the analysis was a study of the peculiarities of the state of humoral and cellular immunity in measles infection and the relationship between them. Changes in the cytokine system were studied. The relationship of lipid peroxidation activity with the intensity of immune processes and clinical features of the measles, as well as microcirculatory disorders with metabolic and immune parameters has been established.*

Keywords: *measles, children, mechanisms of development.*

Вступ. Відомо, що одразу після початку репродукції вірусу кору мобілізуються всі захисні сили організму. Неспецифічний захист спрацьовує дуже швидко (протягом кількох годин) і здійснюється головним чином фагоцитуючими нейтрофілами. Специфічний захист при кору є складним комплексом взаємодії між гуморальними і клітинними факторами імунітету [1]. Так, імунологічна недостатність у хворих на кір з ускладненим перебігом хвороби проявляється лімфопенією, зниженням рівня загальної популяції Т-лімфоцитів, кількості Т-хелперів/індукторів, а також в окремих випадках В-лімфоцитів (переважно у дітей у віці до 3-х років), підвищенням рівня циркулюючих імунних комплексів в крові за рахунок найбільш патогенних середньо- і дрібномолекулярних імунних комплексів, дизімуноглобулінемією [18, 19]. Встановлено взаємозв'язок між імунними показниками та антигенами системи HLA [17].

Результати дослідження. Значна роль у формуванні клітинної резистентності до кору належить двом основним класам Т-клітин: Т-хелперам (CD4+) 1 і 2 типів і цитотоксичним Т-лімфоцитам (CD8+). Т-хелпери 2 типу необхідні не лише для оптимальної продукції корових антитіл. Їх активація пояснює генералізовану супресію імунної відповіді, яку спостерігають у постінфекційний період хвороби. Причому індукована вірусом кору імуносупресія в ослаблених дітей і дітей віком до 1 року може тривати від 2 тижнів до 2-3 місяців. Роль цитотоксичних Т-лімфоцитів при кору також важлива, оскільки з них утворюються клони антиген-специфічних кілерів, які уражають заражені вірусом клітини людини [1].

Вірусні інфекції, в тому числі кір, призводять до серйозних змін у цитокиновому профілі пацієнтів. Система цитокинів є універсальною системою передачі інформації як між клітинами імунної системи, так і між ними та іншими клітинами організму (епітеліальними, ендотеліальними та деякими іншими). Відомо, що більш низький рівень прозапальних цитокинів у біологічних рідинах і тканинах корелює, як правило, з більш легким перебігом хвороби і зниженням ризику виникнення ускладнень [15]. У хворих на кір у перші дні хвороби виявлено значне збільшення рівнів прозапальних цитокинів у сироватці крові. Так, рівень фактора некрозу пухлини α (ФНП α) становив 122,4 пкг/мл (норма <50,0), ІЛ-1 β - 91,37 пкг/мл (норма <50,0), ІЛ-2 - 14,73 пкг/мл (норма 10,50), ІЛ-6 - 15,81 пкг/мл (норма 8,27) [16].

На ранніх етапах хвороби відбувається зсув у сторону Th1-відповіді, що характеризується підвищенням рівня інтерферону (ІФН)- γ та інтерлейкіну (ІЛ)-2, але надалі відмічається тривалий зсув у бік Th2-відповіді або змішана Th1/Th2-відповідь, для якої типовим є підвищення вироблення ІЛ-4, ІЛ-13, ІЛ-10 і ФНП α [5,6]. Підвищений рівень ІЛ-10 може опосередкувати типову імуносупресію [8]. В той же час, виробка ІЛ-5 різко знижується при коровій інфекції [9].

Також відмічається зниження секреції ІФН α [10]. В той же час, різні дослідники виявляють неоднозначні зміни у цитокиновому статусі, оскільки система цитокінів діє за принципом мереж, що потребує одночасного визначення кількох ключових цитокінів [11]. Все більше дослідників не обмежуються вивченням традиційних ІФН- γ та ІЛ-4 і включають до своїх досліджень такі цитокіни, як ІЛ-12, ІЛ-15 [7, 13], ІЛ-10 [12]. Так, за експериментальними даними [7], вірус кору призводить до зменшення секреції ІЛ-12 і збільшення секреції ІЛ-4, що призводить до Th2-відповіді, але це, на думку авторів, не співвідноситься з пригніченням імунної системи. В організмі йдуть одночасно різні імунні реакції і рівень цитокінів у крові – результуюча цих процесів, а високі показники коефіцієнтів кореляції, отримані для різних цитокінів [14], демонструють синхронність реакції імунокомпетентних клітин (Т-хелперів), оскільки саме ці клітини синтезують основну кількість цитокінів.

Встановлено взаємозв'язок активності перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) з інтенсивністю імунних процесів і клінічними особливостями кору. У гострому періоді кору відбувається активація процесів ПОЛ, ступінь вираженості яких різна залежно від віку, ступені важкості і характеру перебігу патологічного процесу. Сумарно явища активації пероксидації ліпідів характеризується накопиченням у крові хворих як проміжних дієнових кон'югатів (ДК), так і кінцевих малонових діальдегідів (МДА) метаболітів. При цьому, найбільші значення даних показників реєструвалися при важкому ускладненому перебігу захворювання. У дітей віком 1-3 років при середньому ступеню важкості захворювання вміст ДК становив 58,7 мкмоль/л при неускладненому перебігу і 67,3 мкмоль/л – при наявності ускладнень (норма – 41,1 мкмоль/л). При важкому перебігу ці показники становили 74,7 і 81,4 мкмоль/л, відповідно. Вміст МДА при середньому ступені важкості захворювання становив 22,9 мкмоль/л при неускладненому перебігу і 30,7 мкмоль/л - при наявності ускладнень (норма – 14,8 мкмоль/л). При важкому перебігу ці показники становили 34,2 і 42,7 мкмоль/л, відповідно [20]. У гострому періоді хвороби наявні зміни у сироватці крові каталітичної активності каталази і супероксиддисмутази (СОД), які є основними ферментами системи антиперекисного захисту. Ріст рівню ферментів антиоксидантної системи відбувається за рахунок підвищеного виходу з клітин (внаслідок їх загиблості або значної проникності мембран), що є захисною реакцією організму [21]. Таким чином, дискоординація системи «перекисне окиснення ліпідів – антиоксиданти» крові у хворих з ускладненим перебігом хвороби виражається в суттєвому зростанні активності процесів ПОЛ і, в результаті дестабілізації клітинних мембран, виході в сироватку крові ферментів антиперекисного захисту, що супроводжується накопиченням ДК, МДА, недостатньою активністю каталази і СОД. У хворих на ускладнений кір виявлений синдром «метаболічної інтоксикації», про що свідчить зростання кількості «середніх молекул»; максимальній вираженості синдрому метаболічної інтоксикації відповідає більш значне підвищення рівня продуктів ПОЛ у сироватці крові [3,4]. Активація ПОЛ при кору носить фазний характер: найбільша інтенсивність ПОЛ спостерігається у розпалі хвороби, найменша – у період реконвалесценції.

Кір в гострому періоді супроводжується порушеннями системи мікроциркуляції, які полягають в зміні калібру мікросудин, проникності судинної стінки, порушеннями швидкості і характеру кровоплину, наявністю периваскулярних розладів. Їх виразність і тривалість зв'язані з важкістю і характером перебігу кору. Установлений взаємозв'язок мікроциркуляторних порушень з метаболічними та імунними показниками [2].

Висновки. Таким чином, наведені дані дають підставу стверджувати, що кір до цього часу залишається захворюванням, яке супроводжується значним відсотком ускладнень і навіть летальними наслідками [13], що потребує подальшого вдосконалення виявлення захворювання, його лікування і профілактики.

ЛІТЕРАТУРА

1. Малий В. П. Сучасні проблеми кору: клінічна картина, діагностика та лікування / В. П. Малий // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2012. – № 1/2. – С. 10–17.
2. Єршова І. Б. Стан мікроциркуляції у хворих на кір / І. Б. Єршова // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1997. – № 1. – С. 26–27.
3. Ершова И. Б. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система крови у детей, больных корью / И. Б. Ершова, Б. И. Шуль // Материалы Юбил. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию 4-й городской больницы г. Луганска. – Луганск, 1995. – Т. 1. – С. 96.

4. Ершова І. Б. Прогноз, профілактика та лікування ускладнених форм кору : автореф. дис. д-ра мед. наук : спец. 14.01.13 / Ірина Борисівна Ершова ; Київ. НДІ епідеміології та інфекц. хвороб ім. Л.В. Громашевського. – К., 1999. – 36 с.
5. Griffin D. E. Measles virus-induced suppression of immune responses / D. E. Griffin // *Immunol. Rev.* – 2010. – Vol. 236. – P. 176–189.
6. Peripheral T lymphocyte cytokine profile (IFN γ , IL-2, IL-4) and CD30 expression/release during measles infection / F. Vinante, M. Krampera, L. Morosato [et al.] // *Haematologica.* – 1999. Vol. 84, № 8. – P. 683–689.
7. Carsillo M. Cytokine imbalance after measles virus infection has no correlation with immune suppression / M. Carsillo, K. Klapproth, S. Niewiesk // *J. Virol.* – 2009. – Vol. 83, № 14. – P. 7244–7251.
8. Moss W. J. Measles: immune suppression and immune responses / W. J. Moss, V. O. Ota, D. E. Griffin // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2004. – Vol. 36, № 8. – P. 1380–1385.
9. Distinct serum cytokine levels in drug- and measles-induced exanthema / Y. Hari, A. Urwyler, M. Hurni [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 1999. – Vol. 120, № 3. – P. 225–229.
10. Measles virus suppresses interferon-alpha signaling pathway: suppression of Jak1 phosphorylation and association of viral accessory proteins, C and V, with interferon-alpha receptor complex / S. Yokota, H. Saito, T. Kubota [et al.] // *Virology.* – 2003. – Vol. 306, № 1. – P. 135–146.
11. Cytokine production patterns and antibody response to measles vaccine / I. G. Ovsyannikova, K. C. Reid, R. M. Jacobson [et al.] // *Vaccine.* – 2003. – Vol. 21, № 25/26. – P. 3946–3953.
12. Measles virus infection in adults induces production of IL-10 and is associated with increased CD4+ CD25+ regulatory T cells / X. L. Yu, Y. M. Cheng, B. S. Shi [et al.] // *J. Immunol.* – 2008. – Vol. 181, № 10. – P. 7356–7366.
13. Effects of interleukin-12 and interleukin-15 on measles-specific T-cell responses in vaccinated infants / H. A. Gans, L. L. Yasukawa, C. Z. Zhang [et al.] // *Viral. Immunol.* – 2008. – Vol. 21, № 2. – P. 163–172.
14. Топтыгина А. П. Продукция цитокинов у интактных детей и привитых вакциной "Приорикс" в ответ на стимуляцию антигенами вирусов кори и краснухи / А. П. Топтыгина, В. А. Алешкин // *Иммунология.* – 2011. – № 4. – С. 200–205.
15. Кетлинский С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – СПб. : Фолиант, 2008. – 549 с.
16. Сухов Ю. А. Влияние энтеросорбции на уровень провоспалительных цитокинов при кишечных инфекциях и кори / Ю. А. Сухов, В. В. Гебеш, А. П. Голуб // *Журнал практического лікаря.* – 2009. – № 2/3. – С. 54–57.
17. Ющук Н. Д. Ассоциация антигенов HLA классов I и II с заболеваемостью корью / Н. Д. Ющук, В. М. Фролов, И. Б. Ершова // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.* – 1998. – № 3. – С. 55–57.
18. Ершова І. Б. Клініко-патогенетичне значення порушень імунного статусу при кору в дітей та його корекція // *Український медичний альманах.* – 1998. – № 1. – С. 37–40.
19. Характер иммунологических изменений при кори и их роль в клинике болезни / И. Б. Ершова, Н. В. Грищенко, В. Н. Зенченко [и др.] // *Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики : зб. наук. праць.* – К. ; Луганськ, 1999. – Вип. 3. – С. 156–163.
20. Ершова І. Б. Корь (клініка і патогенез) / І. Б. Ершова. – Луганск : Изд-во ЛГМУ, 1997. – 232 с.
21. Anti-oxidant activity in measles / M. Cemek, F. Bayiroğlu, H. Caksen [et al.] // *Ann. Trop. Paediatr.* – 2005. – Vol. 25, № 3. – P. 175–178.

РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНОЇ АПРОБАЦІЇ ЗАХОДІВ ПРОФІЛАКТИКИ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА У ХВОРИХ З АЛІМЕНТАРНО-КОНСТИТУЦІЙНИМ ОЖИРІННЯМ

к.мед.н., Меладзе І. Н.

Україна, Кривий Ріг, «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,

Асистент кафедри стоматології ФПО «ДМА МОЗУ»

Abstract. *The relevance of the present study is due to the significant prevalence of periodontal diseases among the population of Ukraine. To improve the effectiveness of their treatment is possible through the development of complex pathogenetic approach that takes into account the presence of comorbidities, which include obesity and related metabolic disorders.*

During the clinical trials of the proposed treatment and preventive schemes in all patients in the near term clinical observation it was observed stabilization of inflammation in the periodontal tissues. The additional use of gel "Kverthial" reduced the treatment time.

In one year clinical and radiological stabilization of process was present in 80.0% of patients in the comparison group and 98% - in the main group.

Keywords: *obesity, generalized periodontitis, clinic, treatment and prevention.*

Вступ. Актуальність представленого дослідження обумовлена значною поширеністю захворювань пародонта серед населення України. Підвищити ефективність їх лікування можливо шляхом розробки комплексного патогенетичного підходу, що враховує наявність супутніх захворювань, до яких відносять ожиріння та пов'язані з ним метаболічними розладами.

За даними ВООЗ поширеність ожиріння стрімко зростає в усьому світі та з 80-х років минулого сторіччя набула характер епідемії. У 2014 році більше 600 мільйонів дорослих віком від 18 років страждали на ожиріння.

Останнім часом ожиріння також пов'язують із розвитком захворювань тканин пародонта [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7].

Згідно результатів мета-аналізу 554 посилань, зроблених за даними 70 досліджень, проведених у 57 незалежних популяціях, серед осіб з ожирінням спостерігається висока розповсюдженість патології тканин пародонта [8]. При ожирінні жирова тканина починає працювати як ендокринний орган, що впливає на метаболічний та імунний статус організму, знижуючи загальну реактивність [9, 10], та за наявності патогенної мікрофлори призводить до розвитку запально-деструктивних процесів в тканинах пародонта [11, 12] що також було доведено в експерименті на щурах [13,14,15].

Результати дослідження. Зазначимо, що при обґрунтуванні системи профілактики у обраного контингенту хворих нами була врахована менша інтенсивність медикаментозного втручання з огляду на необхідність лише підтримання стану пародонта задля профілактики прогресування запально-деструктивного процесу, а також з урахуванням явищ дисбіозу.

Згідно даних проведених клінічних досліджень в усіх дослідних хворих проведено комплексне лікування генералізованого пародонтиту у найближчий термін спостереження призвело до клінічної стабілізації запально-деструктивного процесу в навколорубних тканинах.

При цьому у хворих групи зіставлення зникнення основних клінічних симптомів запалення в тканинах пародонта спостерігалось на 10-12 день від початку лікування. В основній групі симптоми активного запалення усувались на 8 день після початку лікування, а остаточна ліквідація запального процесу наступала через 10 днів.

Ефективність проведеного лікування в дослідних групах приведена на рис. 1. У хворих групи зіставлення про клінічне одужання можна було казати у 53,4% випадків, покращення – у 39,9%, про низьку клінічну ефективність – у 6,7%. У хворих основної групи повна ліквідація запалення встановлена у 86,7% спостережень, покращання – у решти 13,3%.

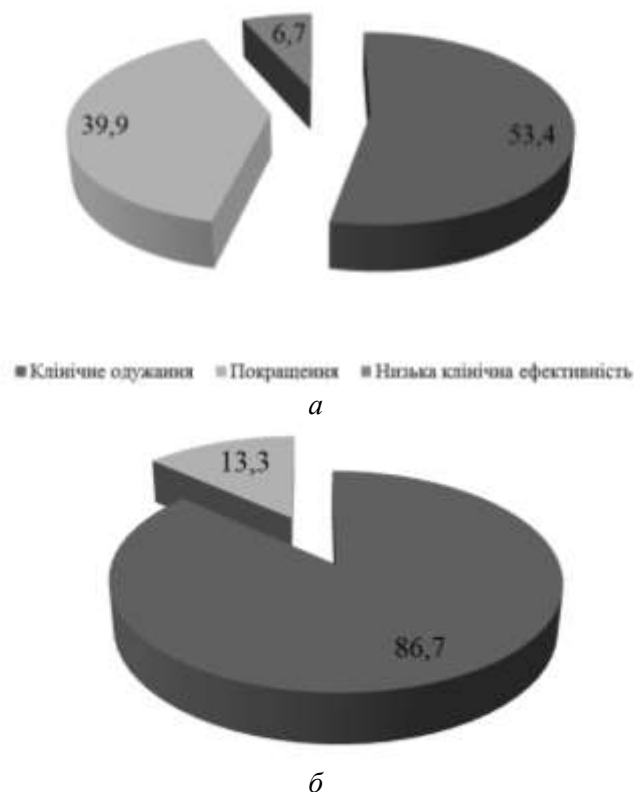


Рис. 1. Порівняльний аналіз ефективності проведеного лікування генералізованого пародонтиту у хворих: а – групи зіставлення; б – основної групи

Порівняльна оцінка результатів індексної оцінки (табл. 1) показала, що більш виражені зміни реєструються у хворих основної групи, проте статистично значущих відмінностей між показниками дослідних груп не встановлено ($p > 0,05$).

Таблиця 1. Динаміка індексів гігієни порожнини рота та стану тканин пародонта у хворих дослідних груп (бали, $M \pm m$)

Індекс	Термін спостереження		Група	
			основна (n=30)	зіставлення (n=30)
ІГ	до лікування		2,52±0,20	2,51±0,20
	після лікування	найближчий термін	1,37±0,08 ^{oo}	1,45±0,09 ^{oo}
		через 1 рік	1,50±0,10 ^{oo}	1,92±0,12 ^{oo*}
РМА	до лікування		2,16±0,06	2,15±0,07
	після лікування	найближчий термін	0,32±0,03 ^{oo}	0,40±0,03 ^{oo**}
		через 1 рік	0,40±0,04 ^{oo}	0,57±0,05 ^{oo**}
Індекс Рамфйорда	до лікування		4,10±0,15	4,08±0,15
	після лікування	найближчий термін	2,90±0,10 ^{oo}	3,00±0,11 ^{oo}
		через 1 рік	2,95±0,11 ^{oo}	3,30±0,11 ^{oo*}
ПІ	до лікування		3,75±0,12	3,75±0,12
	після лікування	найближчий термін	2,27±0,08 ^{oo}	2,35±0,08 ^{oo}
		через 1 рік	2,30±0,09 ^{oo}	2,70±0,11 ^{oo*}
СРІТН	до лікування		3,68±0,14	3,67±0,14
	після лікування	найближчий термін	2,42±0,10 ^{oo}	2,52±0,11 ^{oo}
		через 1 рік	2,50±0,11 ^{oo}	2,86±0,12 ^{oo*}
Індекс активності остеопорозу	до лікування		8,4±0,6	8,2±0,6
	після лікування	найближчий термін	–	–
		через 1 рік	7,1±0,5	7,7±0,6

Примітка. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$ між показниками дослідних груп у однаковий термін спостереження; ° – $p < 0,05$, °° – $p < 0,001$ між показниками однієї групи у порівнянні з вихідними даними.

Через рік після проведеного лікування стан тканин пародонта у хворих дослідних груп різнився. У 20,0% хворих із групи зіставлення діагностований рецидив запально-деструктивного процесу в тканинах пародонта, тоді як в основній групі виявлений лише 1 випадок загострення процесу (3,3%).

Показовою виявилась оцінка гігієнічного та пародонтальних індексів в дослідних групах у віддалений термін спостереження. Так, для індексу ПГ, значення якого через рік однаково погіршувались в дослідних групах, все ж таки зареєстровано більш помітне збереження результатів лікування в основній групі порівняно із зіставленням ($p < 0,05$, рис. 2).

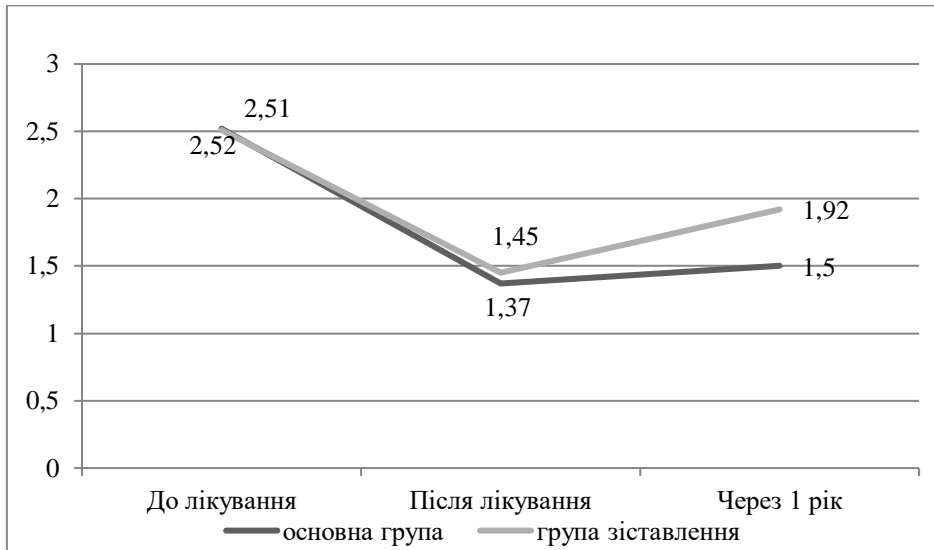


Рис. 2. Динаміка індексу гігієни ПГ у хворих основної та групи зіставлення після проведеного лікування (бали)

Про кращий стан ясен у хворих основної групи свідчили показники індексу РМА у віддалений термін спостереження ($p < 0,001$). Проте більш показовою динаміка даного індексу була в період відразу після лікування (рис. 3).

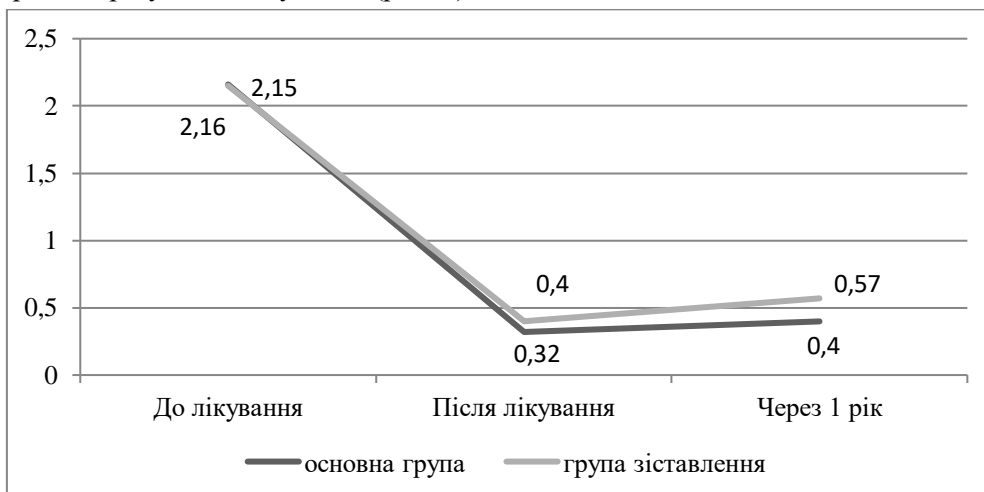


Рис. 3. Динаміка папілярно-маргінально-альвеолярного індексу (РМА) у хворих основної та групи зіставлення внаслідок проведеного лікування (бали)

Одночасно для комплексних пародонтальних індексів (Рамфйорда, ПІ та СРІТН) значення у найближчий термін після лікування не відрізнялись ($p > 0,05$), тоді як через рік в основній групі зареєстроване збереження отриманого результату в основній групі на відміну

від групи зіставлення, де відбувалось значне погіршення стану пародонта ($p < 0,05$), що видно на рис. 4. Таким чином, отримані результати доводять більшу ефективність розробленого профілактичного комплексу у віддалений термін лікування.

Через 1 рік після закінчення лікувальних втручань можна було говорити про клініко-рентгенологічну стабілізацію у 80,0% хворих групи зіставлення та 100% – основної групи.

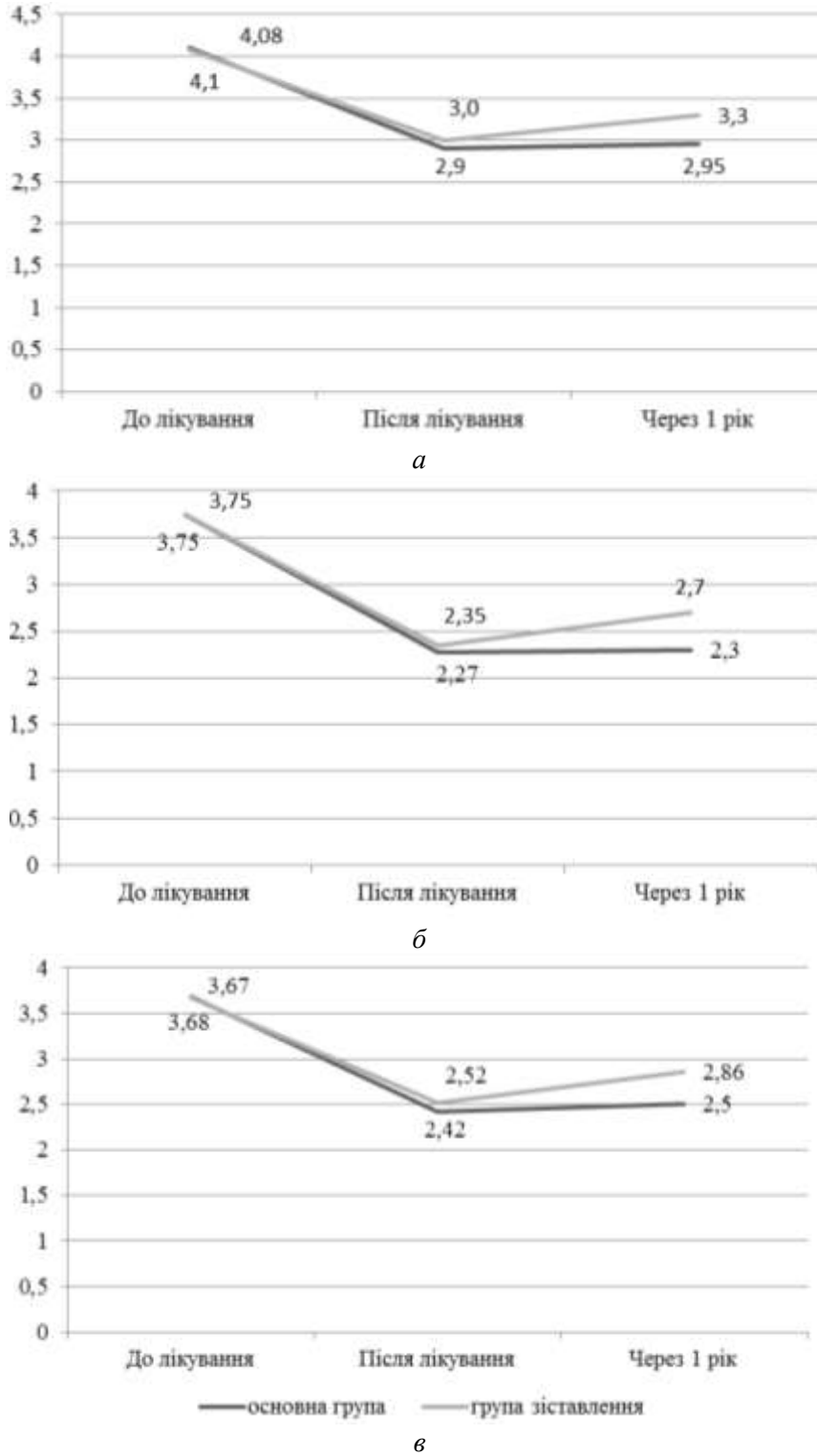


Рис. 4. Зміни комплексних пародонтальних індексів внаслідок проведеного лікування для хворих основної групи та групи зіставлення: а – індекс Рамфйорда, б – індекс PI, в – індекс CRITN

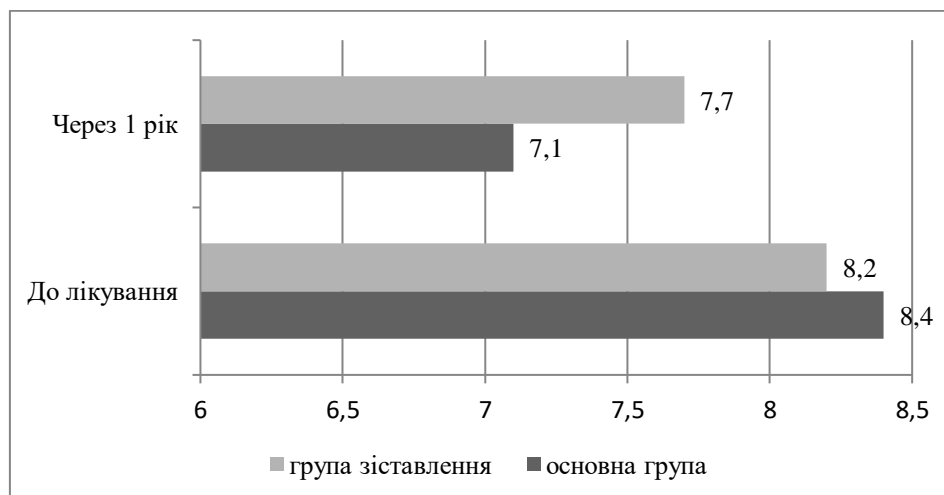


Рис. 5. Значення індексу активності остеопорозу для дослідних груп у віддалений термін спостереження (бали, $p > 0,05$)

Про позитивні зміни у стані тканин пародонта внаслідок проведених лікувально-профілактичних заходів, з більш вираженою динамікою в основній групі, також свідчили дані проведеного біохімічного аналізу змішаної нестимульованої слини (табл. 5.2). Відразу після лікування у хворих обох дослідних груп спостерігалось зниження рівня маркерів запалення, зокрема зменшувалась активність еластази ($p > 0,05$), рівень малонового альдегіду ($p < 0,05$ для основної групи та $p > 0,05$ для групи зіставлення), значення індексу АПІ ($p < 0,05$); нормалізувалась активність уреази як маркеру мікробного обсіменіння ($p < 0,05$); збільшувався показник неспецифічного імунітету – лізоцим ($p < 0,05$); зростала активність каталази, що вказує на покращення стану антиоксидантної системи порожнини рота ($p < 0,05$). В основній групі прослідковувались більш виражені зміни зазначених показників, проте достовірної різниці з групою зіставлення не встановлено ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Динаміка біохімічних показників в змішаній нестимульованій слині у хворих дослідних груп ($M \pm m$)

Індекс	Термін спостереження		Група	
			основна (n=30)	зіставлення (n=30)
Еластаза, мк-кат/л	до лікування		1,30±0,18	1,29±0,18
	після лікування	найближчий	1,10±0,13	1,15±0,16
		через 1 рік	1,10±0,13	1,30±0,18
Малоновий діальдегід, мкмоль/л	до лікування		0,40±0,05	0,39±0,05
	після лікування	найближчий	0,25±0,03°	0,30±0,04
		через 1 рік	0,26±0,03°	0,37±0,04*
Уреаза, мк-кат/л	до лікування		0,38±0,06	0,37±0,06
	після лікування	найближчий	0,17±0,04°	0,20±0,05°
		через 1 рік	0,20±0,04°	0,35±0,06*
Лізоцим, од/л	до лікування		196,0±8,5	200,0±9,0
	після лікування	найближчий	230,0±9,5°	237,0±9,8°
		через 1 рік	227,0±9,2°	210,0±9,0
Каталаза, мкат/л	до лікування		0,22±0,03	0,23±0,03
	після лікування	найближчий	0,27±0,05	0,27±0,05
		через 1 рік	0,27±0,05	0,23±0,03
Індекс АПІ	до лікування		5,8±1,0	5,8±1,0
	після лікування	найближчий	10,4±1,2°	9,0±0,9°
		через 1 рік	10,4±1,2°	6,4±0,7*

Примітка. * – $p < 0,05$ між показниками дослідних груп у однаковий термін спостереження; ° – $p < 0,05$ між показниками однієї групи у порівнянні з вихідними даними

Деяко інша картина спостерігалась у віддалений термін після лікування. Якщо в основній групі, завдяки профілактичним заходам, спрямованим на підтримку стану пародонта, отримані результати лікування зберігались, то в групі зіставлення зареєстровані суттєві зміни

біохімічних показників, значення яких наближались до вихідного рівня. Достовірні відмінності між групами спостереження розраховані для показників вмісту малонового альдегіду, активності уреаз, а також індексу АПІ ($p < 0,05$). Визначені у хворих групи зіставлення зміни у складі змішаної нестимульованої слини ілюструють зростання рівня маркерів запалення, збільшення мікробного обсіменіння, погіршення антиоксидантного захисту.

Висновки. Таким чином, застосування розробленої схеми лікувально-профілактичних заходів при пародонтиті у хворих на ожиріння, зокрема ускладнене метаболічним синдромом, дозволяє забезпечити більш тривалу та стійку клініко-рентгенологічну стабілізацію процесу в тканинах пародонта. Подібний клінічний результат можна пояснити даними біохімічних досліджень змішаної нестимульованої слини, згідно яких застосування Квертгіалу сприяє нормалізації факторів антиоксидантного захисту та неспецифічного імунітету, що призводить до зниження рівня маркерів запалення та явищ дисбіозу.

Профілактична спрямованість лікувального комплексу забезпечує попередження розвитку рецидивів пародонтиту в період між курсами лікування. Окрім того, даний лікувальний комплекс враховує особливості перебігу запально-деструктивного процесу серед осіб з аліментарно-конституційним ожирінням, ускладненим метаболічним синдромом. Спеціально розроблений, даний комплекс здатний підвищити неспецифічний імунний та антиоксидантний захист. Застосування лікувального комплексу «Квертулін», що складається з кверцетину, інуліну та цитрату кальцію, забезпечує виражену антидисбіотичну ефективність. Тим самим вдається забезпечити гальмування запальних процесів в тканинах пародонта, що дозволяє досягти пролонгації ремісії патологічного процесу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ермолаева Л.А. Анализ состояния пародонта у больных абдоминальным ожирением / Л.А. Ермолаева, А.Н. Шишкин, Н.А. Лепеева // *Стоматологический научно-образовательный журнал*. – 2012. – № 3-4. – С.8-13.
2. Зв'язок захворювань пародонта з загальносоматичною патологією / О.М. Немеш, З.М. Гонта, І. В. Шилівський, А. П. Скалат // *Новини стоматології*. – 2006. – № 2 (47). – С.34-37.
3. Association between obesity and periodontal disease in young adults: a population-based birth cohort / de Castilhos E.D., Horta B.L., Gigante D.P. [et al.] // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2012. – Vol. 39, N 8. – P.717-724.
4. Association between Periodontal Condition and Nutritional Status of Brazilian Adolescents: A Population-based Study / Cavalcanti A.L., Ramos I.A., Cardoso A.M. [et al.] // *Iranian Journal of Public Health*. – 2016. – Vol. 45, N 12. – P.1586-1594.
5. Is obesity a possible modifier of periodontal disease as a chronic inflammatory process? A case-control study / Buduneli N., Buiykoğlu B., Ilgenli T. [et al.] // *Journal of Periodontal Researches*. – 2014. – Vol. 49, N 4. – P.465-471.
6. Obesity may increase the occurrence of spontaneous periodontal disease in Wistar rats / Cavagni J., Wagner T.P., Gaio E.J. [et al.] // *Archives of Oral Biology*. – 2013. – Vol. 58, N 8. – P.1034-1039.
7. Proinflammatory cytokine levels in hyperlipidemic patients with periodontitis after periodontal treatment / Fentoğlu O., Kirzioğlu F.Y., Ozdem M. [et al.] // *Oral Diseases*. – 2012. – Vol. 18, N 3. – P. 299-306.
8. Cersosimo E. Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases / E. Cersosimo, R. A. DeFronzo // *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. – 2006. – Vol. 22, N 6. – P.423-436.
9. A study to evaluate the relationship between periodontitis, cardiovascular disease and serum lipid levels / R. Sridhar, G. Byakod, P. Pudakalkatti, R. Patil // *International Journal of Dental Hygiene*. – 2009. – Vol. 7, N 2. – P. 144-150.
10. Tumor necrosis factor- α and interleukin-6: potential interorgan inflammatory mediators contributing to destructive periodontal disease in obesity or metabolic syndrome / Khosravi R., Ka K., Huang T. [et al.] // *Mediators of Inflammation*. – 2013. – N 72. – P. 89-87.
11. Dixon J. B. The effect of obesity on health outcomes / J. B. Dixon // *Molecular and Cellular Endocrinology*. – 2010. – Vol. 316, N 2. – P. 104-108.
12. Is obesity a possible modifier of periodontal disease as a chronic inflammatory process? A case-control study / Buduneli N., Buiykoğlu B., Ilgenli T. [et al.] // *Journal of Periodontal Researches*. – 2014. – Vol. 49, N 4. – P.465-471.
13. Obesity and periodontitis: systematic review and meta-analysis / P.G. Moura-Grec, J.A. Marsicano, C.A. Carvalho, S.H. Sales-Peres // *Ciencia and Saude Coletiva*. – 2014. – Vol. 19, N 6. – P. 1763-1772.
14. Меладзе И. Н. Воспалительно-деструктивные изменения в тканях пародонта крыс при экспериментальном метаболическом синдроме и пути их устранения / И. Н. Меладзе // *Современная стоматология*. – Минск, 2016. – С. 73-75.
15. Меладзе І. Н. Дослідження впливу мукоадгезивного гелю «Квертгіал» на рівень маркерів запалення в пародонті щурів з експериментальним метаболічним синдромом / І. Н. Меладзе // *Актуальні питання клінічної медицини та післядипломної освіти*. – Кривий Ріг, 2016. – С. 97-99.

ВИКОРИСТАННЯ ГАЛЕКТИНУ-3 В ДІАГНОСТИЦІ ВУЗЛОВИХ ФОРМ ЗАХВОРЮВАНЬ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

¹Доктор медичних наук, професор *Пащенко Сергій Миколайович*,

²лікар *Кебало Дмитро Іванович*,

²лікар *Мірошникова Наталка Петрівна*,

²лікар *Юрченко Клавдія Нестерівна*,

²лікар *Званцева Еля Дмитрівна*,

¹ДЗ Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України, м. Запоріжжя, Україна,

²Таверійській центр діагностики та профілактики раку «КОМРЕЦ», м. Запоріжжя, Україна

Abstract. *There were studied the results of halektyn-3 tumor markers researches by immunocytochemical method in samples taken in thyroid gland aspiration biopsy in 230 patients. It was established that at the immunocytochemical method of examination in 90-95% of cases bright response to halektyn-3 was observed in malignant thyroid tumors materials at papillary and follicular thyroid cancer. In benign tumors, this response was weak, or it was missing. It gives confidence for introduction of this immunocytochemical method for detection of malignant tumors, or at differential diagnostics between malignant and benign tumors of a thyroid gland.*

Keywords: *thyroid gland, cancer, halektyn-3, immunocytochemistry, biopsy.*

Вступ. За даними Національного канцер-реєстру України показники захворюваності від злоякісних новоутворень (ЗН) в Україні з 1999 по 2017 рік зросли від 321,4 до 381,4 випадків на 100 тисяч населення. Приріст захворюваності на ЗН жіночого населення України з 1999 по 2017 рік зріс на 11,5 % у переважній більшості нозологічних форм.

Діагностика раку щитоподібної залози (ЩЗ) являється одним із актуальних питань сучасної тиреоїдології, так як вузлові утворення ЩЗ виявляються при УЗД у 13-67% дорослих, а виявлення раку серед них складає 5-10%. Приблизно в одному із 10-15 випадках фолікулярна неоплазія буває злоякісним новоутворенням - високодиференційним фолікулярним раком [3]. Основним методом диференційної діагностики вузлових утворень ЩЗ є тонкогільна аспіраційна біопсія з цитологічним дослідженням препарату [2,6]. Але на доопераційному етапі діагностика фолікулярних пухлин ЩЗ визиває особливі складності, які зв'язані з відсутністю точних цитологічних критеріїв для диференційної діагностики доброякісних і злоякісних захворювань ЩЗ [1]. Доля таких невизначених аспіратів може досягати 30% [9]. За іншими даними, у пацієнтів з цитологічними ознаками фолікулярної неоплазії, спрямованих на оперативне лікування, при гістологічному дослідженні не більше 8-17% вузлів виявляються злоякісними [10]. Тому за відсутності явних морфологічних ознак переродження клітин, почали розроблятися і впроваджуватися в лікувальну практику на доопераційному етапі діагностики імуноцитохімічні методи досліджень [15, 17].

Велика кількість помилково позитивних та помилково негативних результатів діагностики злоякісних новоутворень щитоподібної залози обумовлена складностями оцінки морфологічної картини клітин на різних етапах канцерогенезу. Тому актуальним є пошук молекулярних чинників які зможуть підвищити точність діагностики етапу малігнізації новоутворень щитоподібної залози.

Проведені дослідження показали, що найбільш інформаційною в діагностиці пухлин щитоподібної залози є оцінка галектину-3 яка дозволяє підвищити ефективність виявлення злоякісних новоутворень [13, 14, 16]. Таким чином, пошук нових молекулярно-біологічних методів діагностики дає надії на вирішення питання покращення виявлення раку ЩЗ що дозволяє зменшити кількість не достатньо обґрунтованих операцій [4,5,18].

Галектин-3 є одним з активно вивчаємих онкомаркерів, який дозволяє диференціювати аденоми ЩЗ і злоякісні пухлини. Він є глікопротеїном із сімейства лектинів і являється маркером розвитку неопластичного процесу. Галектин експресується багатьма епітеліальними і імунними клітинами. Також він приймає участь у пухлинній прогресії: клітинній адгезії, в процесах

проліферації, диференціювання та апоптозу клітин, стимулює ангиогенез, залучений в процеси злоякісної трансформації і метастазування, а також має імуносупресивну дію. Галектини локалізуються в цитоплазмі та ядрі, на поверхні клітин та в міжклітинному просторі. Багато досліджень свідчать, що галектин-3 є корисним маркером для діагностики карцином щитоподібної залози низького ступеню злоякісності [8]. За даними досліджень експресії галектину -3 в тканинах щитовидної залози з різними патологіями, маркер спостерігався в 92-100% випадках при папілярному раку ЩЗ, в 45-90% - при фолікулярному, в 3-45% - при аденомах і в 17% – при багатовузловому зобі ЩЗ. Зіставлення результатів імуногістохімічного та імуноцитохімічного досліджень після оперативних втручань пацієнтів дозволяє стверджувати, що експресія галектина-3 може успішно визначатися в цитологічному матеріалі [7].

Мета дослідження: вивчити можливості використання галектину-3 у діагностиці вузлових форм захворювань щитоподібної залози.

Результати дослідження. Було обстежено 230 хворих, які звернулись з вузловими вадами щитоподібної залози на протязі 2010 – 2015 років. Середній вік хворих склав 45,3 років. До стандарту обстеження входили: вивчення анамнезу, клінічні обстеження, ультразвукові обстеження, тонкогільні аспіраційні біопсії вузлів щитоподібної залози (ТАБ), цитологічне та імуноцитохімічне дослідження, вивчення гормонального стану людини. Усім хворим з вузловими вадами щитоподібної залози була зроблена ТАБ. Цитологічна діагностика була проведена 230 хворим: з них вузловий колоїдний и аденоматозний зоб був у 165 хворих, аденома – у 38, тіреодит – у 27. Цитологічна діагностика вузлових вад щитоподібної залози була доповнена імуноцитохімічним методом діагностики з первинними моноклональними антитілами до галектину-3 («Novocastra», Велика Британія). Реакцію візуалізації проводили за допомогою високочутливої системи детекції Envision («Дако», Данія) з подальшим фарбуванням DAB. Була зроблена оцінка отриманих результатів клінічних, цитологічних і імуноцитохімічних досліджень із застосуванням моноклональних антитіл до галектину-3. Експресія галектину-3 при імуноцитохімічних дослідженнях спостерігалась більшістю у цитоплазмі злоякісних пухлинних клітин, у рідкісних випадках спостерігалось ядерне фарбування.

У всіх хворих з аденоматозом, проліферативними процесами, поліморфізмом та атипією клітин реакція була відсутня або слабка (Рис.1).

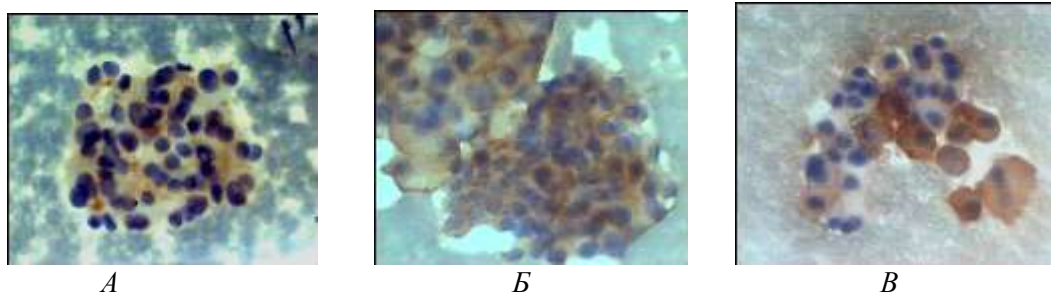


Рис. 1. Відсутність (А) та слабка (Б) експресія галектина -3 у хворих з аденоматозом, проліферативними процесами, поліморфізмом та атипією клітин (В).

У хворих на рак щитоподібної залози спостерігалася експресія галектину -3 у цитоплазмі пухлин (рис.2).

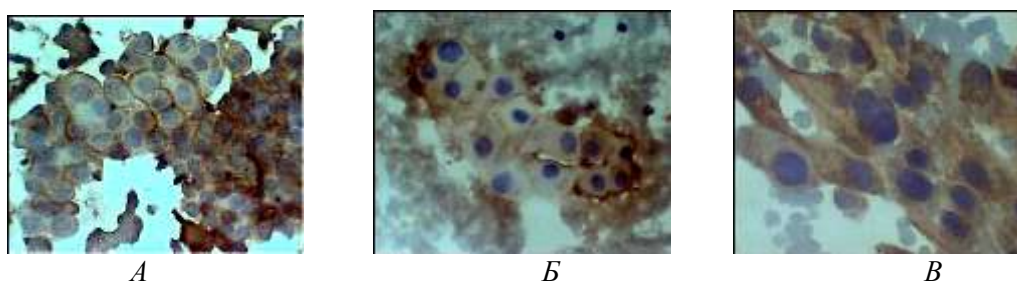


Рис. 2. Яскраво виражена експресія галектину-3 у хворих в клітинах злоякісних пухлин щитоподібної залози (А), (Б), висока експресія галектину-3 (В).

Рак щитоподібної залози був підтверджений гістологічною у 32 хворих. У 19 (95%) була яскрава реакція на галектин-3, що співпадає раніше наведеними літературними даними (92-100%). Папілярний рак визначався у 20 хворих, з них у чотирьох при цитологічному обстеженні особливостей злоякісних змін клітин не було виявлено. Фолікулярна аденокарцинома була виявлена у 9 хворих, у 8 хворих цитологічно був виявлений рак (88,8%), і у 8 (89%) реакція на галектин-3 була яскраво виражена. У 3 хворих з медулярною аденокарциномою цитологічний діагноз рака був підтверджений у 2, у всіх хворих реакція на галектин-3 була відсутня. Висока експресія галектину-3 (+++) спостерігалась при фолікулярних раках у 5 хворих (71%), яскраво виражена у 2-х (++) - 29%. При папілярному раку реакція була яскраво виражена в одній хворій (++).

Висновки. Таким чином, з метою диференціальної діагностики доброякісних та злоякісних пухлин, фолікулярного та папілярного раку пухлин ЩЗ є доцільним на доопераційному етапі проведення імуноцитохімічних досліджень. Визначення експресії галектину-3 імуноцитохімічним методом є високочутливим методом і підтверджує його важливе значення в диференційній діагностиці доброякісних та злоякісних пухлин ЩЗ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абросимов А.Ю., Двинских Н.Ю. Иммуноморфологические исследования в оценке потенциала злокачественности опухолей щитовидной железы // Вопросы онкологии. - 2009.- № 6.- С.684-691.
2. Атлас цитологической и иммуноцитохимической диагностики опухолей // Н.Н.Волченко, М.В.Савостикова – М., 2010
3. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы: Руководство. Спб.: Питер, 2006.
4. Волченко Н.Н., Решетов И.В., Славнова Е.Н. и др. Иммуноцитохимическое исследование в цитологической диагностике папиллярного рака и доброкачественных образований щитовидной железы // Российский онкологический журнал. - 2008.- №6.- С.17-21.
5. Гервальд В.Я., Климачев В.В., Авдалян А.М. и др. Рак щитовидной железы и методы его иммуногистохимической диагностики // Фундаментальные исследования. - 2014.- № 10.- С.1911-1917.
6. Діагностичні критерії вибору схем поліхіміотерапії у хворих на злоякісні лімфопроліферативні захворювання за вмістом галектинів // Методичні рекомендації.- К., 2014.-16 с.
7. Коган Е.А., Петунина Н.А., Чернышова Т.В., Лукьянченко Д.В. Определение экспрессии галектина-3 в ткани фолликулярных опухолей щитовидной железы // Клиническая и экспериментальная тиреологическая. - 2011.- №2.- С.49-56.
8. Пашенко С.М. Роль лектин-вуглеводної взаємодії в канцерогенезі // Сучасні медичні технології. - 2012. -№3(15). - с.70
9. Семенов Д.Ю., Зарайский М.И., Колоскова Л.Е. и др. Комбинированный анализ выявления мутации гена BRAF и экспрессии галектина-3 в дооперационной диагностике рака щитовидной железы // Клиническая и экспериментальная тиреологическая.- 2011. - №2.- С.49-56.
10. Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Абесадзе И.А. и др. Роль молекулярных маркеров в дифференциальной диагностике фолликулярных опухолей щитовидной железы // Клиническая и экспериментальная тиреологическая, - 2006.- №2.- С.22- 26.
11. Хазієв В.В., Гойденко Н.І. Експресія галектина-3 у фолікулярних пухлинах щитоподібної залози // Харківська хірургічна школа. - 2013.- № 4. – С.124-127.
12. Чернухина Д.Ю., Прилуцкий А.С. Роль галектина-3, HBME и цитокератина-19 в иммуногистохимической диагностике папиллярного рака щитовидной железы // Международный эндокринологический журнал. - 2012.- №5. – С 121-125.
13. Gweon HM¹, Kim JA¹, Youk JH¹, Hong SW², Lim BJ², Yoon SO², Park YM³, Son EJ¹. Can galectin-3 be a useful marker for conventional papillary thyroid microcarcinoma? // Diagn Cytopathol. 2016 Feb;44(2):103-7.
14. Bartolazzi A¹, Sciacchitano S^{2,3}, D'Alessandria C⁴. Galectin-3: The Impact on the Clinical Management of Patients with Thyroid Nodules and Future Perspectives // Int J Mol Sci. -2018.- Feb 2;19(2). -pii: E445.
15. Cho H, Kim JY, Oh YL. Diagnostic value of HBME-1, CK19, Galectin 3, and CD56 in the subtypes of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. // Pathol Int. -2018.- Nov;68(11).-P605-613.
16. Kaptan E, Sancar Bas S, Sancakli A, Aktas HG, Bayrak BB, Yanardag R, Bolkent S. Runx-Related Transcription Factor 2 (Runx2) Is Responsible for Galectin-3 Overexpression in Human Thyroid Carcinoma // J Cell Biochem. -2017.- Nov;118(11).-P 3911-3919.
17. Skaria PE, Ahmed AA, Yin H, Nicol K, Reid KJ, Singh V. Expression of HBME-1 and CD56 in follicular variant of papillary carcinoma in children: An immunohistochemical study and their diagnostic utility. // Pathol Res Pract. -2019.- May;215(5).-P880-884.
18. Trimboli P, Virili C, Romanelli F, Crescenzi A, Giovannella L. Galectin-3 Performance in Histologic and Cytologic Assessment of Thyroid Nodules: A Systematic Review and Meta-Analysis // Int J Mol Sci. - 2017.- Aug 11;18(8). - pii: E1756.

**Proceedings of the
XVI International Scientific and Practical Conference
International Trends in Science and Technology**

(Vol.2, August 31, 2019, Warsaw, Poland)

MULTIDISCIPLINARY SCIENTIFIC EDITION

Indexed by:



Passed for printing 26.08.2019. Appearance 31.08.2019.
Typeface Times New Roman.
Circulation 300 copies.
RS Global S. z O.O., Warsaw, Poland, 2019