1873

НТШ

ЛІКАРСЬКА • КОМІСІЯ

ЗАХІДНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР

1971

UNIVERSITATIS MEDICINALIS LEOPOLIENSIS SIGILLUM

A. D. 1784

SHEVCHENKO SCIENTIFIC SOCIETY
MEDICAL COMMISSION

DANYLO HALYTSKYI LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY OF
MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

WESTERN SCIENTIFIC CENTER OF THE NATIONAL ACADEMY OF
SCIENCE AND MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE

PROCEEDINGS of the SHEVCHENKO SCIENTIFIC SOCIETY

Medical sciences

2019, Volume 57, Number 2

UKRAINIAN SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

FORMER MEDICAL COLLECTION (MEDIZINISCHE SAMMELSCHRIFT)

Founded by Eugene Osarkevych in 1898

Refounded: 22.02.2017

LVIV — 2019

НАУКОВЕ ТОВАРИСТВО ІМЕНІ ШЕВЧЕНКА
ЛІКАРСЬКА КОМІСІЯ

ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

ЗАХІДНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР НАН УКРАЇНИ І МОН УКРАЇНИ

ПРАЦІ НАУКОВОГО ТОВАРИСТВА ім. ШЕВЧЕНКА

Медичні науки

2019, Том 57, № 2

УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

КОЛИШНІЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗБІРНИК

Заснований: Євгеном Озаркевичем у 1898 році

Перереєстрований: 22.02.2017

ЛЬВІВ — 2019

ПРАЦІ НАУКОВОГО ТОВАРИСТВА ім. ШЕВЧЕНКА Медичні науки
PROCEEDINGS OF THE SHEVCHENKO SCIENTIFIC SOCIETY Medical Sciences

Редакційна колегія

Засновник та видавець	Наукове Товариства ім. Шевченка (з 1898 р.)
Співзасновники та видавці	Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Західний науковий центр НАН України і МОН України
Голова редакційної колегії	**Роман Кушнір** (Голова Наукового Товариства ім. Шевченка, Україна)
Заступники голови редакційної колегії	**Роман Гладишевський** (Львів, Україна) **Ростислав Стойка** (Львів, Україна)
Головний редактор	**Оксана Заячківська** (Львів, Україна)
Заступники головного редактора	**Василь Лончина** (Чикаго, США) **Олександр Луцик** (Львів, Україна) **Валентина Чоп'як** (Львів, Україна)
Виконавчий редактор	**Олена Зімба** (Львів, Україна)
Менеджери редакції	**Іван Дзісь** (Львів, Україна **Христина Джиоєва** (Львів, Україна)
Помічник редактора	**Марта Ковальська** (Львів, Україна)
Редактор по науковій етиці	**Андрій Вергун** (Львів, Україна)
Редактор статистичних даних	**Тарас Гутор** (Львів, Україна)
Редактори контенту для соціальних мереж	**Уляна Підвальна** (Львів, Україна) **Олег Даниляк** (Львів, Україна)
Арт-дизайнер	**Іван Дзісь** (Львів, Україна)
Літературні редактори	**Павло Содомора** (Львів, Україна) (англійська), **Юлія Хомич** (англійська), **Наталія Плиса** (українська)

Редакційна рада

Олег Антонишин (Торонто, Канада)
Андрій Базилевич (Львів, Україна)
Ростислав Білий (Львів, Україна)
Борис Білинський (Львів, Україна)
Володимир Вовк (Львів, Україна
Оксана Волод (Лос-Анджелес, США)
Наталія Володько (Львів, Україна)
Наталі Верхноллі (Тулуза, Франція)
Вікторія Гаріб (Відень, Австрія)
Роман Грег (Лондон, Великобританія)
Іван Гут (Лондон, Великобританія)
Інес Дренянсевіч (Осієк, Хорватія)
Радослав Загодзон (Варшава, Польща)
Борис Зіменковський (Львів, Україна)
Ентон Куенен (Неймеген, Нідерланди)
Мацей Курпіс (Познань, Польща)
Влодзімєш Маслінскі (Варшава, Польща)
Алла Наконечна (Ліверпуль, Великобританія)
Тетяна Негрич (Львів, Україна)
Оксана Сулаєва (Київ, Україна)
Сегій Сушельницький (Доха, Катар)
Тетяна Татарчук (Київ, Україна)
Джон Уоллес (Калгарі, Канада)
Ронні Фасс (Клівленд, США)
Нельсон Фернандес (Колчестер, Великобританія)
Андрій Цибульський (Монтреаль, Канада)
Мирон Цибульський (Торонто, Канада)
Андрій Черкес (Франкфурт, Німеччина)
Орест Шевчик (Інсбрук, Австрія)
Ярослав Шпарик (Львів, Україна)
Михайло Яремчук (Бостон, США)
Юрій (Джордж) Ясків (Клівленд, США)

Редакційна рада (01.2014 – 10.2019)

Дарій Бідюк (Львів, Україна)
Роман Дутка (Львів, Україна)
Юрій Іванів (Львів, Україна)
Олександр Кіцера (Львів, Україна)
Василь Ковалишин (Львів, Україна)
Юліан Кияк (Львів, Україна)
Зоряна Масна (Львів, Україна)
Леся Матешук-Вацеба (Львів, Україна)
Олег Надашкевич
Ігор Трутяк (Львів, Україна)
Олександр Фільц (Львів, Україна)

Технічна експертиза наукових публікацій для виявлення академічного плагіату
та компіляцій здійснена антиплагіатним програмним забезпеченням AntiPlagiarism.NET;
Advego Plagiatus, версія 1.3.1.7 та Etxt Антиплагіат, версія 3.75.3.0.

Адреса: Наукове товариство ім. Шевченка, вул. Генерала Чупринки, 21, 79013, м. Львів, Україна

Фахове видання згідно наказу МОН України від 16.07.2018 № 775 категорія «Б»
в галузях медичні науки (222)
Контактна е-пошта: www.mspsss.org.ua

ISSN 1563-3950

© Праці Наукового товариства ім. Шевченка
Медичні науки, 2019

ПРАЦІ НАУКОВОГО ТОВАРИСТВА ім. ШЕВЧЕНКА Медичні науки
PROCEEDINGS OF THE SHEVCHENKO SCIENTIFIC SOCIETY Medical Sciences

Executive board

Publisher	Shevchenko Scientific Society
Endorsed by	Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine, Western Scientific Center of NAS of Ukraine and Ministry of Education and Science of Ukraine
Chairperson	**Roman Kushnir** (Chairman of Shevchenko Scientific Society, Ukraine)
Vice-Chairpersons	**Roman Gladyshevskii** (Lviv, Ukraine) **Rostyslav Stoika** (Lviv, Ukraine)
Editor-in-Chief	**Oksana Zayachkivska** (Lviv, Ukraine)
Associate Editors	**Vassyl Lonchyna** (Chicago, USA) **Aleksander Lutsyk** (Lviv, Ukraine) **Valentyna Chopyak** (Lviv, Ukraine)
Managing Editor	**Olena Zimba** (Lviv, Ukraine)
Managers of the Editorial Office	**Ivan Dzis** (Lviv, Ukraine) **Khrystyna Dzhyoieva** (Lviv, Ukraine)
Assistant Editor	**Marta Kowalska** (Lviv, Ukraine)
Research Integrity Officer	**Andrew Vergun** (Lviv, Ukraine)
Statistical Editor	**Taras Gutor** (Lviv, Ukraine)
Social Media Editor	**Uliana Pidvalna** (Lviv, Ukraine) **Oleh Danylyak** (Lviv, Ukraine)
Art Designer	**Ivan Dzis** (Lviv, Ukraine)
Language Editors	**Julia Khomych** (English), **Natalia Plusa** (Ukrainian) **Pavlo Sodomora** (Lviv, Ukraine) (English)

Editorial Board

Oleh Antonyshyn (Toronto, Canada)
Andriy Bazylevych (Lviv, Ukraine)
Borys Bilynsky (Lviv, Ukraine)
Rostyslav Bilyy (Lviv, Ukraine)
Andriy Cherkas (Frankfurt am Main, Germany)
Orest Chevtchik (Innsbruck, Austria)
Anton Coenen (Nijmegen, Netherlands)
Roman Cregg (London, UK)
Andrey V. Cybulsky (Montreal, Canada)
Myron Ivan Cybulsky (Toronto, Canada)
Ines Drenjancevic (Osicjek, Croatia)
Ronnie Fass (Cleveland, USA)
Nelson Fernandez (Colchester, UK)
Viktoria Garib (Vienna, Austria)
Ivan Gout (London, UK)
George Jaskiw (Cleveland, USA)
Maciej Kurpis (Poznań, Poland)
Wlodzimierz Maslinski (Warsaw, Poland)
Alla Nakonechna (Liverpool, UK)
Tetyana Nehrych (Lviv, Ukraine)
Oksana Sulajeva (Kyiv, Ukraine)
Serhiy Souchelnytskyi (Doha, Qatar)
Jaroslaw Shparyk (Lviv, Ukraine)
Tetyana Tatarchuk (Kyiv, Ukraine)
Oxana Volod (Los Angeles, USA)
Natalia Volodko (Lviv, Ukraine)
Volodymyr Vovk (Lviv, Ukraine)
Nathalie Vergnolle (Toulouse, France)
John Wallace (Calgary, Canada)
Michael Yaremchuk (Boston, USA)
Radoslaw Zagozdzon (Warsaw, Poland)
Borys Zimenkovsky (Lviv, Ukraine)

Previous members of Editorial Board (01.2014 – 10.2019)

Dariy Bidyuk (Lviv, Ukraine)
Roman Dutka (Lviv, Ukraine)
Yurij Ivaniv (Lviv, Ukraine)
Aleksander Filts (Lviv, Ukraine)
Oleksandr Kitsera (Lviv, Ukraine)
Vasyl Kovalyshyn (Lviv, Ukraine)
Yulian Kyyak (Lviv, Ukraine)
Zoryana Masna (Lviv, Ukraine)
Lesya Mateshuk-Vatseba (Lviv, Ukraine)
Oleg Nadashkevich
Ihor Trutyak (Lviv, Ukraine)

The technical expertise of scientific publications to identify academic plagiarism
and compilations made by antiplagiarism softwares AntiPlagiarism.NET;
Advego Plagiatus, version 1.3.1.7 and Etxt Antyplahyat version 3.75.3.0.

Address: Shevchenko Scientific Society, Generala Chuprynky Str. 21, 79013, Lviv, Ukraine

Professional journal category B from The Ministry of Education and Science of Ukraine (16.07.2018 № 775) on specialty «Medical Sciences» (222)
Contact email: www.mspsss.org.ua

ISSN 1563-3950

© Proceedings of the Shevchenko Scientific Society.
Medical Sciences, 2019

ЗМІСТ

ВІД РЕДАКТОРА 10

ОГЛЯД 13

Шандор Сабо
Захист Т-лімфоцитів за допомогогою рецептора PD-1: новий молекулярний механізм імунотерапії раку 14

Андрій Нетлюх
Діагностика та лікування розривів церебральних артеріальних аневризм (сучасний стан проблеми) 22

Оляна Михалик, Марія Коваленко
Ефективність лікарських форм з флуренізидом для профілактики і лікування небезпечних та керованих інфекційних захворювань 50

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ: ФУНДАМЕНТАЛЬНІ НАУКИ 59

Володимир Вовк, Уляна Омеляш
Лімфоцитарні інфільтрати у щитоподібній залозі у хворих оперованих з приводу тиреоїдної патології 59

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ: КЛІНІЧНІ НАУКИ 66

Василь Рудень
Про втрати років потенційного життя серед працездатного населення України внаслідок дочасної смертності з причини гострого інфаркту міокарда 66

КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ. 76

Наталія Матолінець, Рома Гайдук, Фабіан Кеттль
Порівняльна характеристика ефективності спінальної та комбінованої спінально-епідуральної анестезії під час проведення тотальної вагінальної гістеректомії 76

Євген Дзісь, Олександра Томашевська
Проблеми верифікації гематологічних неоплазій, пов’язаних з Чорнобильською радіаційною катастрофою: огляд клінічних випадків. 92

Анастасія Фуртак, Хайді Хан, Дарій Бідюк
Рідкісне пізнє ускладнення гострого панкреатиту серед чорношкірого населення Африки (опис клінічного випадку) 106

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ 116

Марта Ковальська
Функціональний стан прооксидантної та антиоксидантної систем у легенях за умов експериментального альвеоліту і стресу. 116

Марта Ломіковська, Ірина Кріль, Галина Потьомкіна, Валентина Чопяк
Цитокіновий профіль у пацієнтів з реактивним артритом, спричиненим *Chlamydia trachomatis* і вірусом Епштейна-Барра 122

Наталя Горбаль
Застосування противірусної терапії у пацієнтів із простою герпесвірусною інфекцією та системними захворюваннями сполучної тканини 128

АКТУАЛЬНО 133

Олександр Кіцера
Тридцять років відновленого Наукового Товариства Шевченка. Лікарська комісія – перші кроки 133

Уляна Підвальна
Alta alatis patent [Небо для тих, хто має крила]
(з нагоди ювілею д-ра Василя Лончини) 140

ІНФОРМАЦІЯ 145

Цервікальний скринінг від «Ескулаб» 145

РЕЦЕНЗІЇ НА ВИДАННЯ 183

Ігор Олійник
Матешук-Вацеба Л. Р. Нормальна анатомія: навчально-методичний посібник. – Львівський національний медичний ун-т ім. Данила Галицького. – 2-ге вид. – Львів: Наукове товариство ім. Шевченка: Вінниця: Нова Книга, 2019. – 432 с. . 155

Юрій Салига
Шандора Сабо, Каталін Сабо, Оксана Заячківська. Стрес: від Ганса Сельє до сьогодні. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Наукове Товариство Шевченка, Львів, 2019. – 120 с. 157

Шандор Сабо
Фредріх Мартіні «Анатомічний атлас людини» пер. з 8-го англ. вид. – 3-е вид., – Медицина, Київ 161

Олександр Кіцера
Тарас Григорович Шевченко. Кобзар. - Видавничий дім Наутілус. - 2000с. ISBN: 978-966-8574-10-8 162

ХРОНІКА 166

Анна Гаврилюк, Ірина Музика *166*

Зор'яна Масна 172

ЮВІЛЕЇ 174

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРІВ (українською) 175

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРІВ (англійською) 184

CONTENTS

EDITORIAL 10

REVIEW 14

Sandor Szabo
Protection of T-lymphocytes via PD-1 receptor: New molecular mechanism of cancer immunotherapy 13

Andriy Netliukh
Diagnosis and treatment of ruptured cerebral arterial aneurysms (current issues) . . 23

Olyana Mykhalyk, Maria Kovalenko
Effectiveness of dosage forms with flurenizide in preventive care and treatment of dangerous and controlled infectious diseases 51

ORIGINAL RESEARCH: BASIC SCIENCES 31

Volodymyr Vovk, Ulyana Omelyash
Lymphocytar infiltrates in the thyroid gland of patients operated on the basis of thyroid pathology 60

ORIGINAL RESEARCH: CLINICAL SCIENCES 65

Vasyl Ruden
On years of potential life lost among working age population in Ukreine due to premature mortality caused by the acute myocardial infarction 67

CLINICAL CASES 84

Nataliya Matolinets, Roma Hayduk, Fabian Kettl
A comparative study of the efficacy and hemodynamic changes of combined spinal epidural anesthesia and spinal anesthesia for total vaginal hysterectomy 77

Yevhen Dzis, Oleksandra Tomashevska
Problems of verification of hematological neoplasms associated with Chornobyl radiation disaster: Case-based review 93

Anastasiia Furtak, Heidi Haun, Dariy Bidyuk
Rare late complications of acute pancreatitis among coloured population in africa (clinical case description) 107

BRIEF COMMUNICATION 111

Marta Kovalska
Functional status of prooxidant and antioxidant systems in the lungs under experimental allergic alveolitis and stress 116

Marta Lomikovska, Iryna Kril, Halyna Potomkina, Valentyna Chopyak
Cytokine profile in patients with reactive artнritis caused by Epstein-Barr viral and *Chlamydial trachomatis* infections 123

Natalia Horbal
Peculiarities of of immunological parameters in patients with recurrent herpes simplex virus infection 129

CURRENT NEWS 133

Oleksandr Kitsera
Thirtieth Anniversary of the Renewed Shevchenko Scientific Society. Medical Commission - the First Steps 133

Uliana Pidvalna
Alta alatis patent [The sky for those who have wings] (on the occasion of Dr. Vassyl Lonchyna's anniversary) 140

INFORMATION 145

Cervical screening by Esculab 145

BOOK REVIEWS 183

Igor Oliynyk
Mateshuk-Vatseba L.R. Normal Anatomy: a teaching manual. - Lviv National Medical University Danylo Halytskyi. - 2nd ed. - Lviv: The Scientific Society Shevchenko, Vinnytsia: New Book, 2019. - 432 p. 155

Yuriy Salyha
Shandor Szabo, Catalin Szabo, Oksana Zayachkivska. Stress: From Hans Selye to today. Danylo Halytsky Lviv National Medical University: Lviv, The Shevchenko Scientific Society: Lviv, 2019. - 120 p. 157

Sandor Szabo
Fredrich Martini. Anatomical Atlas of human body. Translation from the 8th English edition. - 3rd ed, - Medicine, Kiev 161

Oleksandr Kitsera
Taras Hryhorovych Shevchenko. Kobzar. - Nautilus Publishing House. - 2000s.. . . . 162

CRONICLE 166

Anna Havryluk, Iryna Muzyka 166

Zoryana Masna 172

ANNIVERSARIES 174

AUTHOR GUIDELINES (Ukrainian) 175

AUTHOR GUIDELINES (English) 184

Праці НТШ Медичні науки
2019, Том 57, № 2
ISSN 1563-3950 www.mspsss.org.ua

Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci
2019, Vol. 57, 2
www.mspsss.org.ua ISSN 1563-3950

2019 рік – рік важливої роботи для нас всіх, оскільки відбулись ключові зміни у редакційній політиці часопису та підготовані нові інструкції для авторів щодо роботи над рукописами за міжнародними стандартами нового веб-сайту журналу. Наш веб-сайт www.mspsss.org.ua створено на сучасній видавничій платформі для наукових журналів згідно „Проекту загальнодоступних знань" (Public Knowledge Project) у відкритій журнальній системі Open Journal System (OJS, версії OJS 3.1.2.4) за моделлю «платинового» відкритого доступу.

Користування видавничою платформою OJS дозволило авторам, членам редакційної колегії та рецензентам вживати технічну інфраструктуру системи для подання рукописів, кількаразового рецензування, редагування, поширення інформації про конкретний внесок кожного з авторів, а також архівування друкованих матеріалів он-лайн у депозиторіях згідно з засадами інтелектуальної власності й авторськими правами ліцензії Creative Commons.

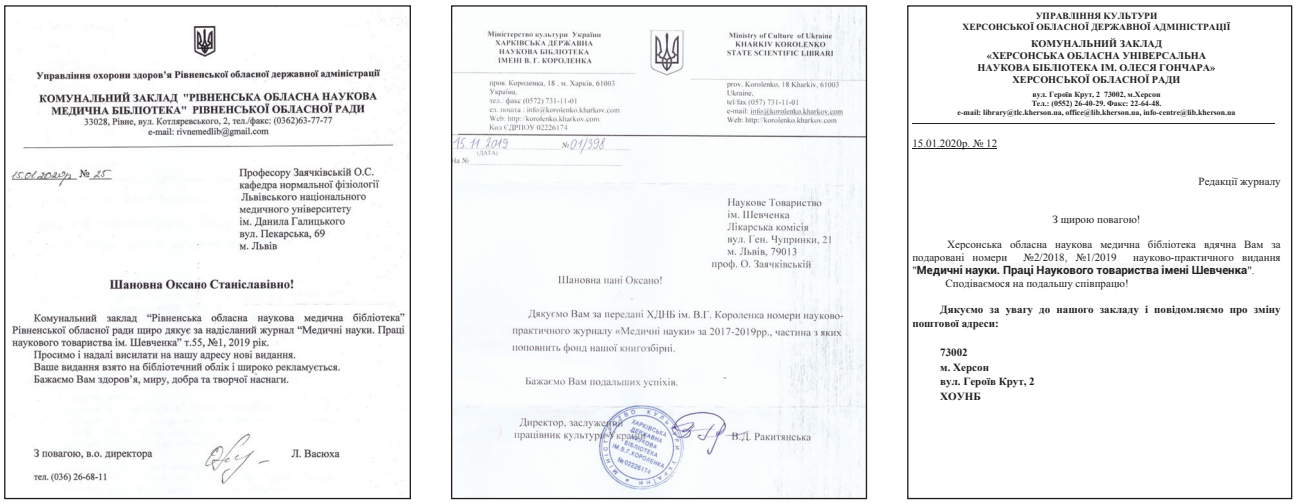
Роботу нашого журналу схвалено об'єднанням інституцій, що підтримують Сан-Франциську декларацію про оцінку досліджень (DORA, https://sfdora.org/). З метою покращення якості навичок відповідального авторства у молодих дослідників-початківців і висококваліфікованих вчених у підготовці наукових публікацій, лікарською комісією Наукового Товариства Шевченка було ініційовано та проведено науковий семінар під час 3-го міжнародного симпозіуму SMARTLION 2019, 18-20 вересня 2019 р. (рис. 1).

Завдяки турботі членів лікарської комісії Наукового Товариства імені Шевченка для розбудови національного науково-інформаційного простору друковані примірники нашого видання поширюються для депонування у всі українські високоспеціалізовані, наукові медичні та обласні медичні бібліотеки (рис. 2).

У 2019 році в журналі було опубліковано 29 статей, середній час до першого рішення - 21 день, а середній час від подання статті до публікації - 47 днів. Нами також підготовлено 7 рецензій на друковані вітчизняні і міжнародні видання.

Використання нової моделі видавничого процесу дозволило покращити відкритий

Рис. 1. Члени оргкомітету та запрошені лектори 3-го міжнародного симпозіуму SMART LION 2019 Олена Зімба, Андрій Базилевич, Анна Гаврилюк, Пауліна Сопоньська-Бржощик, Оксана Солтес, Рафал Адамчак, Валентина Чоп'як, Василь Лончина, Роксоляна Тим'як-Лончина, Оксана Заячківська, Армен Гаспарян, Шандор Сабо (зліва направо, Львів, 2019).



Управління охорони здоров'я Рівненської обласної державної адміністрації

КОМУНАЛЬНИЙ ЗАКЛАД "РІВНЕНСЬКА ОБЛАСНА НАУКОВА МЕДИЧНА БІБЛІОТЕКА" РІВНЕНСЬКОЇ ОБЛАСНОЇ РАДИ
33028, Рівне, вул. Котляревського, 2, тел./факс: (0362)63-77-77
e-mail: rivnemedlib@gmail.com

15.01.2020р. № 25

Професору Заячківській О.С.
кафедра нормальної фізіології
Львівського національного
медичного університету
ім. Данила Галицького
вул. Пекарська, 69
м. Львів

Шановна Оксано Станіславівно!

Комунальний заклад "Рівненська обласна наукова медична бібліотека" Рівненської обласної ради щиро дякує за надісланий журнал "Медичні науки. Праці наукового товариства ім. Шевченка" т.55, №1, 2019 рік.
Просимо і надалі висилати на нашу адресу нові видання.
Ваше видання взято на бібліотечний облік і широко рекламується.
Бажаємо Вам здоров'я, миру, добра та творчої наснаги.

З повагою, в.о. директора Л. Васюха

тел. (036) 26-68-11

Міністерство культури України
ХАРКІВСЬКА ДЕРЖАВНА
НАУКОВА БІБЛІОТЕКА
ІМЕНІ В. Г. КОРОЛЕНКА

Ministry of Culture of Ukraine
KHARKIV KOROLENKO
STATE SCIENTIFIC LIBRARI

пров. Короленка, 18 , м. Харків, 61003
Україна,
тел.: факс (0572) 731-11-01
ел. пошта : info@korolenko.kharkov.com
Web: http://korolenko.kharkov.com
Код ЄДРПОУ 02226174

prov. Korolenko, 18 Kharkiv, 61003
Ukraine,
tel/fax (057) 731-11-01
e-mail: info@korolenko.kharkov.com
Web: http://korolenko.kharkov.com

15.11.2019 (DATA) №01/398 На №

Наукове Товариство
ім. Шевченка
Лікарська комісія
вул. Ген. Чупринки, 21
м. Львів, 79013
проф. О. Заячківській

Шановна пані Оксано!

Дякуємо Вам за передані ХДНБ ім. В.Г. Короленка номери науково-практичного журналу «Медичні науки» за 2017-2019рр., частина з яких поповнить фонд нашої книгозбірні.

Бажаємо Вам подальших успіхів.

Директор, заслужений працівник культури України В.Д. Ракитянська

УПРАВЛІННЯ КУЛЬТУРИ
ХЕРСОНСЬКОЇ ОБЛАСНОЇ ДЕРЖАВНОЇ АДМІНІСТРАЦІЇ

КОМУНАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
«ХЕРСОНСЬКА ОБЛАСНА УНІВЕРСАЛЬНА
НАУКОВА БІБЛІОТЕКА ІМ. ОЛЕСЯ ГОНЧАРА»
ХЕРСОНСЬКОЇ ОБЛАСНОЇ РАДИ
вул. Героїв Крут, 2 73002, м.Херсон
Тел.: (0552) 26-40-29. Факс: 22-64-48.
e-mail: library@tlc.kherson.ua, office@lib.kherson.ua, info-centre@lib.kherson.ua

15.01.2020р. № 12

Редакції журналу

З щирою повагою!

Херсонська обласна наукова медична бібліотека вдячна Вам за подаровані номери №2/2018, №1/2019 науково-практичного видання "**Медичні науки. Праці Наукового товариства імені Шевченка**".
Сподіваємося на подальшу співпрацю!

Дякуємо за увагу до нашого закладу і повідомляємо про зміну поштової адреси:

73002
м. Херсон
вул. Героїв Крут, 2
ХОУНБ

Рис. 2. Подяки від Рівненської і Херсонської обласних наукових медичних бібліотек та Харківської державної наукової бібліотеки ім. В.Г. Короленка

доступ до опублікованих матеріалів, отримати статистику щодо географії авторів. На сьогоднішній день матеріали нашого видання у відкритому доступі читають у 72 країнах світу, і притому частка вітчизняних читачів складає 55%, а закордонних – 45% (рис.3), що в кінцевому результаті дозволить вживати їх на користь прогресу медичної науки, освіти і охорони здоров'я.

Висловлюємо щиру вдячність нашим рецензентам за їхню кропітку високофахову експертну роботу, які присвятили свій значний час та досвід для вдосконалення редакцій-

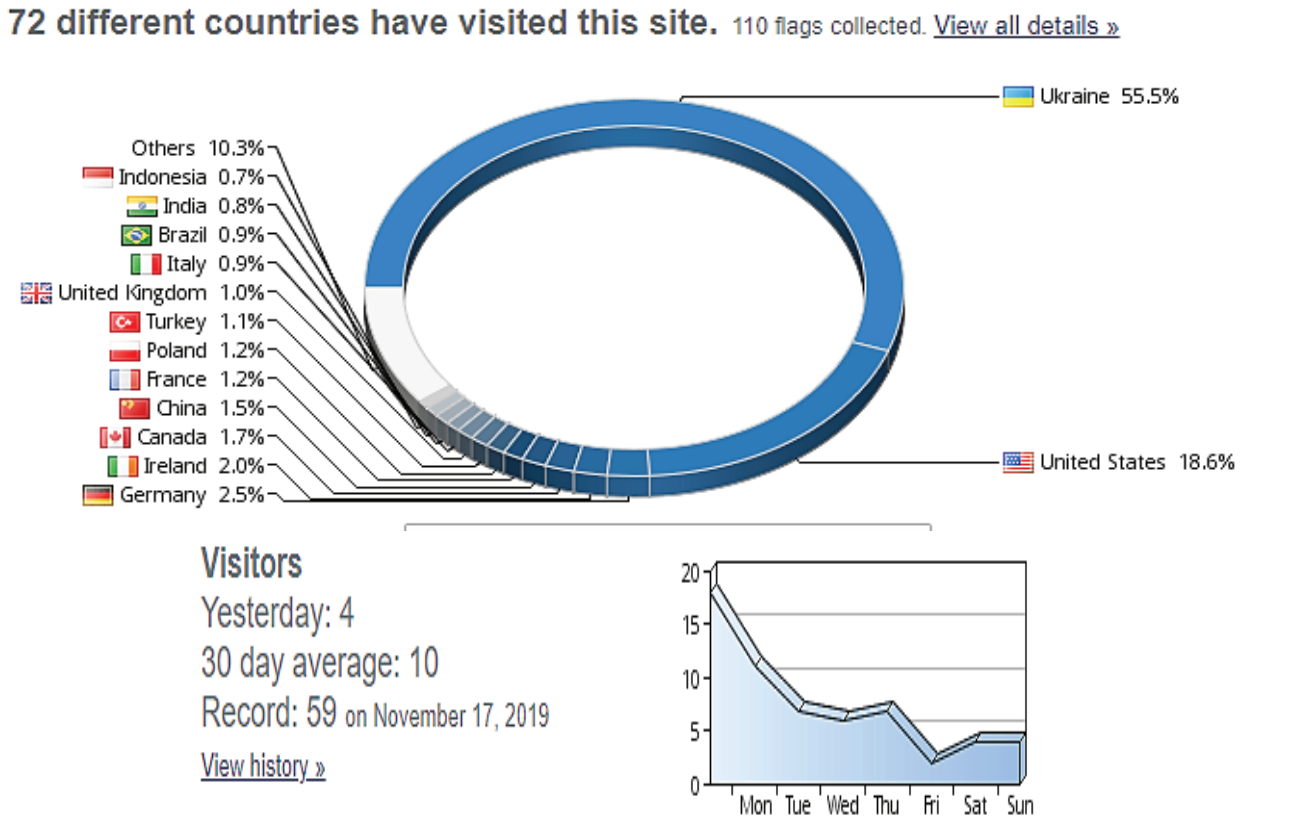


Рис.3. Статистичний аналіз про читачів журналу «Праці НТШ. Медичні науки» (на грудень, 2019 р.)

ного процесу журналу та якості наукового змісту публікацій упродовж останнього року, незалежно від того, чи матеріали авторів будуть публікуватися чи будуть відхилені.

Щиро віримо, що обмін думками між авторами, рецензентами і редакторами, їхні спільні консультації конструктивно сприятимуть покращенню наших наукових публікацій, а промоція опублікованих статей та дописів у медіа ресурсах, як Twitter, Mendeley, Publons and ResearchGate, посилить інтерес до знань і комунікації.

Цей номер журналу включає декілька публікацій від авторів, які брали участь у 3-му міжнародному симпозіумі SMARTLION 2019, 18-20 вересня 2019 р. і 26-му BOOKFORUM у м. Львові

Ми глибоко переконані, що значні спільні зусилля авторів та редакційної колегії допоможуть подальшому поступу та визнанню нашого журналу у академічній спільноті.

Оксана Заячківська

P.S.

У статті «Етюди з медичної термінології» (*Олександра Кіцери, Романи Кіцери*) в нашому часописі, № 1 за 2019 рік допущено прикру помилку – спотворено первинний текст на стор. 175, виправленням терміну «sinuitis» на помилковий термін «sinusitis», неприйнятність якого автор доказує попередньо викладеним матеріалом.

Правильно:

Отже, порівнюємо „sinus" і „sinuum", відкидаємо те, що змінилося, отримуємо „sinu-", додаємо суфікс „-itis" і отримуємо „sinuitis". Це все знали вчені старшого покоління і у них не викликало сумнівів, що не можна приєднувати суфікс, що позначає запалення, до відмінкового суфіксу.

Праці НТШ Медичні науки
2019, Том 57, № 2
ISSN 1563-3950 www.mspsss.org.ua

Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci
2019, Vol. 57, 2
www.mspsss.org.ua ISSN 1563-3950

УДК: 616-006.6]-074-085.373

Protection of T-lymphocytes via PD-1 receptor: New molecular mechanism of cancer immunotherapy*

Sandor Szabo

Department of Pharmaceutical Sciences, School of Pharmacy, American University of Health Sciences, Signal Hill/Long Beach, CA, Departments of Pathology and Pharmacology, School of Medicine, University of California, Irvine, CA, USA

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2019.02.01

For correspondence:
1600 E. Hill St., Signal Hill, CA 90755
E-mail: sszabo@uci.edu;
sszabo@auhs.edu

Received: Oct 13, 2019
Accepted: Nov 17, 2019
Published online: Jan, 26, 2020

© Sandor Szabo, 2019

ORCID ID
Sandor Szabo:
https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7202937719

Disclosures. No conflicts of interest, financial or otherwise, are declared by the author

After briefly reviewing major forms of cell death and discovery of programmed (cell) death 1 (PD-1) protein and its ligands (PD-L1 and PD-L2), this overview is focused on how PD-1 and PD-1 ligands are involved in a new form of in immunosuppression that represents a new approach to cancer therapy. Namely, tumor cells often kill cytotoxic T lymphocytes through PD-1 mechanisms – hence, PD-L1 inhibitors represent a new molecular mechanism of cancer immunotherapy. Recent translational clinical research also revealed a substantial influence of gut microbiome on response to PD-1-based cancer immunotherapy. The initial discovery was that cancer patients treated with antibiotics for various infections have diminished response to anti-PD-1 therapy. Comparing the fecal microbiota of responders to non-responders revealed increased abundance of *Akkermansia muciniphila, Faecalibacteria and Bifidobacteria* in patients showing favorable outcomes to anti–PD-1 treatment.

Conclusions: 1. Recent studies revealed how inhibition of certain cell death (e.g., cytotoxic T cells) via PD-1 leads to increased death of tumor cells. 2. The effectiveness of PD-1-based cancer immunotherapy is greatly influenced by gut microbiome (e.g., firmicutes and clostridia have positive, while bacteroidia exert negative effects). 3. Nevertheless, checkpoint inhibitors (via PD-1, PD-L1) represent a new and effective cancer immunotherapy, even in metastatic melanoma. 4. Thus, the discoverers of PD-1 and PD-L1 rightly shared the 2018 Nobel Prize in Physiology or Medicine.

***Keywords*:** Cell death, apoptosis, programmed cell death, T-lymphocytes, PD-1 receptor, PD-1 ligands, tumor cells, cancer, immunotherapy, gut microbiome

* Presented as a lecture during SMART LION, Lviv, September, 18-20, 2019

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2019.02.01

Для листування:
1600 E. Hill St., Signal Hill, CA 90755
Е-пошта: sszabo@uci.edu;
sszabo@auhs.edu

Стаття надійшла: 25.10.2019
Прийнята до друку: 17.11.2019
Опублікована онлайн: 26.01.2020

© Шандор Сабо, 2019

ORCID ID
Sandor Szabo:
https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7202937719

Конфлікт інтересів: Автор декларує відсутність конфлікту інтересів.

Захист Т-лімфоцитів за допомогогою рецептора PD-1: новий молекулярний механізм імунотерапії раку**

Шандор Сабо

Кафедра патології та фармакології, Медичний коледж Університету Каліфорнії Ірвін, Каліфорнія, США; Кафедра фармакології Фармацевтичного коледжу, Американський університет наук про здоров'я, Каліфорнія, США

Після короткого огляду основних форм загибелі клітин та виявлення ролі першого білка (PD-1) у запрограмованій загибелі клітини та його лігандів (PD-L1 і PD-L2) у даній статті описано, як PD-1 та ліганди PD-1 беруть участь у новій формі імуносупресії, що є новітнім підходом до лікування раку. Зокрема, клітини пухлини часто вбивають цитотоксичні Т-лімфоцити через механізми PD-1. Отже, інгібітори PD-L1 є новим молекулярним механізмом для імунотерапії раку.

Нещодавні міждисциплінарні клінічні дослідження також виявили значний вплив мікрофлори кишки у відповідь на імунотерапію раку за допомогою PD-1. Первинно було виявлено, що онкохворі, які приймали антибіотики від різних інфекцій, мали менш виражену реакцію на PD-1 протиракову терапію. Порівняння фекальної мікробіоти пацієнтів із терапевтичним ефектом із пацієнтами без реакції виявило збільшення кількості бактерій *Akkermansia muciniphila, Faecalibacteria and Bifidobacteria* у пацієнтів із позитивними результатами лікування проти PD-1.

Висновки. 1. Недавні дослідження показали, як пригнічення загибелі певних клітин (наприклад, цитотоксичних Т-клітин) за допомогою PD-1 призводить до загибелі більшої кількості клітин пухлини. 2. Кишкова мікрофлора значно впливає на ефективність імунотерапії раку за допомогою PD-1 (наприклад, фірмікути та клостридії мають позитивний, а бактероїди - негативний впливи). 3. Утім, інгібітори імунних контрольних точок (через PD-1, PD-L1) є новою й ефективною імунотерапією проти раку, навіть у випадку метастатичної меланоми. 4. Відтак, першовідкривачі PD-1 і PD-L1 справедливо отримали Нобелівську премію з фізіології чи медицини у 2018 році.

Ключові слова: загибель клітин, апоптоз, програмована загибель клітин, Т-лімфоцити, рецептор PD-1, ліганди PD-1, клітини пухлини, рак, імунотерапія, мікрофлора кишки

** Оприлюднено під час SMART LION 2019, 18-20 вересня, Львів

Reversible and irreversible cell injury (i.e., cell death), until recently, has been described as a spontaneous physiologic (e.g., apoptosis) or pathologic (e.g., necrosis) developments, without any connection to specific receptors. Mechanistically, cell membrane injury or mitochondrial or nuclear membrane damage (esp., in irreversible cell injury) has been described – but again, without any connection to receptors. It was then a surprise to the research community when the discovery of programmed (cell) death protein 1 (PD-1), also known as CD279 (cluster of differentiation 279), was announced in 1992 (1, 2). The discovery was regarded by many investigators as just another example of useless basic science research…

This assessment started to change when PD-1 ligands were discovered, especially after it has been established that PD-L1, the ligand on PD-1 is highly expressed on several cancer cells (2-4). Namely, when PD-L1 on tumor cells is attached to PD-1 on T-lymphocytes that normally infiltrate malignant tumors in attempt to kill the abnormal (cancer) cells, the lymphocytes become inactive and eventually die (5, 6). This is a very clever way of cancer to evade immune surveyance. i.e., the cancer cells kill the natural killer T-lymphocytes… (Fig. 1).

The unleashing of the natural immune system to attack cancer cells have been in the mind of many biomedical researchers, without much success. Even my research team (Fig. 2) that has been focused on the mechanisms of cell injury and death related to ulcerative and inflammatory diseases in the gastrointestinal (GI) tract (7, 8), started to investigate the possibilities of cancer immunotherapy, especially for the very aggressive non-small cell lung carcinoma (9). Nevertheless, our research has come to an abrupt halt when the project team leader and relatively young Martin Jadus, PhD was discovered to have an advanced lower esophageal carcinoma… Unfortunately, Martin passed away less than two years after the initial diagnosis… Because of his rapid demise, I would like to dedicate this short review article to the memory of our very creative, focused investigator Dr. Martin Jadus.

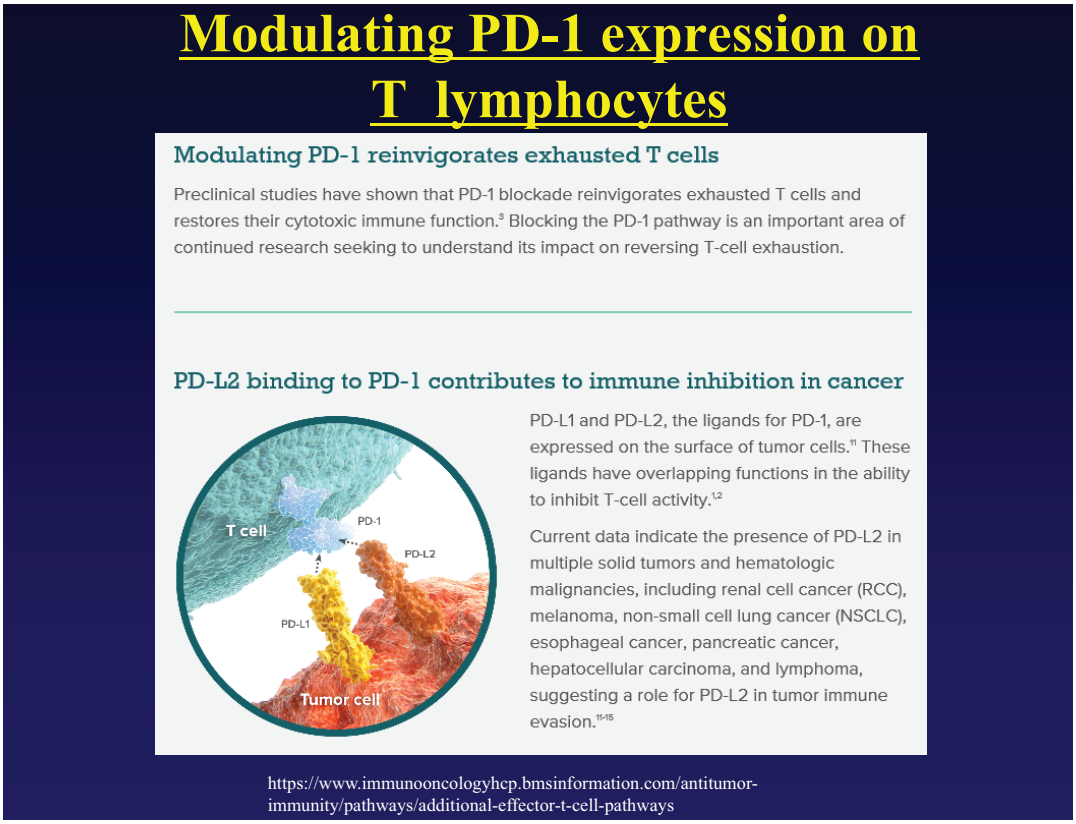


Fig. 1. Modulating PD-1 expression on lynphocytes

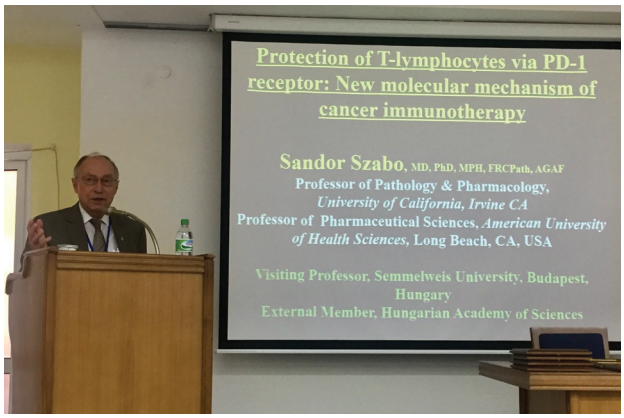


Fig. 2. Sandor Szabo during lecture, Lviv, 19.9.2019

The molecular and cellular mechanisms of lymphocyte-cancer cell interaction via PD-1

T- lymphocyte function and PD-1 expression is excellently illustrated in a video that is extracted and exemplified with four pictures in Fig. 3 (10). Namely, as T-lymphocytes in the vicinity of malignant solid or hematological tumor cells express more and more PD-1, they become increasingly exhausted and unable to exert their normal function, i.e., kill the cancer cells. Furthermore, in addition to increased expression of PD-1, other inhibitors of immune functions are also upregulated, essentially paralyzing the function of killer T-lymphocytes.

The Nobel Prize winners in Physiology or Medicine in 2018 James P.Allison and Tasuku Honjo (Fig. 4) realized that if we inhibit this interaction between PD-1 on T-lymphocytes and PD-L1 on tumor cells, natural killer lymphocytes will be allowed to exert their normal function, i.e., kill the invading cancer cells. Hence, the importance of checkpoint inhibitors and the justly awarded Nobel Prize for this major discovery (Fig. 4). The 2018 Nobel Prize also illustrates the importance of basic research that is often considered is not worth of major financial support. A recent analysis by Nature makes a strong point about this, i.e., that 2018 Nobel awards reinforce the continuous support for basic research – both intellectually and financially (11).

There is another important cellular element in the mechanisms of cancer immunotherapy, i.e., the antigen presenting cells (Fig. 4). Namely, although the surface of normal T-lymphocytes contains many antigen receptors that aim

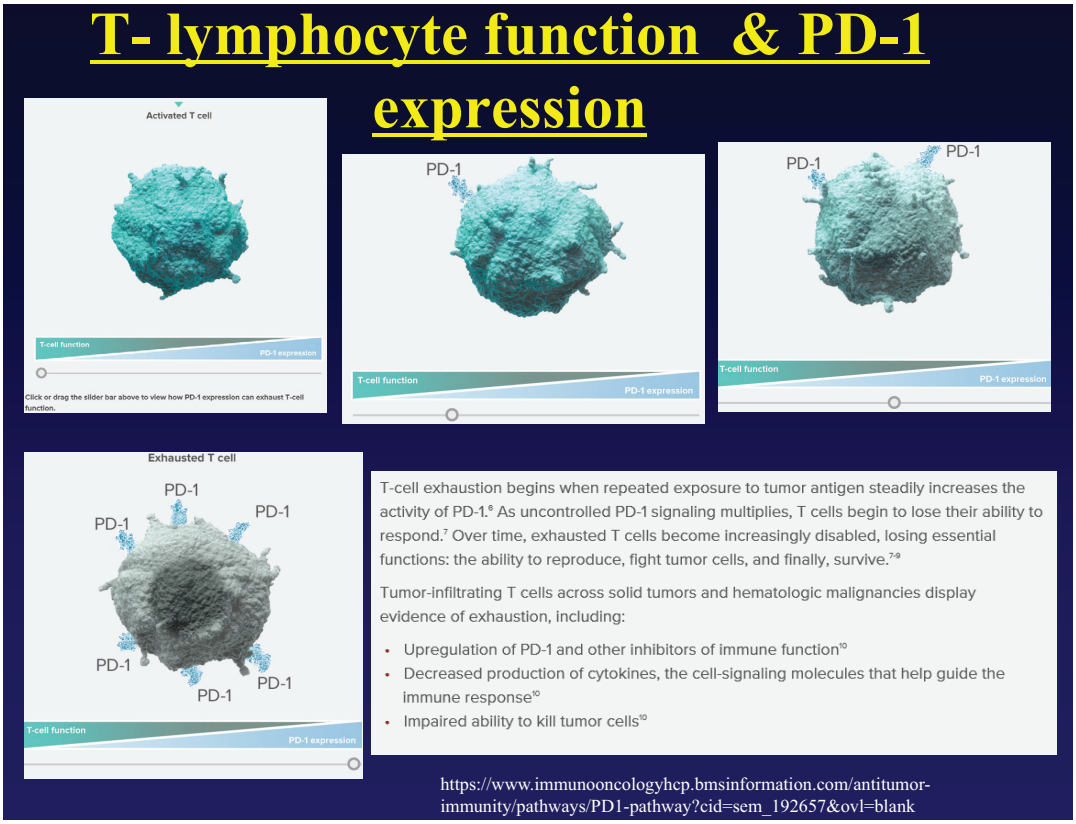


Fig. 3. T-lymphocyte function and PD-1 expression

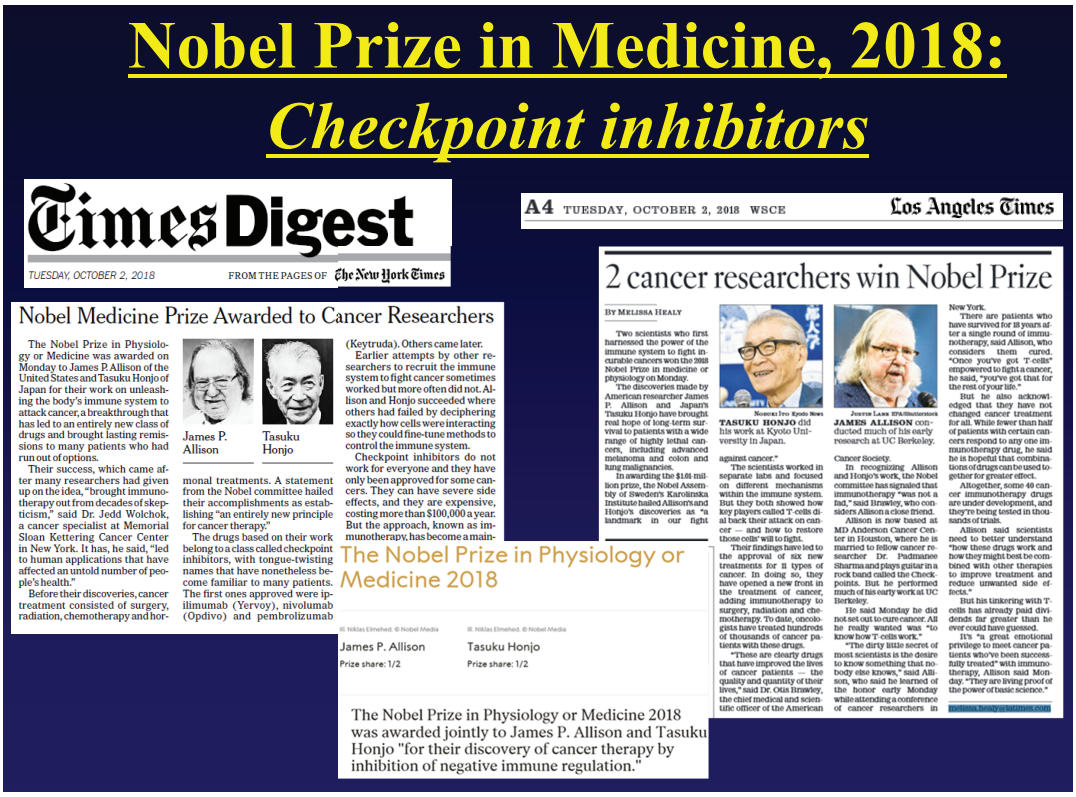


Fig. 4. Public media about the Nobel Prize winners in 2018 James P.Allison and Tasuku Honjo

to recognize foreign proteins, fragments of infected or cancer cells, killer T-lymphocytes cannot perform these functions without being activated by antigen presenting cells (12). These cells present the T-lymphocytes a cancer cell antigen, along with a costimulator and then the killer T cells start looking cells bearing this pathologic antigen and killing those cells.

Cancer cells are also very 'shrewd' and may avoid destruction by turning on the checkpoint inhibitor on T-cells that will essentially shut down, inactivate the killer T-lymphocytes, and cancer cells can proliferate and the malignant tumor grow undisturbed (Fig. 5). The new drugs, known as checkpoint inhibitors, can block these checkpoints, and then the immune system is free to destroy cancer cells. It is estimated that an activated T-call can kill thousands of malignant tumor cells.

Thus, the discovery of PD-1 receptor, its ligands and the checkpoint inhibitors unleashed our very powerful immune system to fight not only infections, but the survival and and proliferation of malignant tumor cells. This is essentially the triumph of human mind, ingenuity and basic research over one of the most important medical problems of the 20th and 21st century. Namely, with the growth of ageing population, especially in Europe, Americas and Japan, cancer incidence increases with age, and we badly needed such a breakthrough in medical research.

Examples of effectiveness and challenges of the new cancer immunotherapy

One of the first examples of the clinical efficacy of checkpoint inhibitors, as related to PD-1 and its ligands came from clinical trials with one of the deadliest tumors of our times, i.e., metastatic malignant melanoma (13). Namely, the usually small malignant melanoma often remains undetected on skin surface and very often patients present with widely metastatic tumor disease when conventional chemotherapy and radiation therapy are ineffective and cannot be used. It's, unfortunately, not surprising that the 3-year survival of these patients is about 20% and the 5-survival drops to about 10%. In contrast, metastatic melanoma patients treated with checkpoint inhibitors the 3-years survival rates reached 50-60% and many patients remained free of cancer beyond 5 years. One of the most publicized cases is the dramatic

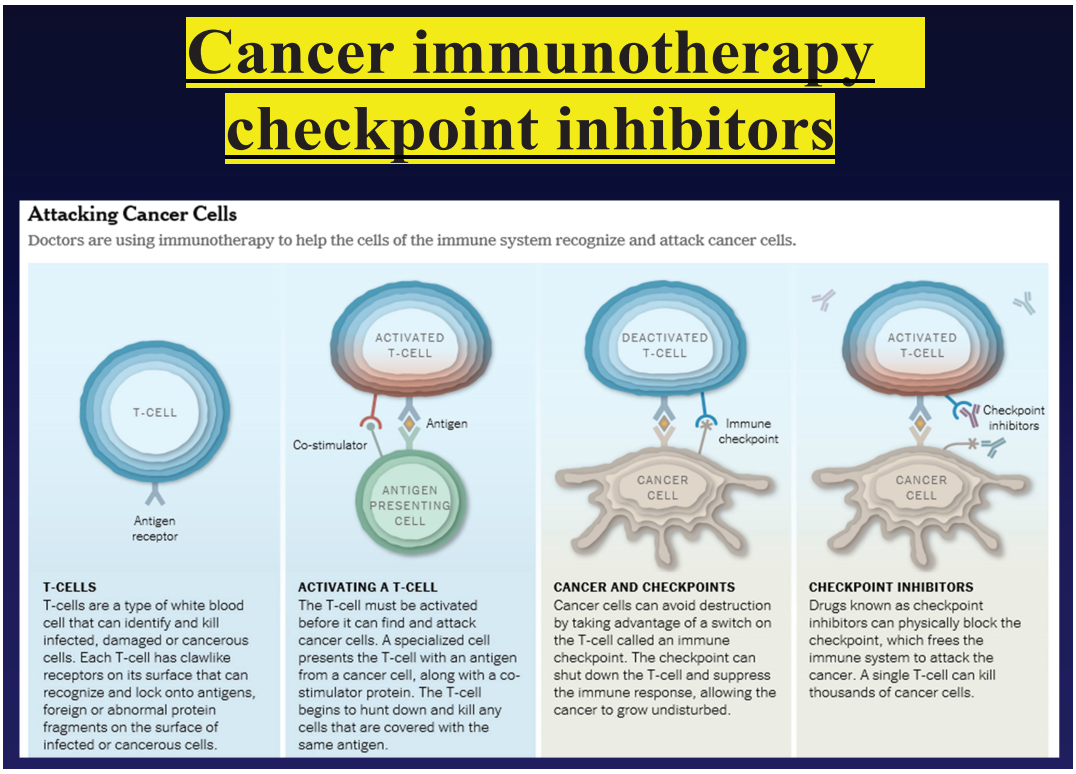


Fig. 5. Role of the antigin presinting cells in the mechanisms of cancer immunotherapy

effectiveness of new cancer immunotherapy is former USA president Jimmy Carter who was successfully treated for metastatic melanoma in 2015 and still remains not only healthy, but also very active 5 years later (14) in his "Habitat for Humanity" home/house building projects.

Other positive results with checkpoint inhibitors came from another equally deadly tumor which is also often diagnosed too late, i.e., non-small cell lung carcinoma (NSCLC), which was also the subject of our landmark review article with the late Dr. Martin Jadus (9). The outlook for this tumor was very dismal, about 10 years ago, but the new results with the novel forms of cancer immunotherapy are much more encouraging: the success rate in these clinical trials reached 60-70%. Furthermore, PD-1 blocked was effective even in patients with NSCLC who didn't respond to other forms of cancer therapy (13).

Renal cell carcinoma (RCC) is also and frequently diagnosed late, often recognized just because of the manifestations and signs of malignant spread, usually to the lungs, liver and other organs. Namely, RCC is retroperitoneal in origins and does not even metastasize until it reaches about 2-4 cm in diameter (based on our clinicopathological observations). Fortunately, in the early clinical trials of RCC being treated with checkpoint inhibitors, the response and survival rates were also impressive, reaching about 60-80%.

If the reader of this article recognizes that even in the very promising clinical trials with checkpoint inhibitors in patients with metastatic melanoma, or NSCLC or RCC, the success rate never reached 90 or 100% - it's not a coincidence… This is not only because, despite all the standardizations in clinical trials, some patients have more advanced form of disease than others, - but as it was relatively early recognized, some patients just didn't respond or respond poorly, partially to PD-1 blockade. One of the main reasons for the no- or poor-response has been the composition of intestinal microbiota is certain patients. Two reports, published back-to-back in the same issue of *Science* in 2018 revealed that "gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients", and that "commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients" (15, 16) (Fig. 6). The analysis of

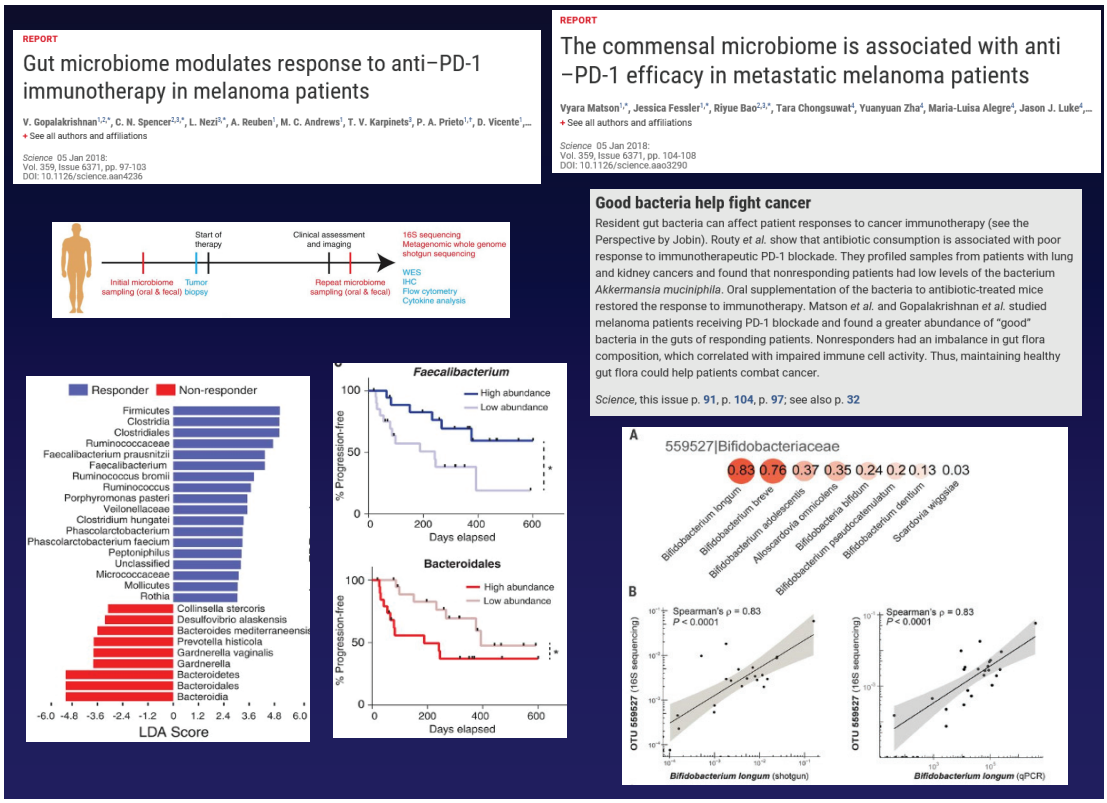


Fig. 6. The role of out microbionie on modulation response to anti — PD-1 immunotherapy

gut microbiome I these patients revealed that some patents wit certain type of bacteria (e.g., Firmicutes, Clostridia, Clostridiales) responded well to anti-PD-1 therapy, while those patients who had predominantly other bacteria, like Gardnerella, Bacteroidetes or Bacteroidia didn't respond to this type of cancer immunotherapy.

These studies essentially demonstrated that "good bacteria help fight cancer" (15, 16). Examples of "good bacteria" for this purpose being Bifidobacteriaceae and similar bugs that showed a very strong positive correlation, as reveled by the Spearman's correlation coefficients, one of the strictest statistical analyses, with responders to cancer immunotherapy. And the influence gut microbiome on the efficacy of anti-PD-1 therapy is ot limited to malignant melanoma – it has been also demonstrated with cases of epithelial tumors, i.e., carcinomas (17).

The clinical trials that demonstrated these surprising results with the gut microbiome came from almost accidental observations… Namely, it was found that some patients treated with certain antibiotics responded better to anti-PD-1 therapy than others, implying and essentially proving that eradication of certain bacterial special species leads to abundance of other bacteria. The altered balance of these gut bacteria may facilitate or blunt the efficacy of new forms cancer immunotherapy. Subsequently, this was proven by animal experiments: fecal microbiota transplantation (FMT) from nonresponding patients to PD-1 blockade to mice with experimental tumors had a very poor response to the to the new anti-PD-1 therapy in these animals (Fig. 6) (18). On the other hand, FMT from treated patients who responded to their anti-PD-1 therapy to mice with experimental cancer, confirmed that these animals responded very positively to PD-1 blockade. These basic and clinical investigations (15-19) were deemed to be so important that the *Science* magazine devoted its front cover illustration to this topic (Fig. 7).

The value of PD-1 pathways cannot be better summarized than the conclusion of a recent review article on this topic: "The PD-1/PD-L1 pathway in cancer is implicated in tumors escaping immune destruction and is a promising therapeutic target. The development of anti–PD-1 and anti–PD-L1 agents marks a new era in

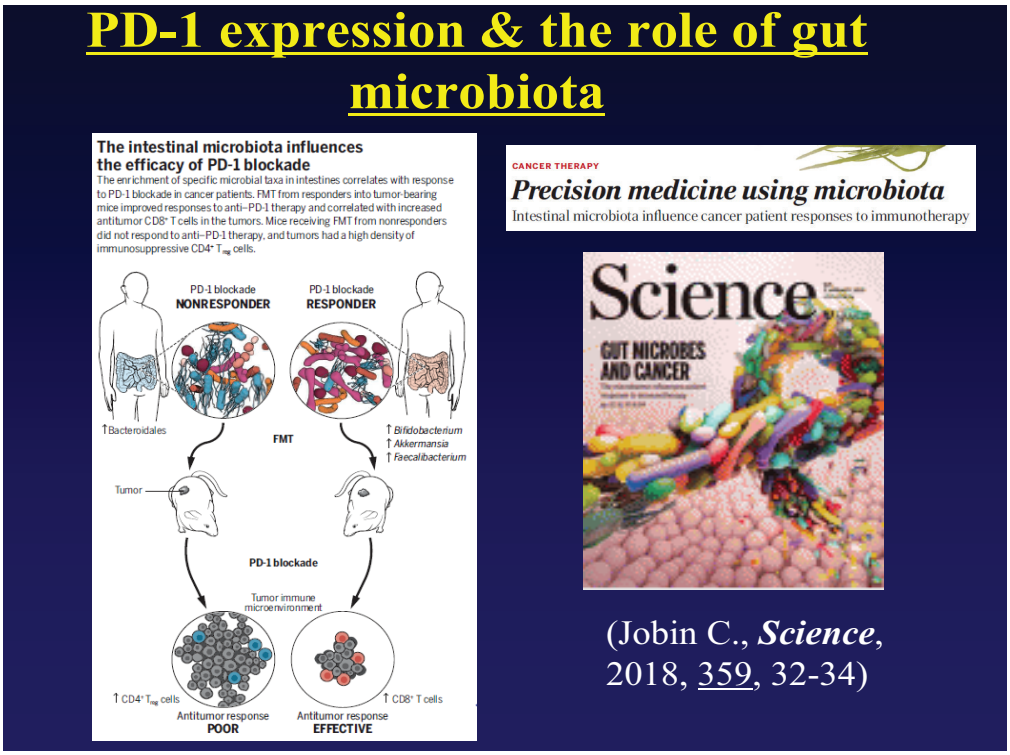


Fig. 7. Cover page of science, 2018, 359

the treatment of cancer with immunotherapies. Early clinical experience has shown encouraging activity of these agents in a variety of tumors, and further results are eagerly awaited from completed and ongoing studies" (19).

Discussion and conclusions: Translation medicine at best

Translation medicine is a very popular term nowadays, often used as 'lip service', without real and deep meaning… However, the story of the discovery of PD-1 receptor and its ligands as well as their rapid progression to clinical use are a really good example of translation medicine. Initially, investigating the mechanisms of cell and tissue injury seemed to be an unnecessary expense doing basic research. The discovery of PD-1 receptor on lymphocytes was also labelled as a 'so what – one more receptor'… Similar criticism and ignorance faced the discovery of PD-1 ligands on cancer cells… These attitudes suddenly changed when the 2018 Nobel Prize winners realized that these discoveries can be exploited in cancer immunotherapy. Hence, basic research is not an unnecessary expense, since it often leads to translational medicine and novel therapeutic interventions. Thus, it is not surprising that probably the oldest and most prestigious scientific journals in the world, i.e., *Nature* used this 'from bench to bedside' discovery to emphasize the need and stimulate respect for basic research (11). A very recent issue of *Nature* also emphasizes the challenge of finding good targets in cancer therapy in the era after the success of anti- PD-1 success, and calls to attention that "many cancer drugs aim at the wrong targets" (20), adding that analysis using CRISPR gene-editing technology suggests that drugs' mechanism of action are often misunderstood.

The other obvious lesson and conclusion is that basic bench research, at least in biomedical sciences, needs to be followed up by clinical investigations, eventually by clinical drug trials. This is what often referred to as "reduce to practice" – that is, obviously, not always possible, as the early years after the PD-1 discovery illustrates. Nevertheless, this is one of the tenants of obtaining a high recognition, such as the Lasker award in USA and Nobel prize in Sweden. In our recent book (21) on the discovery of biologic stress by Hans Selye and on why he didn't get the Nobel prize (despite dozens of nominations), we also listed the three major requirements needed to get the highest

recognition in medical sciences: a) original and creative discovery (i.e., not only following the next obvious and most likely step or pathway), b) which preferably should be linked to a new molecule or microbiol entity (e.g., new virus or bacterium), and c) the importance and practical use of the discovery should be proven by the results of clinical or epidemiologic investigations (i.e., as it was with the case with checkpoint inhibitors), not necessarily being performed by the original basic science investigators.

Besides the originality of initial discovery, the subsequent clinical investigations may also provide surprising new, original results, i.e., not only if the new drug is effective or not. The case in point is the recognition of the role gut microbiome in the efficacy of anti-PD-1 therapy, where – thanks to a few astute clinicians, who recognized that lack of response to the new cancer immunotherapy may be due to the fact that some patients were treated with antibiotics (presumably for an unrelated infectious disease) that affected the composition of their bacterial flora in their guts. This also symbolizes the unity of basic and applied medical research; one is not more important than the other and usually, one cannot success without the other.

References

1. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. The EMBO Journal, 1992; 11 (11): 3887–95.
2. Bardhan K, Anagnostou T, Boussiotis VA (2016). "The PD1:PD-L1/2 Pathway from Discovery to Clinical Implementation". Frontiers in Immunology. 7: 550. doi:10.3389/fimmu.2016.00550. PMC 5149523. PMID 28018338
3. Leach, D. R., Krummel, M. F., and Allison, J. P. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. Science, 1996; 271, 1734–1736.
4. Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands - from discovery to clinical application. Int Immunol, 2007,19, 813-24.
5. Salmaninejad A et al. PD-1 - PD-L1 pathway - Basic biology and role in cancer immunotherapy. J. Cell Physiol. 2019, 234(10),16824-16837.
6. Sharpe AH, Pauken KE. The diverse function of the PD-1 inhibitory pathway. Nature Rev. Immunol., 2018, 18, 153-167.
7. Szabo S, Deng X, Khomenko T, Chen L, Tolstanova G, Osapay K, Sandor Z, Xiong X. New molecular mechanisms of duodenal ulceration. Ann N Y Acad Sci., 2007; 1113:238-55.
8. Szabo S, Yoshida M, Filakovszky J, Juhasz Gy. "Stress" is 80 years old: From Hans Selye original paper in 1936 to recent advances in GI ulceration. Curr. Pharm. Des. 2017; 23:4029-4041.
9. Jadus MR, Natividad J, Mai A, Ouyang Y, Lambecht N, Szabo S, Ge L, Hoa N, DaCosta-Iyer MG. Lung cancer: A classic example of tumor escape and progression while providing opportunities for immunological intervention. Clin. Developm. Immunol. 2012, Article ID 160724, 21 pages, Epub 2012 Jul 29.
10. T-lymphocyte and cancer interaction: https://www.immunooncologyhcp.bmsinformation.com/antitumor-immunity/pathways/PD1-pathway?cid=sem_192657andovl=blank
11. Krummel M. Nobel notes value of basic research for new drugs. Nature, 2018, 563, 184.
12. Grady D.: Harnessing the immune system to fight cancer. New York Times, July 30, 2016: https://www.nytimes.com/2016/07/31/health/harnessing-the-immune-system-to-fight-cancer.html?_r=0
13. Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways. Am. J. Clin Oncol. 2016,39,98-106.
14. Carter's health: https://www.ajc.com/news/world/this-isn-former-president-jimmy-carter-first-health-scare/omCAHcTxx9pfDbhFfgn6oK/
15. Gopalakrishnan V et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy melanoma patients. Science, 2018, 359, 97-103.
16. Matson V et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. Science, 2018, 359, 104-108.
17. Routy B et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. Science, 2018, 359, 91-97.
18. Jobin C. Precision medicine using microbiota. Intestinal microbiota influence cancer patient responses to immunotherapy. Science,2018,359,32-34.
19. Dolan DE, Gupta S. PD-1 Pathway Inhibitors: Changing the landscape of cancer immunotherapy. Cancer Control, 2014, 21, 231-237.
20. Ledford H. Many cancer drugs aim at the wrong molecular targets. Nature, 2019, 573, 151-153.
21. Szabo S., Szabo K., Zayachkivska O. Stress: From Hans Selye to today. – Lviv, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Shevchenko Scientific Society, 2019. – 120 pp., 57 pic.

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2019.02.02

Для листування:
м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010
Е-пошта: netliukh_andrii@ukr.net

Стаття надійшла: 25.10.2019
Прийнята до друку: 17.11.2019
Опублікована онлайн: 26.01.2020

© Андрій Нетлюх, 2019

ORCID ID
Андрій Нетлюх:
https://orcid.org/0000-0002-6499-1718

Конфлікт інтересів: Автор декларує відсутність конфлікту інтересів.

Фінансування. Робота виконана за фінансування в рамках державної програми запобігання та лікування серцево-судинних і судинно-мозкових захворювань на 2006 — 2010 роки (затверджено постановою Кабінету Міністрів України від 31 травня 2006 р. № 761); Міської програми запобігання та лікування серцево-судинних та судинно-мозкових захворювань на 2017-2020 роки (Затверджена ухвалою № 1488 від 09.02.2017) згідно плану науково-дослідних робіт Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького в межах тем: «Ураження нервової системи різного ґенезу» (2010-2014), за № держреєстрації 0110U002146; «Фактори ризику, особливості клінічної картини та наслідки ураження нервової системи різного ґенезу» (2015-2019), за № держреєстрації 0115U000052.

УДК: 616.133.33-007.64]-07-08

Діагностика та лікування розривів церебральних артеріальних аневризм (сучасний стан проблеми)

Андрій Нетлюх

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

Вступ. Дана стаття присвячена вивченню актуального стану проблеми підвищення ефективності лікування хворих із розривами внутрішньочерепних артеріальних аневризм шляхом розробки засобів корекції ускладнень, уточнення показів, термінів і методів хірургічного лікування на підставі аналізу динаміки клінічних, ангіометричних періопераційних показників.

Мета. Визначення актуальних питань і напрямів досліджень лікування аневризматичної хвороби головного мозку

Методи дослідження. Проведено аналіз літературних джерел за останні 15 років із застосуванням медичних баз MEDLINE, Google scholar, Researchgate, присвячених діагностиці та лікуванню хворих з внутрішньочерепними артеріальними аневризмами і опрацьовано власні проспективні дані, отримані при лікуванні 184 хворих з аневризматичними крововиливами в порожнину черепа.

Результати. Ускладненнями в хворих із розривами внутрішньочерепних артеріальних аневризм найчастіше є: ангіоспазм (37,2%); внутрішньомозкові та внутрішньошлуночкові крововиливи (27,6%); вторинна ішемія головного мозку (22,2%); інтраопераційні ускладнення (9,1%); повторний розрив аневризми (6,5%). Вірогідними критеріями прогнозу несприятливого перебігу післяопераційного періоду є проведення операції по виключенню аневризми у хворих з високим ступенем за шкалою Hunt-Hess (>2,7±0,2) і за шкалою WFNS (>2,1±0,2). В гострому періоді (1-14 доба) післяопераційна летальність при транскраніальних втручаннях (16,2 %) різниться порівняно з групою емболізацій (10,2%). Інтраопераційний церебральний ангіоспазм є провідним фактором несприятливого перебігу хірургічного втручання та перебігу захворювання, зумовлюючи зростання летальності при його розвитку до 27,8% та унеможливлюючи успішну операцію у 38,8% випадків. Незалежно від термінів проведення операції, несприятливим критерієм є достовірне (p□0,05) зменшення діаметру середньої мозкової артерії на момент завершення операції порівняно з її початком в середньому на 30,1% на противагу сприятливому перебігу, коли спостерігається недостовірне (p>0,2) звуження артерії в середньому на 8,4%. Рекомендованими є рання госпіталізація хворих із розривами внутрішньочерепних артеріальних аневризм, проведення транскраніальних втручань в термін 10,5–14,3 діб, та ендоваскулярних втручань в першу добу, що дозволяє досягти найкращого клінічного результату. При можливості виконання операції кожним з методів, рекомендованим є проведення ендоваскулярних емболізацій, оскільки середній ліжко-день є статистично вірогідно коротшим (p<0,01), ніж після проведення транскраніальних втручань.

Висновки. Протягом 2008-2018 років на базі КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова» хірургічне лікування проведено з приводу 789 внутрішньочерепних артеріальних аневризм. Післяопераційна летальність зменшилась з 29.9% у 2008 році до 8,2% у 2018. Перева-

Diagnosis and treatment of ruptured cerebral arterial aneurysms (current issues)

Andriy Netliukh

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2019.02.02

For correspondence:
679035, Lviv, 22/32 Buchmy Street
E-пошта: netliukh_andrii@ukr.net

Received: Oct 25, 2019
Accepted: Nov 17, 2019
Published online: Jan 26, 2019

© Andrii Netliukh, 2019

ORCID ID
Andrii Netliukh:
https://orcid.org/0000-0002-6499-1718

Disclosures. No conflicts of interest, financial or otherwise, are declared by the author.

Funding. This work was supported by the state programme for the prevention and treatment of cardiovascular and cerebral-vascular diseases for 2006 - 2010 (approved by the Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine dated May 31, 2006, No. 761); City programme for the prevention and treatment of cardiovascular and cerebral-vascular diseases for 2017-2020 (Approved by the RESOLUTION No. 1488 dated February 9, 2017) based on the research plan of Lviv Danylo Halytsky Medical University within the following topics: "Nervous system damage with different genesis" (2010-2014), under state registration No. 0110U002146; "Risk factors, peculiarities of the clinical findings, and consequences of the nervous system damage with different genesis" (2015-2019), under the state registration No. 0115U000052.

Introduction. The article is dedicated to current issues of improving outcomes of ruptured intracranial arterial aneurysms treatment by developing means to manage complications, refine indicators, terms, and methods of surgical treatment based on the analysis of the dynamics of clinical and angiometric perioperative indicators.

Objectives. To determine current issues and research areas for the treatment of brain aneurysms.

Methods: Literature sources on the diagnosis and treatment of intracranial arterial aneurysms published in the past 15 years have been analyzed using MEDLINE, Google Scholar, Researchgate medical databases, as well as our own prospective data obtained during the treatment of 184 patients with aneurysmal intracranial haemorrhage.

Results. The most common complications in patients with ruptured intracranial arterial aneurysms include angiospasm (37.2%); intracerebral and intraventricular haemorrhages (27.6%); secondary cerebral ischemia (22.2%); intraoperative complications (9.1%); repeated aneurysm rupture (6.5%). Reliable criteria for predicting the unfavourable outcome of the surgery are high Hunt-Hess (> 2.7 ± 0.2) and WFNS (> 2.1 ± 0.2) scores in patients at the time of aneurysms exclusion. During the acute period (1-14 days), postoperative mortality after clipping (16.2%) differs from the coiling group (10.2%). Intraoperative cerebral angiospasm is a leading factor contributing to complications following the surgery and leading to an increase in mortality up to 27.8% while preventing successful surgery in 38.8% of cases. Regardless of the surgery timing, significant ($p<0,05$) reduction in the diameter of the middle cerebral artery at the end of surgery compared to its beginning by an average of 30.1% constitutes an unfavourable criterion as opposed to a favourable course when there is an unreliable ($p>0,2$) narrowing of the artery by an average of 8.4%. Immediate hospitalization, transcranial interventions within 10.5-14.3 days, and endovascular interventions in the first day are strongly recommended for patients with ruptured intracranial arterial aneurysms. They provide the best clinical results. If the aneurysm is amenable by each of the methods, endovascular embolization is preferred, since in this case, the average patient day is statistically significantly shorter ($p <0,01$) than after transcranial clipping.

Conclusion. During 2008-2018, 789 intracranial arterial aneurysms were treated surgically in the Municipal Non-Profit Enterprise "Lviv Clinical Emergency Care Hospital". Postoperative mortality decreased from 29.9% in 2008 to 8.2% in 2018. Advantages of endovascular treatment in the early stages of haemorrhage and higher radicality of aneurysm exclusion using the microsurgical method have received theoretical justification and clinical confirmation. Provided literature, clinical, and instrumental data expand the understanding

ги ендоваскулярного лікування в ранні терміни крововиливу та вища радикальність виключення аневризм мікрохірургічним методом отримали теоретичне обґрунтування та клінічне підтвердження. Наведені літературні, клінічні та інструментальні дані розширюють розуміння патогенезу ускладнень при розривах внутрішньочерепних артеріальних аневризм та розкривають їх прогностичну значущість. Вибір оптимального терміну і методу операції є дієвими засобами зниження рівня післяопераційної летальності при аневризматичних внутрішньочерепних крововиливах.

Нами розроблений і впроваджений новий спосіб встановлення ступеня тяжкості інтраопераційного ангіоспазму та оптимізований підбір параметрів спіралей для безпечної і ефективної емболізації церебральних аневризм.

Ключові слова: внутрішньочерепна артеріальна аневризма, субарахноїдальний крововилив, ускладнений перебіг, хірургічне лікування.

Згідно з офіційною статистикою МОЗ України, щороку в Україні відбувається від 100 до 120 тис. нових випадків інсульту. Майже третина хворих – це люди працездатного віку [1, 2]. Універсальним проявом розриву артеріальної аневризми (АА) є субарахноїдальний крововилив (САК), внаслідок якого розвивається церебральний вазоспазм, який спричиняє вторинне ішемічне ушкодження головного мозку [3, 4, 5, 6]. Смертність при цереброваскулярній хворобі внаслідок субарахноїдального крововиливу (САК) становить 2.8 на 100 тис. населення [1]. Для досягнення позитивних змін у цій епідеміологічній ситуації в 2006 р. в країні прийняли Державну Програму «Запобігання і лікування серцево-судинних і цереброваскулярних захворювань на 2006-2010 рр.». Головне завдання програми – створити високотехнологічну допомогу хворим з серцево-судинними та судинно-мозковими захворюваннями.

Частота виникнення САК становить від 5.2 до 19.4 на 100000 населення за рік [7]. В Україні кількість хворих, які потребують нейрохірургічного лікування з приводу САК, становить понад 5 тис. осіб на рік. При геморагічному інсульті, спричиненому судинними аномаліями головного мозку, найефективнішим методом лікування є раннє радикальне виключення їх з кровоплину відкритим доступом або ендоваскулярним методом [8, 9, 10].

У хворих з розривами аневризм судин головного мозку вазоспазм ускладнює перебіг геморагічного інсульту в 35.7% випадків, супроводжуючись ішемічним ураженням мозку в 53.5% хворих, що за частотою переважає таке грізне ускладнення розірваної аневризми, як повторний її розрив – 17.5% [11].

Ускладненням розривів АА [10] у 60.7% є ангіоспазм (37.2%); внутрішньомозкові та внутрішньошлуночкові крововиливи (27.6%); вторинна ішемія головного мозку (22.2%); інтраопераційні ускладнення (9.1%); повторний розрив аневризми (6.5%); субдуральна гематома (2.1%).

Формування тих чи інших ускладнень не обов'язково напряму корелює з тяжкістю стану та результатом лікування. Прорив крові в шлуночкову систему мозку далеко не завжди приводив до важкого стану, і при внутрішньо-шлуночковий крововилив (ВШК) значна частина хворих мала другий ступінь важкості за шкалою Hunt-Hess [10].

Тяжкість клінічних проявів САК визначається за шкалою Ганта-Гесса (Hunt&Hess, 1968) або mWFNS (modified World Federation of Neurosurgical societies score, 2016) [12] (див. табл.1).

В останні роки значна увага в патогенезі церебрального інсульту надається патобіохімічним змінам, які відіграють провідну роль у процесах раннього та відтермінованого ушкодження мозкової тканини. Багато досліджень [13, 14] свідчать про визначальний вплив порушень таких біохімічних процесів: перекисне окиснення білків і ліпідів, метаболізм аргініну та нітроксиду, синтез цитокінів, гострофазових білків, гормонів, активність багатьох ферментів на перебіг захворювання при інсульті та у підсумку на формування стійкого вторинного неврологічного дефіциту. Отож, патобіохімічна складова патогенезу ускладненого перебігу розриву аневризм

of the pathogenesis of complications in cases of ruptured intracranial arterial aneurysms and show their predictive value. The choice of the optimal surgery term and method constitutes an effective means to reduce the level of postoperative mortality in case of aneurysmal intracranial haemorrhages.

We have developed and implemented a new method for determining intraoperative angiospasm severity, and optimized a choice of coil parameters for safe and effective cerebral aneurysms embolization.

Keywords: intracranial arterial aneurysm, subarachnoid haemorrhage, complications, surgical treatment.

According to official statistics of the Ministry of Health of Ukraine, every year, 100 to 120 thousand new stroke cases occur. Almost one-third of patients are working-age people [1, 2]. Subarachnoid haemorrhage (SAH), which results in the cerebral vasospasm causing secondary ischemic brain damage is a universal manifestation of the ruptured arterial aneurysm [3, 4, 5, 6]. In case of cerebrovascular disease, the rate of mortality from the subarachnoid haemorrhage (SAH) constitutes 2.8 per 1.000 people [1]. To achieve positive changes in this epidemiological situation in Ukraine, a State Program "Preventing and Management of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases in 2006-2010" was adopted in 2006. One of its main tasks is to provide high-tech aid to patients with cardiovascular and cerebrovascular diseases.

SAH incidence constitutes 5.2 to 19.4 per 100.000 population a year [7]. In Ukraine, over 5 thousand patients a year require neurosurgical treatment as a result of SAH. In case of haemorrhagic stroke caused by brain vascular malformations, their early radical exclusion from the bloodstream using the open-access or endovascular technique constitutes the most effective treatment method [8, 9, 10].

In patients with ruptured cerebral aneurysms, vasospasm aggravates the haemorrhagic stroke in 35.7% of cases with 53.5% of patients having the ischemic brain damage, which is even more frequent than such a severe complication of the ruptured aneurysm as its repeated rupture, which happens in 17.5% of cases [11].

In 60.7% of cases, complications of AA ruptures [10] include angiospasm (37.2%); intracerebral and intraventricular haemorrhage (27.6%); secondary cerebral ischemia (22.2%); intraoperative complications (9.1%); repeated aneurysm rupture (6.5%); subdural hematoma (2.1%).

The appearance of certain complications does not necessarily correlate directly with the severity of the condition and treatment outcome. Thus, blood breakthrough into the brain ventricular system did not always lead to a severe condition, while most patients with IVH had a II severity degree based on the Hunt-Hess scale [10].

The severity of SAH clinical implications is determined using the Hunt&Hess (1968) scale or mWFNS (modified World Federation of Neurosurgical societies score, 2016) [12] – see Table 1.

In recent years, considerable attention in cerebral stroke pathogenesis is given to pathologic biochemical changes that play a leading role in the processes of early and delayed brain tissue damage. A number of studies [13, 14] indicate the decisive influence of such biochemical process disorders, as peroxidation of proteins and lipids, arginine and nitroxide metabolism, synthesis of cytokines, acute phase proteins, hormones, and the activity of a number of enzymes on the course of the disease in case of stroke and, consequently, on the formation of a resistant secondary neurologic impairment. Thus, the pathologic biochemical component of the pathogenesis of complicated ruptured cerebral aneurysm is still under research.

It has been established [15] that SAH causes micro-arteriole narrowing and micro-

Таблиця 1

Шкала Hunt-Hess і mWFNS

Ступінь	Hunt-Hess	mWFNS
I	Відсутність симптомів або загально-мозкові симптоми (біль голови, нудота, блювання).	15 балів за шкалою ком Глазго
II	Помірні або тяжкі симптоми: біль голови, ригідність м'язів потилиці. Відсутність вогнищевого неврологічного дефіциту (крім порушення функції черепних нервів).	14 балів за шкалою ком Глазго
III	Сонливість, оглушення, або легкий вогнищевий дефіцит.	13 балів за шкалою ком Глазго
IV	Сопор, помірний або глибокий геміпарез, рання децеребрація, вегетативні порушення.	7-12 балів за шкалою ком Глазго
V	Глибока кома, децеребраційна ригідність, термінальний стан.	3-6 балів за шкалою ком Глазго

судин головного мозку перебуває на стадії досліджень.

Досліджено [15], що САК викликає звуження мікроартеріол і мікротромбози в умовах *in vivo*. Ці зміни можуть пояснити раннє зниження мозкового кровоплину після САК, незалежне від рівня церебрального перфузійного тиску (ЦПТ), і отже, можуть слугувати новими мішенями для лікування ранніх проявів дефіциту перфузії після САК [15]. Незрозуміло, чи вибір методики лікування для розірваної аневризми (мікрохірургічний чи ендоваскулярний) впливає на ризик розвитку спазму судин, хоча недавнє ретроспективне дослідження [16] продемонструвало, що мікрохірургічний метод, можливо, асоційований зі збільшеним ризиком спазму судин, і спостерігається частіше виникнення відтермінованих вогнищ інфаркту мозку. Ці дані зумовили деяке обговорення та дебати в літературі, і визнали, що в майбутньому потрібні дослідження [17, 18], щоб підтвердити або виключити це твердження.

Невирішені сьогодні питання. Отже, відома частота виникнення ускладнень розривів церебральних аневризм, проте засобів ефективної профілактики та їхнього лікування не існує. Залишається недостатньо вивченою прогностична роль патобіохімічних чинників та їхній вплив на вибір часу та методу операції. Зокрема, якщо обґрунтуванню часу і техніки операції мікрохірургічним методом присвячено багато праць [4, 10], то не знаходимо в літературі, попри визнання ліпшими результати ендоваскулярного лікування цієї групи хворих, теоретичного обґрунтування переваг цього методу. Залишаються недостатньо вивченими зміни і роль у розвитку ускладнень САК багатьох чинників, які можуть бути використані в діагностиці, лікуванні та прогнозуванні перебігу захворювання.

Загальна характеристика внутрішньочерепних артеріальних аневризм, їхня клінічна, інструментальна діагностика, ускладнення, лікування. Наявні дослідження продемонстрували підвищення внутрішньочерепного тиску (ВТЧ) (під час вимірювання в шлуночках) через кілька діб після САКу незалежно від кількості крові, що вилилась. Хоча пов'язане здебільшого з поганим клінічним станом, підвищення ВЧТ спостерігалось у 50-90% пацієнтів і з добрим клінічним станом, але супроводжувалось поганим клінічним результатом лікування [19]. Виражений ангіографічний вазоспазм, як з'ясовано, часто поєднувався з високим ВЧТ, проте зв'язок із розвитком відтермінованого неврологічного дефіциту не був доведеним [20]. Попередньо проведені порівняння за одночасного вимірювання люмбального та вентрикулярного тиску виявили, що обидва виміри чітко відображають один одного [21].

Найчастіше трапляється паренхіматозно-вентрикулярний крововилив (64.5%), субарахноїдально-паренхіматозно-вентрикулярний і субарахноїдально-вентрикулярний крововиливи є, відповідно, у 16.7 і 15.9% випадків, а вентрикулярний крововилив – в 2.9% випадків [22]. Тобто в 32.6% випадків вентрикулярний крововилив поєднувався з субарахноїдальним компонентом. Запропонована класифікація тяжкості вентрикулярного крововиливу на парціальну гематоцефалію, тотальну гематоцефалію і домішку крові у спинно-мозковій рідині [22, 23]. У 15.9% хворих із різними варіантами вентрикулярного крововиливу розвивалась оклюзія лікворних шляхів [22].

Table 1

Hunt-Hess and mWFNS Scale

Grades	Hunt-Hess	mWFNS
I	Asymptomatic or cerebral symptoms (headache, nausea, vomiting)	GSC 15
II	Moderate to severe symptoms: headache, nuchal rigidity. No neurological deficit (other than cranial nerve palsy).	GSC 14
III	Drowsiness, confusion, mild focal neurological deficit	GSC 13
IV	Stupor, moderate to severe hemiparesis, early decerebration, vegetative disorders.	GSC 7-12
V	Deep coma, decerebrate posturing, moribund appearance.	GSC 3-6

thrombosis in vivo. These changes may explain the early decrease in cerebral blood flow after the SAH, which is independent of the level of cerebral perfusion pressure (CPP) and, therefore, may serve as new targets during the treatment of early manifestations of perfusion deficiency after the SAH [15]. It is currently unclear whether the choice of ruptured aneurysm treatment (microsurgical or endovascular) affects the risk of vasospasm, although a recent retrospective study [16] has shown that microsurgery may be associated with an increased risk of vasospasm and more frequent occurrence of the delayed cerebral infarction foci. These findings have sparked discussions and debate in the literature, and the need for future research is recognized [17, 18] to confirm or exclude this claim.

Currently unresolved issues. Thus, the incidence of ruptured aneurysm complications is known, yet there is no effective prevention and treatment means as of now. The predicted role of pathologic biochemical factors and their influence on the choice of surgery time and method is still studied insufficiently. While there are several papers dedicated to the justification of the microsurgery time and technique [4, 10], its theoretical justification is missing in the literature, even though results of endovascular treatment of this patient group are recognized to be better. To date, changes and the role of numerous factors, which can be used to diagnose, treat, and predict the disease course, in the development of SAH complications, are still studied insufficiently.

General characteristics of intracranial arterial aneurysms, their clinical and instrumental diagnostics, complications, treatment. Available studies have demonstrated an increased ICP (measured in the ventricles) a few days after the SAH, regardless of the amount of blood spilt. Although mainly associated with a poor clinical condition, increased intracranial pressure (ICP) was observed in 50-90% of patients in a good clinical condition but was accompanied by poor clinical treatment outcome [19]. As shown, pronounced angiographic vasospasm was often combined with high ICP, however, there is no proof of its relation to the development of delayed neurologic impairment [20]. Preliminary comparisons with simultaneous measurement of lumbar and ventricular pressure showed that both values were clearly interrelated [21].

Parenchymal-and-ventricular (64.5%), subarachnoid-parenchymal-ventricular, and subarachnoid-ventricular haemorrhage types were found to be the most common, the latter occurring in 16.7 and 15.9% of cases respectively, whereas ventricular haemorrhage was observed in 2.9% of cases [22]. That is, in 32.6% of cases, ventricular haemorrhage was combined with a subarachnoid component. The classification of ventricular haemorrhage severity into partial hematocephaly, total hematocephaly, and blood admixture in the cerebrospinal fluid is proposed [22, 23]. 15.9% of patients with different ventricular haemorrhage varieties developed the obstruction to pathways of CSF circulation [22].

Acute hydrocephalus (ventricular hypertrophy during the first 72 hours) develops in 20-30% of patients with SAH and is more common in

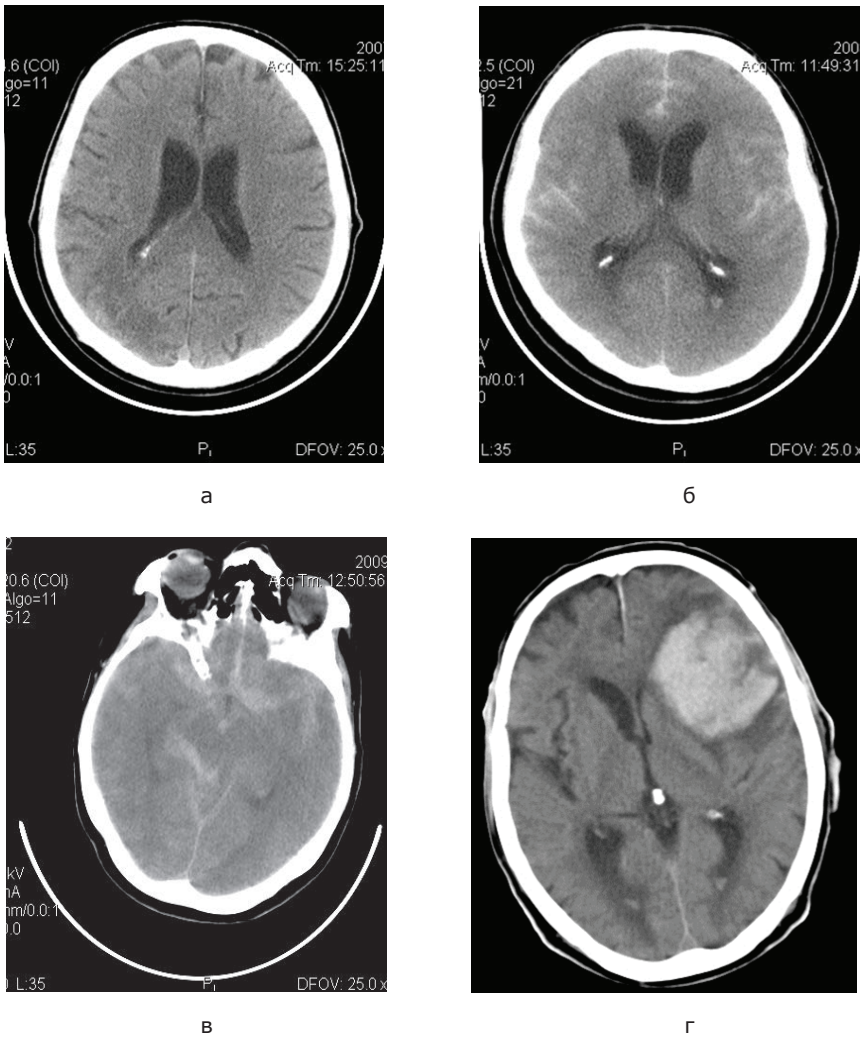


Рис. 1. Комп'ютерні томограми залежно від ступеня за шкалою Fisher:
а) 1 ступінь; б) 2 ступінь; в) 3 ступінь; г) 4 ступінь

Таблиця 2

Шкала КТ ознак САК за Fisher

КТ ступінь	Ознаки САК
1	Немає
2	Дифузний, незначний крововилив (<1 мм товщиною)
3	Локалізовані згортки, шар крові ≥1 мм товщиною в підпавутинних цистернах або щілинах
4	Внутрішньомозковий або внутрішньошлуночковий крововилив

Гостра гідроцефалія (збільшення шлуночків протягом перших 72 годин) розвивається у 20-30% пацієнтів з САК і частіше буває в осіб з високим ступенем за шкалою Hunt-Hess (mWFNS) і Fisher [24] (див. табл. 2, рис. 1).

Клінічне значення гострої вентрикуломегалії після САК неоднозначне, бо у більшості пацієнтів вона протікає безсимптомно, їхній стан не погіршується. Прямі об'ємні вимірювання шлуночків з використанням машинних обчислень не доступні в більшості медичних центрів [25]. Тому важливо шукати додаткові критерії прогнозу розвитку вентрикулодилятації (ВД), гідроцефалії та їхнього впливу на перебіг захворювання (рис. 2).

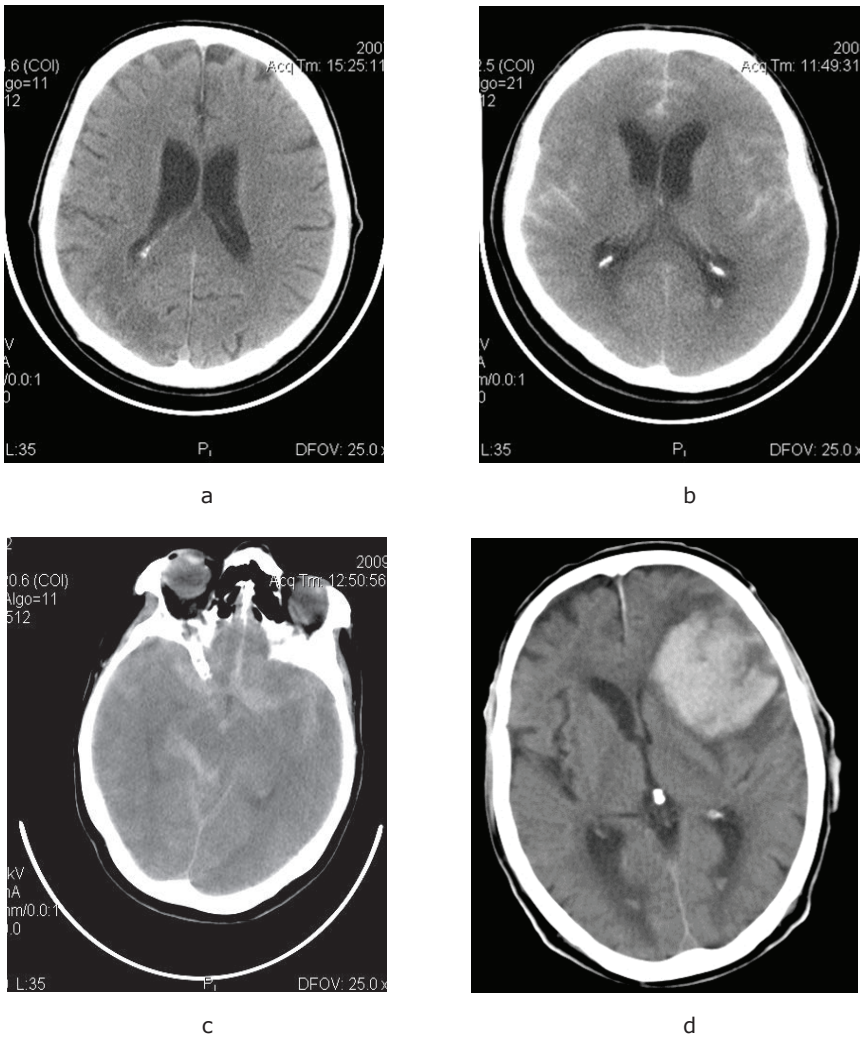


Fig. 1. Computer tomography scans depending on the degree according to Fisher scale:
a) 1st degree b) 2nd degree c) 3rd degree, d) 4th degree

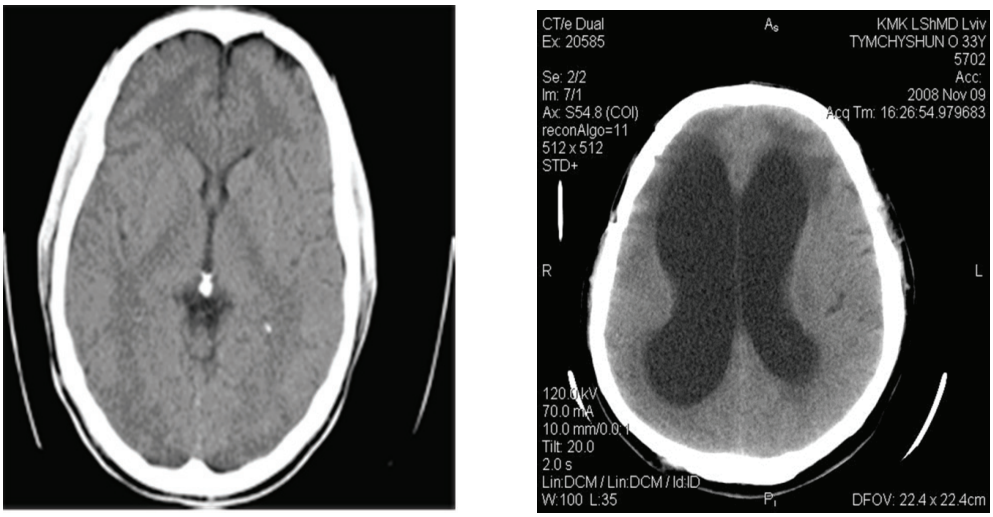
Table 2

SAH Grading: Fisher CT Scale

CT grade	SAH symptoms
1	No
2	Diffusive deposition of thin layer, minor hemorrhage (<1 mm thick)
3	Localized clots, blood layer >1 mm thick in subarachnoid cisterns or space
4	Intracerebral or intraventricular hemorrhage

high degree individuals based on the Hunt-Hess (mWFNS) and Fisher [24] scale – Table 2, Fig. 1.

The clinical significance of acute ventriculomegaly after the SAH is ambiguous, since it is asymptomatic in most patients, and their condition does not get worse. In most medical facilities, direct ventricle volumetric measurements using machine calculations are unavailable [25]. Therefore, it is important to look for additional criteria to predict ventricular dilation (VD), hydrocephaly, and their impact on the disease course (Fig. 2).



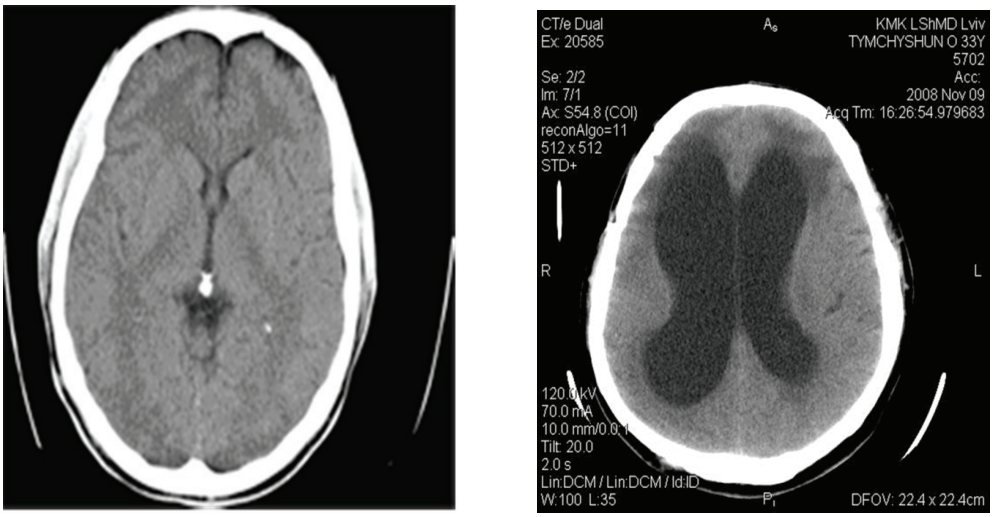
а б

Рис. 2. Комп'ютерні томограми у нормі та при гідроцефалії внаслідок САК:
а) нормальний розмір шлуночків (стрілка); б) гідроцефалія (стрілка)

Проблема інтраопераційних ускладнень у транскраніальній хірургії внутрішньочерепних АА залишається актуальною, незважаючи на досягнення сучасної нейрохірургії, використання операційного мікроскопа, мікрохірургічного інструментарію та мікрохірургічної техніки. Інтраопераційні ускладнення виявлено у 27.7% хворих із аневризмами дистальних відділів передньої мозкової артерії (ПМА) [26]. Причинами ятрогенних емболічних ускладнень найчастіше є повітряна емболія, фрагменти атеросклеротичних бляшок, тромботичні маси [27]. Інтраопераційна емболія судин головного мозку – це одне з найсерйозніших ускладнень під час виконання ендоваскулярних операцій, яке часто приводить до інвалідизації пацієнтів. Відомо з літератури, що ендоваскулярна емболізація мішкоподібних аневризм судин головного мозку в гострий період часто супроводжується інтрата післяопераційними ускладненнями [28], які значно підвищують рівень летальності й інвалідизації пацієнтів [29]. Вірогідні критерії прогнозу несприятливого перебігу післяопераційного періоду – проведення операції з виключення аневризми у хворих з високим ступенем за шкалою Hunt-Hess (>2.7±0.2) і за шкалою WFNS (>2.1±0.2). В гострому періоді (1-14 доба) післяопераційна летальність при транскраніальних втручаннях (16.2 %) відрізняється порівняно з групою емболізацій (10.2%) [30]. Знання причин і характеру цих ускладнень допомагає нейрохірургу проводити активну профілактику й ефективно з ними боротися [31].

Згідно з даними літератури, у 22% хворих із САК у разі проведення ендоваскулярних емболізацій зафіксовано розвиток інтраопераційного вазоспазму [32]. Частота інтраопераційного вазоспазму у пацієнтів, яким проводять лікування з приводу розірваних аневризм, недооцінюється. Причини інтраопераційного вазоспазму залишаються остаточно нез'ясованими, проте виявлено тісну кореляцію між інтраопераційним і відтермінованим вазоспазмами та вторинним неврологічним дефіцитом [32].

Тромбоемболічні події при втручаннях з приводу судинної патології головного мозку значно погіршують результати лікування. J. Siironen та співавтори зазначають [33], що в 53 хворих, в яких після САК протягом 3-х місяців спостереження не виявлялись вогнища ішемії на КТ, погані результати лікування відмічено в 4 (8%) випадках. У 52 пацієнтів, де після САК відмічені нові гіподенсивні вогнища в перший після операції день, 23 пацієнти (44%) мали погані результати лікування. В решти 51 хворого, в яких вогнища ішемії виявлені пізніше, ніж 1 доба після операції, поганий результат лікування спостерігався в 10 випадках (20%). Тож відмічено, що рання поява ішемічних вогнищ після нейроваскулярних операцій є незалежним критерієм прогнозу несприятливого результату лікування САК [33]. Частота ішемічних



a b

Fig. 2. Computer tomography scans in health and in hydrocephalus due to the SAH:
a) normal size of the ventricles (arrow); b) hydrocephalus (arrow)

The issue of intraoperative complications in transcranial surgery of intracranial AA remains relevant, despite the achievements of modern neurosurgery, the use of an operating microscope, microsurgical instruments, and microsurgical equipment. Intraoperative complications were detected in 27.7% of patients with aneurysms in distal segments of the anterior cerebral artery (ACA) [26]. Iatrogenic embolic complications are predominantly caused by air embolism, atherosclerotic plaque fragments, and thrombotic masses [27]. Intraoperative cerebral arterial embolism is one of the most serious complications developing during endovascular surgeries, which often leads to patient disability. The literature shows that endovascular embolization of sacciform cerebral vascular aneurysms during the acute period is often accompanied by intra- and postoperative complications [28], which increase the level of patient mortality and disability significantly [29]. Reliable criteria to predict the adverse course of the postoperative period include surgery in the high degree patients based on the Hunt-Hess (>2.7±0.2) and on WFNS scales (>2.1±0.2). During the acute period (1-14 days), postoperative mortality in case of transcranial procedures (16.2 %) differs compared to the embolization group (10.2%) [30]. Knowing the causes and nature of such complications, the neurosurgeon can pro-actively prevent and effectively fight them [31].

Based on literature data, intraoperative vasospasm was recorded in 22% of patients with SAH during endovascular embolization [32]. The incidence of intraoperative vasospasm in patients treated for ruptured aneurysms is underestimated. Causes of intraoperative vasospasm remain unexplained, however, there is a close correlation between intraoperative and delayed vasospasm and secondary neurologic impairment [32].

Thromboembolic events in case of interventions due to cerebrovascular pathology considerably deteriorate treatment results. J. Siironen et. al note [33] that 53 patients with no ischemia foci based on CT results within 3 months following the SAH had poor treatment results in 4 (8%) cases. In 52 patients, where new hypodense foci were observed after the SAH on the first day following the surgery, 23 patients (44%) had poor treatment results. The remaining 51 patients with ischemic foci detected later than 1 day after the surgery, had poor treatment results in 10 cases (20%). Hence, it was noted that the early appearance of ischemic foci following neurovascular surgeries is an independent criterion for predicting an unfavourable outcome of SAH treatment [33]. The incidence of ischemic complications in the event of SAH and after neurovascular procedures may be low, yet cause irreparable harm to the patient [34]. Therefore, the search for effective treatment of thromboembolic intraoperative complications is an urgent problem.

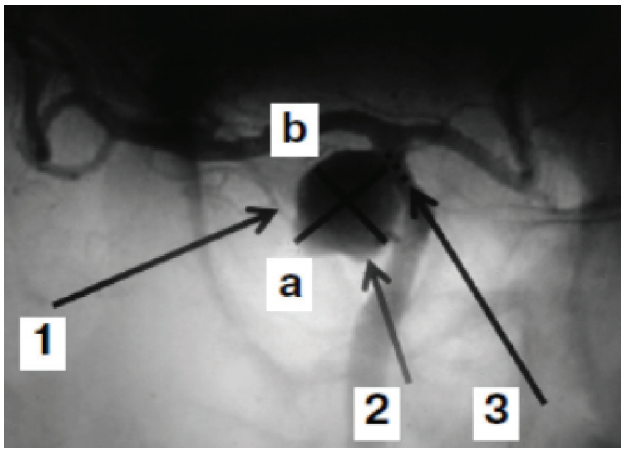


Рис. 3. Морфологічні параметри аневризми: *1* – дно; *2* – тіло; *3* – шийка; *а* – висота; *б* – ширина

ускладнень при САК і після нейроваскулярних процедур може бути невисокою, проте мати фатальні наслідки для хворого [34]. Тому пошук ефективних засобів лікування тромбоемболічних інтраопераційних ускладнень становить актуальну проблему.

Інтраопераційний розрив і реканалізація аневризми є чинниками, які приводять до погіршення ранніх і віддалених післяопераційних результатів. Частота розвитку реканалізації і потреба в проведенні повторного лікування становили 12.0% і 6.4%, відповідно [35]. Похилий вік, раніше виконана емболізація аневризми, великі розміри аневризми, неповна оклюзія аневризми та локалізація аневризми були предикторами розвитку реканалізації.

Ендоваскулярні втручання виявили високу ефективність емболізації АА головного мозку: в 87% досягнуто тотальної оклюзії порожнини аневризми, в 13% – субтотальної [36]. Анатомічні особливості аневризми – це важливі чинники досягнення тотальної емболізації. Y. Murayama та співавтори ще у 2003 році виділили такі чинники радикальності виключення та реканалізації АА при ендоваскулярному лікуванні [37]: розмір аневризми і ширина шийки (рис. 3).

Вони стратифікували ризик реканалізації аневризм, який коливається від 1.1% для аневризм розміром 4-10 мм з вузькою шийкою при повному закритті аневризми до 60% – для гігантських аневризм після неповного виключення з кровоплину. Неповне закриття аневризми констатовали автори [37] в 25.5% випадків операцій при аневризмах розміром 4-10 мм, шийка < 4 мм і в 63% – при операціях на гігантських аневризмах.

Згідно з даними літератури, найважливішим чинником прогнозу стабільності оклюзії аневризми є розмір її шийки [38]. Якщо розмір шийки понад 4 мм, то частота її реканалізації зростає в 4 рази порівняно з аневризмами з вузькою шийкою. Незалежно від розміру купола аневризми, щільне виповнення аневризми, що перевищує 24% її об'єму, мінімізує ризик реканалізації [38].

Відтермінований неврологічний дефіцит визначають як погіршення рівня свідомості (зниження на 1 пункт рухових реакцій або на 2 пункти за відкриванням очей чи вербальною відповіддю згідно зі шкалою ком Глазго) або новий вогнищевий неврологічний дефіцит щонайменше через 96 годин після крововиливу, і не наявний одразу після лікування аневризми та після виключення інших причин [39].

Хоча неясними залишаються патофізіологічні механізми, наявність крові і продуктів її розпаду в підпавутинному просторі і цистернах чітко пов'язані з розвитком відтермінованого неврологічного дефіциту [40, 41]. З цього випливає, що спроби очищення підпавутинного простору від крові можуть потенційно зменшити частоту розвитку і тяжкість відтермінованого неврологічного дефіциту. В дослідженні LUMAS [42] приблизно в половині випадків постановка люмбального дренажа проводилась при незахищеній аневризмі. Проте при ранній постановці люмбального дренажа (в перші 48 годин) не спостерігалось додаткових клінічних переваг. Хоча наводяться випадки повторного крововиливу з розірваної аневризми після постановки зовнішнього вентрикулярного дренажа або люмбальної пункції (чи люмбального дренування) ліквору, цей ризик не доведений [42].

Інша гіпотеза щодо механізму позитивного впливу люмбального дренування – контроль внутрішньочерепного тиску (ВЧТ). У наведеному дослідженні [42], тиск відкриття в люмбальній цистерні був підвищений у всіх пацієнтів (коли вимірювався), яким встановлювався дренаж, і в більшості випадків спостерігався негайний регрес тяжкості болю голови.

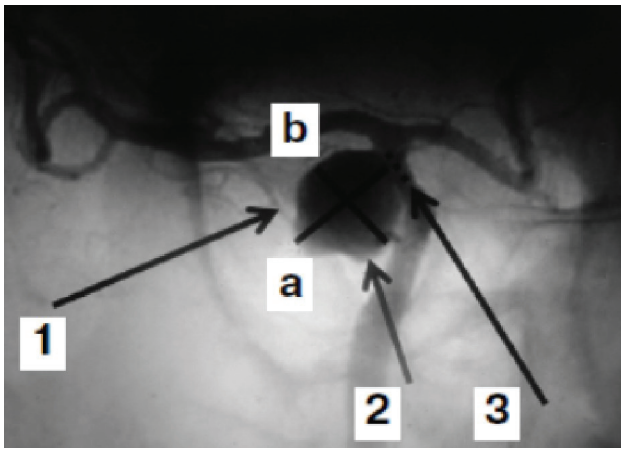


Fig. 3. Morphological parameters of the aneurysm. 1 – bottom; 2 – body; 3 – neck; a – height; b – width

Intraoperative rupture and aneurysm reopening lead to deterioration of early and long-term postoperative outcomes. The incidence of reopening and the need for re-treatment constituted 12.0% and 6.4%, respectively [35]. Advanced age, previous aneurysm embolization, the large size of the aneurysm, incomplete aneurysm occlusion and localization were predictors of reopening.

Endovascular procedures showed high efficiency of brain AA embolization: total occlusion of the aneurysm cavity was achieved in 87%, while subtotal occlusion was observed in 13% [36]. Aneurysm anatomic features are important factors for achieving total embolization. Back in 2003, Y. Murayama et. al. identified the following factors of AA radical exclusion and reopening during endovascular treatment [37]: the aneurysm dimensions and aneurysmal neck – Fig. 3.

They stratified the risk of aneurysm reopening, which ranges from 1.1% for 4-10mm aneurysms with a narrow neck at full aneurysm closure to 60% — for giant aneurysms after their incomplete exclusion from the bloodstream. The authors state incomplete aneurysm closure [37] in 25.5% of surgeries for 4-10mm aneurysms, aneurysm neck < 4 mm, and in 63% — during surgeries on giant aneurysms.

According to the literature data, the neck size constitutes the most important factor in predicting stable aneurysm occlusion [38]. When neck size exceeds 4mm, the incidence of its reopening increases by 4 times compared to aneurysms with a narrow neck. Regardless of the aneurysm dome size, dense aneurysm filling exceeding 24% of its volume allows minimizing the risk of reopening [38].

Delayed neurologic impairment is defined as a deterioration in the consciousness level (reduction by 1 point of motor response or by 2 points after eye opening or verbal response according to the Glasgow Coma Scale) or a new focal neurologic impairment at least 96 hours after the haemorrhage, and is absent right after aneurysm treatment and after exclusion of other causes [39].

Although pathophysiological mechanisms remain unclear, the presence of blood and its breakdown products in the subarachnoid space and cisterns is clearly associated with the development of delayed neurologic impairment [40, 41]. This implies that attempts to remove blood from the subarachnoid space can potentially reduce the incidence and severity of delayed neurologic impairment. During LUMAS study [42], lumbar drainage was performed with an unprotected aneurysm in approximately half of the cases. However, no additional clinical benefits were observed in case of early lumbar drainage (in the first 48 hours). Despite cases of repeated haemorrhage from the ruptured aneurysm after external ventricular drainage or lumbar puncture (or lumbar drainage) of the cerebrospinal fluid, this risk is not proven [42].

Intracranial pressure (ICP) control constitutes another hypothesis concerning the mechanism of the positive influence of lumbar drainage. In the above study [42], the opening pressure in the lumbar cistern was elevated in all patients (when measured) with drainage, and in most cases, immediate regression of headache severity was observed.

Drainage of 5 to 20 ml of lumbar CSF resulted in cerebral decompression by half in patients with SAH and craniocerebral injuries [43]. Regional cerebral blood flow and brain tissue oxygen levels also improved. The number of patients who needed treatment

Виведення через дренаж від 5 до 20 мл люмбального ліквору приводило до пониження наполовину внутрішньочерепний тиск (ВЧТ) у пацієнтів з САКом і черепно-мозковою травмою (ЧМТ) [43]. Виявлено також поліпшення регіонарного мозкового кровоплину та рівня кисню в тканині мозку. Кількість пацієнтів, яким знадобилося лікування водянки з використанням вентрикулярного дренажа, була вищою в групі, яким не проводилось люмбальне дренування ліквору. Хоч відмічається тенденція до меншої частоти розвитку радіологічно підтверджених інфарктів у групі люмбального дренування, вона ґрунтується на некоректному припущенні, що хворі без клінічної потреби в проведенні візуалізації не мають вогнищ інфаркту. Це протиріччя може бути зменшене за рахунок рутинного проведення МРТ-спостереження хворим, тобто забезпечення візуалізації хоча б в 90% від всіх хворих і всім хворим – з клінікою відтермінованого неврологічного дефіциту [42].

Зрозуміло, що розвиток будь-якого з вищеперерахованих ускладнень самостійно та в поєднанні з іншими ускладненнями, призводить до вторинного ушкодження головного мозку за рахунок зниження церебральної перфузії і може мати фатальні наслідки.

Ізольована внутрішньочерепна гіпертензія (ВЧГ) , як й ізольований ангіоспазм, не завжди приводить до ішемічного пошкодження мозку у хворих із аневризмальним субарахноїдальним крововиливом, тоді як сукупність обох чинників зазвичай сприяє формуванню ішемії мозку. В умовах ВЧГ ізольований ангіоспазм викликає збільшення опору церебральному кровоплину і приводить до гіпоперфузії, розвитку вторинних ішемічних пошкоджень, що супроводжується наростанням неврологічного дефіциту [44]. Зниження церебральний перфузійний тиск (ЦПТ) нижче певного порога у зв'язку з артеріальною гіпотензією особливо небезпечно для пошкодженого мозку, бо це посилює ішемію, що веде до прогресування синдрому ВЧГ [45]. Вимірювання ЦПТ можливе за умови вимірювання АТ і ВЧТ [46]. Своєчасна діагностика ВЧГ дає змогу вчасно застосувати протинабрякову терапію, відновити венозний відтік з порожнини черепа, поліпшити артеріальний кровоплин, зменшивши периферичний опір, забезпечити адекватну доставку кисню до тканини мозку [45].

Контроль АТ і забезпечення ЦПТ вище 70 мм рт.ст. прийнято вважати одним з ефективних методів профілактики церебральної ішемії в пацієнтів із САК [46, 47]. Адекватний ЦПТ здорової людини відповідає 70-100 мм рт.ст. З'ясовано, що тривале зниження ЦПТ нижче 40 мм рт.ст. здатне привести до розвитку ішемічного ураження головного мозку. У хворих з гострою нейрохірургічною патологією прогресуюче зниження рівня ЦПТ нижче 50-60 мм рт.ст. може асоціюватися з подальшим формуванням ішемічного пошкодження мозку та несприятливим результатом [48]. При ЦПТ менше 50 мм рт.ст. рівень мозкового кровообігу перестає відповідати метаболічним потребам мозкової тканини, розвивається гіпоксія та ішемія головного мозку [48]. У хворих з гострою судинною патологією рекомендована нижня межа ЦПТ становить 70 мм рт.ст. Зниження ЦПТ нижче 70 мм рт.ст. є чинником, який провокує ішемію нейронів і вторинний неврологічний дефіцит [45].

У доступній нам літературі не вдалося оцінити частоту розвитку ВЧГ у пацієнтів з ВМК нетравматичної етіології. Проте гострота розвитку мас-ефекту, яка завжди є при ВМК, з подальшою дислокацією мозку потребують ретельної клінічної оцінки, моніторингу церебральних параметрів ВЧТ/ЦПТ і виконання сучасних рекомендацій [46]. Багато авторів вважає, що частота розвитку ВЧГ в цього контингенту хворих подібна з її частотою при важкій ЧМТ [49, 50]. У сучасному керівництві по веденню пацієнтів з ВМК рекомендовано контролювати ЦПТ у межах 50-70 мм рт.ст. і враховувати стан ауторегуляції мозкових судин [51]. Отож, при лікуванні пацієнтів з ВМК поряд з корекцією артеріальної гіпертензії, важливим аспектом терапії є забезпечення адекватного ЦПТ.

Напрям кровоплину в аневризму та несферична (еліптична або багатокамерна) форма можуть свідчити про підвищений ризик розриву та потребу в регулярному спостереженні [52]. Локалізація аневризми видається важливим чинником, який впливає на гемодинаміку та структуру стінки, визначає, чи є періаневризмальне оточення стримувальним або захисним. J.R. Cebral і M. Raschi у 2013 році зазначили, що механізми розвитку аневризм є мультифакторними, тому виявити єдиний чинник, який визначає ймовірність розриву аневризми, складно [53].

for dropsy using ventricular drainage was higher in the group that did not have lumbar drainage of the cerebrospinal fluid. Although there is a tendency to a lower incidence of radiologically confirmed heart attacks in the group with lumbar drainage, it is based on the incorrect assumption that patients with no clinical need for imaging have no coronary foci. This contradiction could be mitigated by routine MRI, that is by ensuring imaging for at least 90% of all patients and all patients with the clinical findings of delayed neurologic impairment [42].

It is obvious that the development of any of the above complications, either alone or in combination with other complications, leads to secondary brain damage due to reduced cerebral perfusion and may cause irreparable harm.

Isolated intracranial hypertension (ICH), just like isolated angiospasm, does not always lead to ischemic brain damage in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage, whereas the combination of both factors usually contributes to the formation of cerebral ischemia. In case of ICH, isolated angiospasm causes increased resistance to the cerebral blood flow and leads to hypoperfusion, the development of secondary ischemic injuries accompanied by the increased neurologic impairment [44]. Decreased cerebral perfusion pressure (CPP) below a certain threshold due to arterial hypotension is especially dangerous for the damaged brain, as it increases ischemia, which leads to ICH syndrome progression [45]. CPP may be measured while measuring blood pressure and ICP [46]. Timely ICH diagnosis allows to timely use anti-edemic therapy, restore venous outflow from the skull cavity, improve arterial blood flow by reducing peripheral resistance, and ensure adequate oxygen delivery to the brain tissue [45].

Monitoring of blood pressure and ensuring that CPP exceeds 70 mm Hg is considered one of the effective methods to prevent cerebral ischemia in patients with SAH [46, 47]. Adequate CPP of a healthy individual is 70 to 100 mm Hg. It was found that long-term CPP decrease below 40mm Hg may lead to the development of ischemic brain damage. In patients with acute neurosurgical pathology, a progressive decrease in the CPP level below 50-60 mm Hg may be associated with subsequent ischemic brain damage and adverse outcomes [48]. When CPP is less than 50mm Hg, the level of cerebral blood flow no longer corresponds to the metabolic requirements of the brain tissue, and brain hypoxia and ischemia develop [48]. In patients with acute vascular malformations, the recommended lower CPP limit constitutes 70 mm Hg. CPP below 70 mm Hg provokes neuronal ischemia and secondary neurologic impairment [45].

Using the available literature, it was not possible to estimate the incidence of ICH development in patients with non-traumatic intracerebral haemorrhage. However, the severity of mass effect development, which is always present in case of intracerebral haemorrhage with subsequent brain herniation, requires careful clinical assessment, monitoring of cerebral ICP/CPP parameters, and performance of modern recommendations [46]. A number of authors believe that the incidence of ICH development in this patient population is similar to its incidence in case of severe craniocerebral trauma [49, 50]. Modern guidelines on the management of patients with intracerebral haemorrhage recommend monitoring CCP in the range of 50-70mm Hg and considering the condition of cerebral vessel autoregulation [51]. Thus, when treating patients with intracerebral haemorrhage, ensuring adequate CPP is another important aspect along with arterial hypertension correction.

The direction of blood flow into the aneurysm and its non-spherical shape (elliptical or multi-chamber) may indicate an increased risk of rupture and requires regular monitoring [52]. Aneurysm location appears to be an important factor influencing hemodynamics and wall structure and determines whether the peri-aneurysmal environment is restraining or protective. J.R. Cebral and M. Raschi noted in 2013 that mechanisms of aneurysm development are multifactorial, therefore, it is difficult to identify a single factor determining the probability of aneurysm rupture [53].

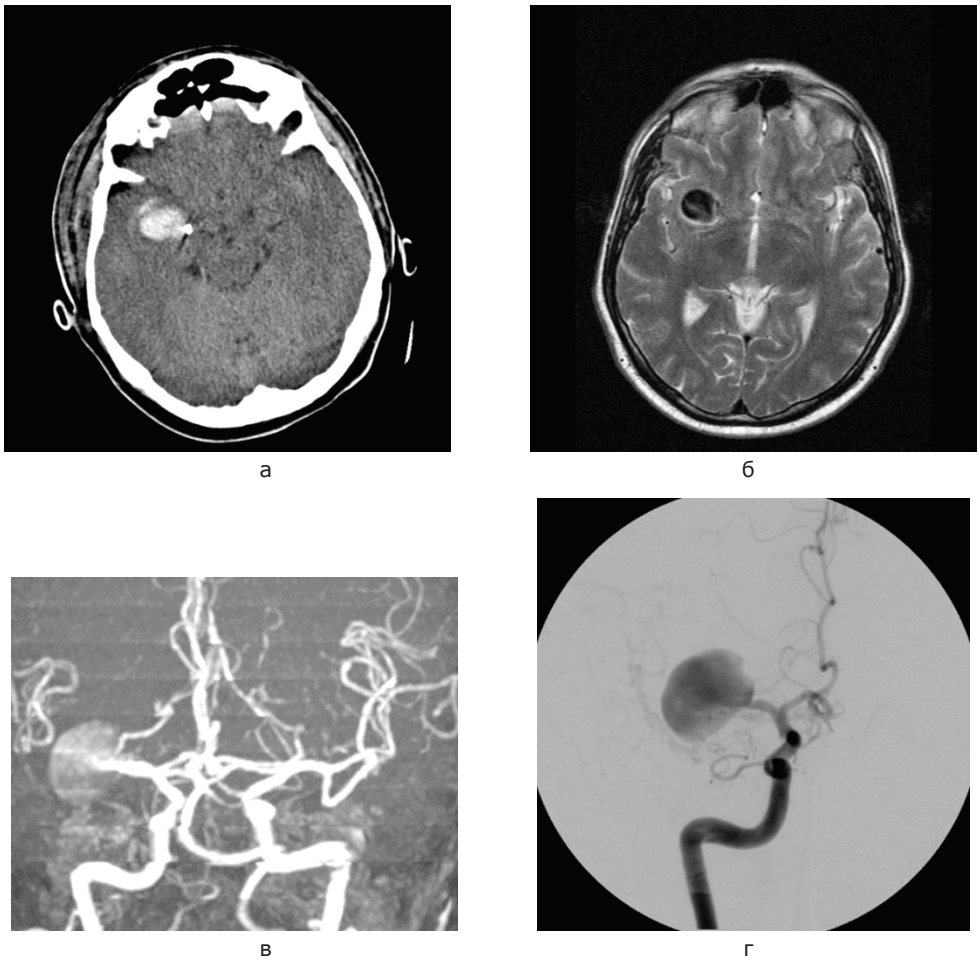


Рис. 4. Мішкоподібна аневризма правої середньої мозкової артерії:
а) КТ; б) МРТ; в) МР-ангіографія; г) церебральна ангіографія

Важливе значення має вчасна діагностика аневризми в догеморагічний період. КТ головного мозку дає змогу діагностувати великі (15-25 мм) і гігантські (понад 25 мм) аневризми, які мають вигляд округлого ізоденсного чи гіперденсного об'ємного утворення, показники щільності якого вищі за такі речовини мозку (рис. 4, *а*). По периферії аневризми можуть розташовуватися кальцифікати витягнутої форми, які виповнюють стінки аневризматичного мішка. Об'ємна дія аневризми може спричиняти компресію серединних структур, деформацію шлуночкової системи, базальних підпавутинних просторів і цистерн [54].

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) дає змогу визначити локалізацію аневризми, її розмір і форму. На томограмі аневризми мають вигляд утворення овальної або округлої форми з чітким і рівним контуром, які прилягають безпосередньо до судини, розміром від 3 до 30 мм. МРТ допомагає виявити тромбовану та нетромбовану частини аневризми (рис. 4, *б*). Безконтрастна магнітно-резонансна ангіографія виявляє аневризми у вигляді ділянок підвищеного сигналу округлої форми з чіткими контурами, які мають зв'язок з інтракраніальними судинами (рис. 4, *в*). За даними різних дослідників, магнітно-резонансна ангіографія виявляє аневризми розміром 2.5-4.0 мм. Г.Е. Труфанов і співавтори (2006) вважають, що чутливість МРТ залежить від розміру аневризми: 0-9 мм – 85%, 10-24 мм – 90%, понад 25 мм – 100%, а специфічність магнітно-резонансної ангіографії становить 90%. Чутливість комбінації МРТ і магнітно-резонансної ангіографії – 95% [54].

Неінвазивна діагностика нерозірваних внутрішньочерепних аневризм і визначення чинників ризику першого розриву за її дани-

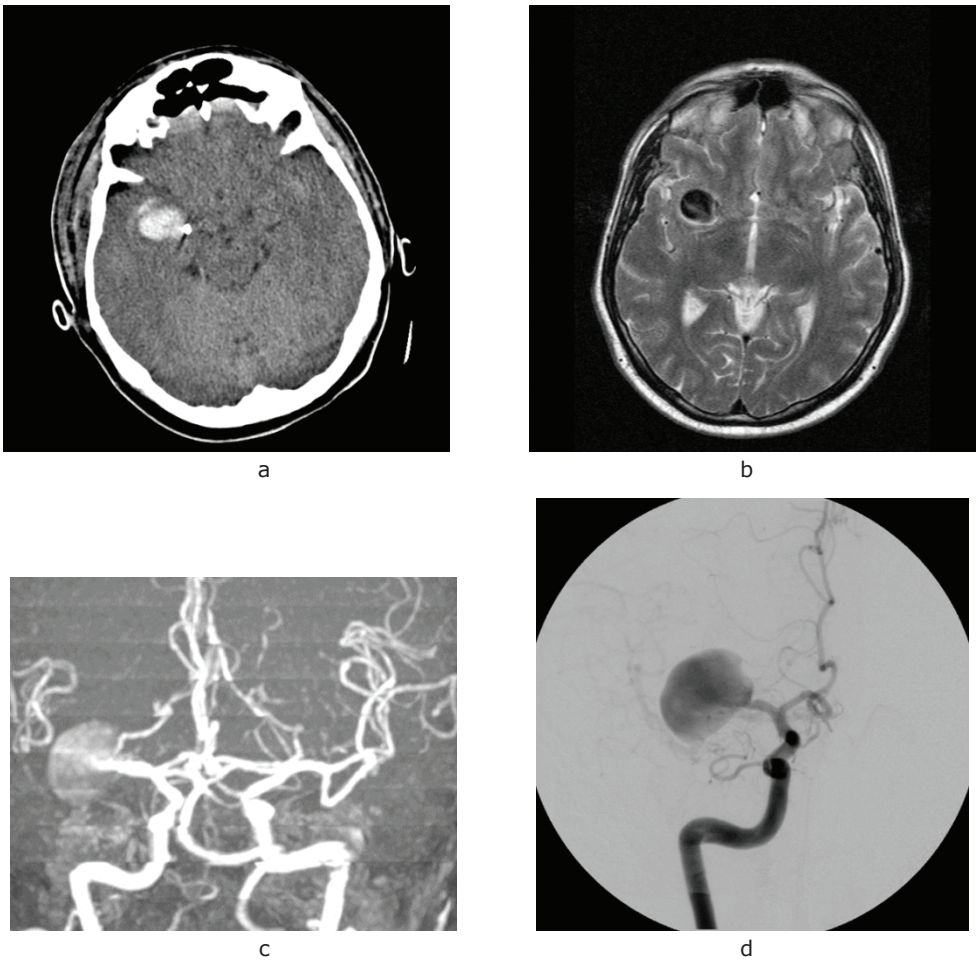


Fig. 4. Sacciform aneurysm of the right medial cerebral artery:
a) CT; b) MRI; c) MRA; d) cerebral angiography

Timely aneurysm diagnosis in the pre-haemorrhagic period is critical. CT scan of the brain allows to diagnose large (15-25mm) and giant (over 25mm) aneurysms shaped like a rounded isodense or hyperdense mass lesion with a density higher than such brain substances (Fig. 4, a). Prolate calcificates filling the walls of the aneurysmal sac may be located around the aneurysm. Extensive effect of the aneurysm can cause midline structure constriction, deformation of the ventricular system, basal subarachnoid spaces, and cisterns [54].

Magnetic resonance imaging (MRI) can determine aneurysm location, its size and shape. The tomographic image shows aneurysms as an oval or rounded malformation with a clear and smooth contour, which is adjacent directly to vessels, 3 to 30mm in size. MRI helps identify thrombosed and non-thrombosed parts of the aneurysm (Fig. 4, b). Contrast-free magnetic resonance angiography detects aneurysms in the form of round high signal intensity areas with clear contours, which are connected to intracranial vessels (Fig. 4, b). According to various researchers, magnetic resonance angiography reveals aneurysms of 2.5–4.0mm in size. H.E. Trufanov et al. (2006) believe that MRI sensitivity depends on the aneurysm size: 0-9mm — 85%, 10-24mm — 90%, over 25mm — 100%, and the specifics of magnetic resonance angiography constitutes 90%. The sensitivity of MRI and MRA combination is 95% [54].

Non-invasive diagnosis of unruptured intracranial aneurysms and determination of the first rupture risk factors based on its data (shape, size, location) and using appropriate techniques make it possible to immediately

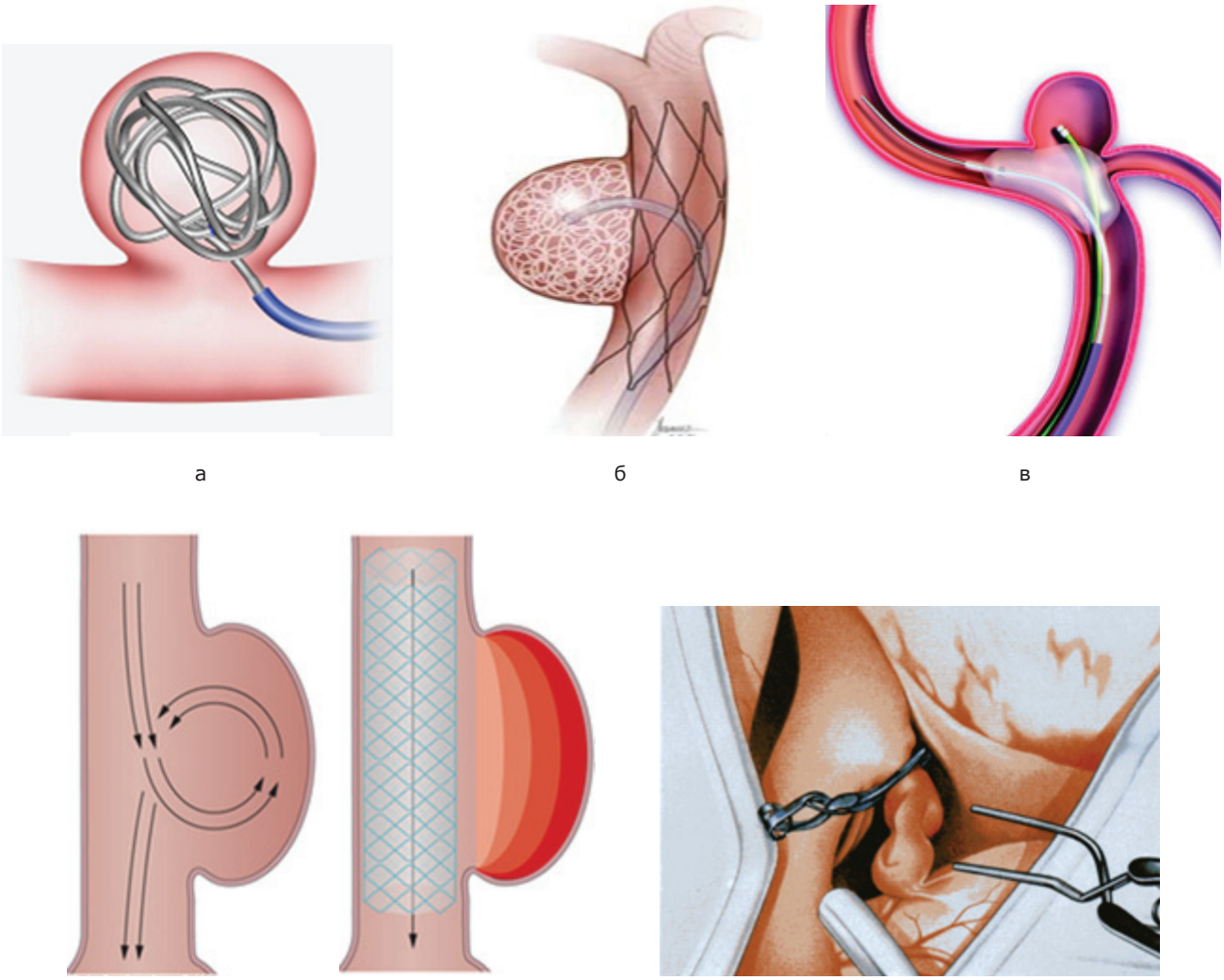


Рис. 5. Схематичне зображення методів хірургічного виключення аневризм з кровотоку (*а-г* – ендоваскулярні, *д* – мікрохірургічний): *а)* виключення аневризми з вузькою шийкою спіралями, що відділяються; *б)* з широкою шийкою зі стент-підтримкою; *в)* із балон-асистенцією; *г)* встановлення потік-перескеровуючого стента; *д)* мікрохірургічне кліпування аневризми. Джерела: https://www.dreamstime.com 44633052; Zentaro Ito. Atlas of cerebral aneurysms

ми (форма, розмір, локалізація) за допомогою відповідних методик дає змогу негайно застосувати відповідну хірургічну тактику для запобігання виникненню першого розриву, який може призвести до летального наслідку [55].

Транскраніальні й ендаваскулярні хірургічні втручання при розривах церебральних аневризм – вибір методу. Як вже зазначалось [3], екстрені мікрохірургічні операції в ранні терміни в 23.4% спостережень супроводжувались летальним результатом, тоді як у разі проведення ендоваскулярних втручань післяопераційна летальність становила 9.5%. У пізніші терміни з моменту розриву АА достовірні відмінності результатів обох методів не виявлені. Ризик вазоспазму зростає за наявності крові не лише в цистернах, а й у шлуночках головного мозку [56, 57].

У дослідженні ISAT [58] час між САК і операцією (який вважають важливою детермінантою результату лікування) відрізнявся не набагато, але статистично вірогідно між групами ендовасклярного (ЕС) і мікрохірургічного (МВ) лікування пацієнтів (рис. 5).

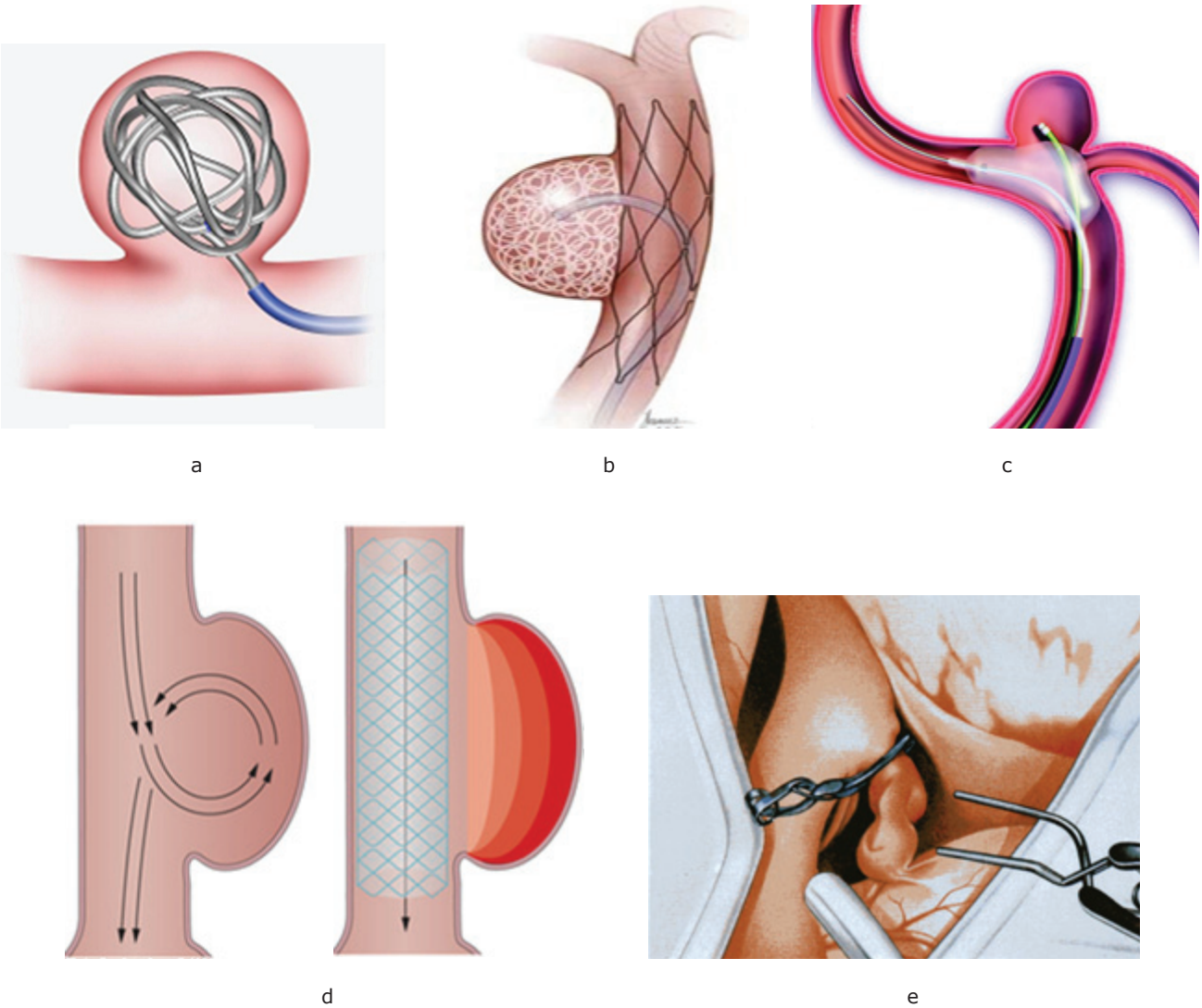


Fig. 5. Schematic representation of the methods of surgical exclusion of aneurysms from the bloodstream (a-d – endovascular, e –microsurgical): a) exclusion of an aneurysm with a narrow neck using detachable coils; b) with a wide neck using a stent; c) using balloon-assisted method; d) by placing the flow diversion stent; e) microsurgical aneurysm clipping. Sources: https://www.dreamstime.com 44633052; Zentaro Ito. Atlas of cerebral aneurysms

apply appropriate surgical tactics to prevent the first rupture, which can lead to a terminal episode [55].

Transcranial and endovascular surgeries in case of ruptured cerebral aneurysms – method selection. As noted above [3], in 23.4% of cases, emergency microsurgical surgeries in the early stages were accompanied by terminal episodes, whereas postoperative lethality during endovascular surgeries was 9.5%. No significant differences in the outcomes of both methods were found at a later stage following the AA rupture. The risk of vasospasm increases if there is blood present in both brain cisterns and ventricles [56, 57].

In the ISAT study [58], the time between SAH and the surgery (which is considered an important determinant of the treatment outcome) in endovascular and microsurgical treatment of patient groups did not differ considerably, yet the difference was statistically significant (Fig. 5).

In the endovascular group, this interval constituted 1.1 days, whereas in the microsurgical group it was 1.7 days [59]. It is believed that early results of endovascular

У групі ЕС цей інтервал становив 1.1 доби, в групі МВ – 1.7 доби [59]. Вважають, що ранні результати ендоваскулярного лікування в групі хворих з добрим клінічним балом є ліпшими, проте вищий ризик повторного крововиливу та реканалізації аневризм [59]. Ангіоспазм частіше розвивався, згідно з даними цих авторів, після транскраніальних операцій. Частота розвитку ішемічних інфарктів, шунт-залежної гідроцефалії пов'язаних з операцією ускладнень не різнилася між групами. Через 1 рік не спостерігалося достовірних відмінностей в летальності [59].

Неясно, чи вибір методики лікування для розірваної аневризми (мікрохірургічний чи ендоваскулярний) впливає на ризик розвитку спазму судин, хоча недавнє ретроспективне дослідження [60] продемонструвало, що мікрохірургічний метод, можливо, асоційований зі збільшеним ризиком спазму судин і спостерігається частіше виникнення відтермінованих вогнищ інфаркту мозку. Ці дані зумовили деяке обговорення та дебати в літературі, визнали, що в майбутньому потребує досліджень [61], щоб підтвердити або виключити ці твердження.

A Multicenter Poor-Grade Aneurysm Study (B. Zhao, 2016) виявили, що результати хірургічного лікування обома методами однакові, а частота гідроцефалії, виявленої на КТ, вища у разі ендоваскулярного лікування [62]. Як зауважив Alberto Falk Delgado (2017), після емболізацій спостерігались вищий рівень незалежності пацієнтів і нижча летальність [63]. На підставі проведеного дослідження BRAT (2019) для мішкоподібних аневризм з'ясували, що, попри однакові ранні результати лікування, частота реканалізацій вища після емболізацій [64].

Власний досвід лікування хворих з аневризмами, його узагальнення, теоретичні та практичні результати. Протягом 2008-2018 років на базі КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова» хірургічне лікування проведено з приводу 789 внутрішньочерепних артеріальних аневризм. Післяопераційна летальність зменшилась з 29.9% у 2008 році до 8.2% у 2018. У хворих при вираженому або критичному ангіоспазмі післяопераційна летальність була найвищою, що збігається з даними літератури – до 45% [65]. В процесі практичної роботи виникали клінічні проблеми, які ми намагались вирішити, внаслідок чого ми впровадили наведені нижче розробки.

Класифікація та спосіб вимірювання інтраопераційного вазоспазму [66]. Існують різні методи оцінки вазоспазму, проте сьогодні немає універсального способу визначення ангіоспазму, в тім числі інтраопераційного, та його класифікації [67]. Класичним є спосіб Gabrielsen і Greitz , удосконалений О.М. Гончаруком і Д.В. Щегловим [68], який полягає у вимірюванні діаметра (каліброметрії) інтракраніальних артерій у 8 стандартних точках. Автори застосовують таку класифікацію вазоспазму: звуження просвіту артерії на 25-50% від нормального – помірний спазм, на 50-75% – виражений вазоспазм, понад 75% – різко виражений вазоспазм.

Інфаркт мозку за ускладненого перебігу САК розвивався у 3% хворих без вазоспазму або з легким вазоспазмом (0-33% звуження судини), у 10% – з помірним вазоспазмом (34-66% звуження), у 46% – з тяжким вазоспазмом (звуження ≥ 67%) [69]. Отже, виявлено тісний кореляційний зв'язок між ангіографічним вазоспазмом і церебральною ішемією. Звертає на себе увагу, що автори використовують класифікацію вазоспазму, яка відрізняється від наведених вище.

Отже, ми бачимо неоднорідність класифікації вазоспазму спонтанного та інтраопераційного, а також його тяжкість як чинник формування несприятливого результату лікування залежно від часу розвитку та проведення операції. Інтраопераційний церебральний ангіоспазм – провідний чинник несприятливого перебігу хірургічного втручання та перебігу захворювання, зумовлюючи зростання летальності при його розвитку до 27.8% та унеможливлюючи успішну операцію у 38.8% випадків [30]. Очевидним є існування потреби в розробці додаткових критеріїв оцінки перебігу й ефективності операції, таких як ангіографічні прояви церебрального вазоспазму.

Враховуючи це, у 2017 році ми розробили [70], апробували та запровадили [66] спосіб діагностики інтраопераційного вазоспазму, який полягає у вимірюванні мінімального діаметра магістральної артерії на

treatment in the group of patients with a good clinical score are better, but there is a higher risk of repeated haemorrhage and aneurysms reopening [59]. According to these authors, angiospasm was more often after transcranial surgeries. The incidence of bland infarction and shunt-dependent hydrocephalus associated with surgery complications did not differ in these groups. After 1 year, there were no significant differences in the mortality rate [59].

It is currently unclear whether the choice of ruptured aneurysm treatment (microsurgical or endovascular) affects the risk of vasospasm, although a recent retrospective study [60] has shown that microsurgery may be associated with an increased risk of vasospasm and more frequent occurrence of the delayed cerebral infarction foci. These findings have sparked discussions and debate in the literature, and the need for future research is recognized [61] to confirm or exclude these claims.

A Multicenter Poor-Grade Aneurysm Study (B. Zhao, 2016) found that the outcome of surgical treatment using both methods is the same, while the incidence of hydrocephalus detected during CT is higher when endovascular treatment is applied [62]. According to Alberto Falk Delgado (2017), higher levels of patient independence and lower mortality rate were observed after embolization [63]. In case of sacciform aneurysms, BRAT study (2019) found that despite similar early treatment results, the incidence of reopening was higher after embolization [64].

Own experience in the treatment of patients with aneurysms, its summary, theoretical and practical results. During 2008-2018, 789 intracranial arterial aneurysms were treated surgically in the Municipal Non-Profit Enterprise "Lviv Clinical Emergency Care Hospital". Postoperative mortality decreased from 29.9% in 2008 to 8.2% in 2018. In patients with severe or critical angiospasm, postoperative mortality was the highest, which coincides with the literature data — up to 45% [65]. Clinical issues arose during practical work, which we tried to resolve; as a result, we introduced the following elaborations.

Classification and method of intraoperative angiospasm measurement [66]. There are various methods to assess the vasospasm, yet there is no universally applicable approach to determine angiospasm, including intraoperative one, and its classification [67]. The classical method is that of Gabrielsen and Greitz, which was perfected by O. M. Honcharuk and D.V. Shcheglov [68]. It consists in measuring the diameter (calibrometry) of intracranial arteries as 8 standard points. The authors use the following vasospasm classification: luminal narrowing of the artery by 25–50% of its normal lumen — moderate spasm, by 50–75% — pronounced vasospasm, over 75% – severe vasospasm.

Cerebral infarction in case of a complicated SAH developed in 3% of patients with mild or no vasospasm (vessel narrowing by 0–33%), in 10% of patients with moderate vasospasm (narrowing by 34–66%), and in 46% of patients with severe vasospasm (narrowing by ≥ 67%) [69]. Thus, a close correlation between angiographic vasospasm and cerebral ischemia was found. It is noteworthy that authors use the classification of vasospasm, which differs from the above.

Hence, we may observe differences in the classification of vasospasm, both spontaneous and intraoperative, as well as its severity as a factor influencing an unfavourable treatment outcome depending on the time of its development and time of the surgery. Intraoperative cerebral angiospasm is the main factor of the unfavourable surgery and disease course, which if developed causes an increase in mortality by 27.8% and excludes successful surgery outcome in 38.8% of cases [30]. A need for the development of additional criteria to assess the course and effectiveness of surgery is obvious, for example, angiographic signs of cerebral vasospasm.

With that in mind, we developed [70], tested, and implemented in 2017 [66] a method for diagnosing the intraoperative vasospasm, which consists in measuring the minimum diameter of the main artery on the aneurysm side before and after endovascular surgery, and the diameter of a symmetrical artery

боці аневризми до і після ендоваскулярного втручання та діаметра симетричного сегмента артерії на протилежному боці. Для цього ми розробили формулу

$$\%\ \text{angiospasm progress} = \left[1 - \left(\frac{\text{Dsurgery completion}}{\text{Dsurgery start}}\right)\right] \text{x}100 \qquad (1)$$

Згідно з запропонованою формулою й отриманими даними, при поглибленні інтраопераційного вазоспазму на 10% і менше результат хірургічного лікування хворих із САК був сприятливим. Тому доцільно класифікувати за тяжкістю не лише вазоспазм загалом, а й інтраопераційний вазоспазм, а саме: < 10% – легкий інтраопераційний вазоспазм, 10-30% – помірний, > 30% – тяжкий, що принципово відрізняє пропонований нами підхід від того, який використали в своїй праці H. Danura та співавтори [71].

Підбір параметрів спіралі при ендоваскулярному виключенні церебральних мікроаневризм [72]. Проведено аналіз результатів ендоваскулярного лікування у 2011-2015 роках у 21 хворого (11.0% всіх оперованих з приводу розривів аневризм) 21 церебральної мікроаневризми у гострий постгеморагічний період з використанням спіралей, які відділяються. Середній розмір аневризм не перевищував 3 мм. Всі аневризми були однокамерними, без ознак часткового тромбозу та оптимальним співвідношенням тіла/шийки ≥2. Ми обрали середній розмір аневризми як визначальний чинник у виборі розміру спіралі. Під час аналізу результатів лікування з'ясовано, що величина співвідношення між кількістю витків спіралі й об'ємом порожнини аневризми становила в середньому (0.98±0.10) витка/мм³ при тотальному виключенні церебральної мікроаневризми та відсутності ускладнень. Якщо значення цього співвідношення більше ніж одиниця, згідно з нашими даними, то зростав ризик інтраопераційного розриву мікроаневризми. У випадках, коли був інтраопераційний розрив, величина зазначеного співвідношення становила в середньому 1.37±0.12 витка/мм³ ($p<0.05$). Тому оптимальним обрано співвідношення 1 виток/мм³ [73].

Для визначення довжини спіралі ми використали формули

$$\boldsymbol{l} = \boldsymbol{\pi}\text{P} \times \text{B}, \qquad (2)$$

де *l* – довжина спіралі;
P – середній розмір АА;
B – кількість витків спіралі.

У цій формулі необхідну кількість витків спіралі (B) можна визначити шляхом обчислення об'єму церебральної мікроаневризми за формулою 3 і з урахуванням того, що виповнення аневризми має відповідати умові – 1 виток/мм³ об'єму аневризми.

$$V = \pi/6 \times a \times b \times c, \qquad (3)$$

де V– об'єм порожнини аневризми;
a, b, c – взаємно перпендикулярні розміри мішка АА.

Клінічний приклад. При церебральній артеріальній аневризмі розміром 1.89 × 1.85 × 1.82 мм її об'єм становитиме 3.33 мм³, середній розмір – 1.85 мм. Отже, спіраль при введенні її в порожнину церебральної мікроаневризми зробить 3.33 витка. Використовуючи спіраль, її довжина, розрахована за формулою 1, становитиме 3.14 × 1.85 × 3.33 = 19.3 мм, тобто 2 см.

Вибір методу та часу проведення операції. Рекомендованими є рання (в термін 1.8±0.3 доби) госпіталізація хворих із розривами внутрішньочерепних артеріальних аневризм, проведення транскраніальних втручань у термін 10.5-14.3 діб, що дає змогу досягти відмінного клінічного результату (середній бал при виписці за шкалою модифікованою шкалою ранкіна – мШР – 1.9±0.1) та ендоваскулярних втручань в першу добу (за мШР середній бал при виписці становив 2.2±0.1 балів) у хворих з клінічним ступенем за шкалою Hunt-Hess і WFNS на момент операції, відповідно, 2.25±0.22 і 1.58±0.29. При можливості виконання операції кожним з методів, у цій підгрупі хворих рекомендовано проводити ендоваскулярні емболізації, бо при ідентичному балі функціональної спроможності за мШР при виписці середній ліжко-день (14.6±1.1 діб) статистично вірогідно коротший ($p<0.01$), ніж після проведення транскраніальних втручань (25.9±2.6 діб) [74].

Перспективи подальших досліджень. У майбутньому дослідження, спрямовані на

segment on the opposite side. For this, we developed the following formula:

$$\%\ \text{angiospasm}\ progress = \left[1 - \left(\frac{\text{Dsurgery completion}}{\text{Dsurgery start}}\right)\right] \text{x}100 \quad (1)$$

According to the suggested formula and data obtained, when the intraoperative vasospasm intensifies by 10% or less, surgical treatment of patients with SAH had favourable results. Therefore, it is expedient to use the severity classification of not just the vasospasm as a whole, but also intraoperative vasospasm, namely: < 10% — mild intraoperative vasospasm, 10–30% — moderate vasospasm, and > 30% — severe vasospasm, which fundamentally distinguishes the approach suggested by us from the one used by H. Danura et al. in their work [71].

Selection of coil parameters for endovascular exclusion of cerebral microaneurysms [72]. Results of 21 patients who underwent endovascular treatment in 2011-2015 were analysed (11.0% of patient operated because of ruptured aneurysms) with 21 with cerebral microaneurysms treated during the acute post-haemorrhagic period using detachable coils. The average aneurysm size did not exceed 3mm. All aneurysms were single-chamber, with no signs of partial thrombosis and an optimal body/neck ratio ≥2. We selected the average aneurysm size as a determining factor when choosing the coil size. The analysis of treatment results showed that the ratio between the number of coil turns and the volume of the aneurysm cavity on average constituted (0.98±0.10) turns/mm³ provided that the cerebral microaneurysm was totally excluded and there were no complications. Based on our data, when the value of this ratio exceeds one, the risk of intraoperative microaneurysm rupture increased. Thus, in cases of intraoperative rupture, the value of this ratio constitutes 1.37±0.12 turns/mm³ ($p<0.05$) on average. Therefore, the optimal ratio of 1 turn/mm³ was selected [73].

To determine the coil length, we used the following formula:

$$\boldsymbol{l} = \boldsymbol{\pi}\mathrm{P} \times \mathrm{B}, \quad (2)$$

where *l* is the coil length;
P is an average AA size;
B is the number of coil turns.

In this formula, the required number of coil turns (B) may be determined by calculating the cerebral microaneurysm volume using the formula 3 and considering that aneurysm filling must meet the following condition — 1 turn/mm³ of the aneurysm volume.

$$V = \pi/6 \times a \times b \times c, \quad (3)$$

where V is the volume of the aneurysm cavity;
a, b, c stand for mutually perpendicular dimensions of the AA sac.

Clinical example. When cerebral arterial aneurysm dimensions are 1.89×1.85×1.82mm, its volume will constitute 3.33mm³; the average size is 1.85mm. Thus, when inserted into the cerebral microaneurysm cavity, the coil will make 3.33 turns. When the coil is used, its length, calculated by formula 1, will constitute 3.14×1.85×3.33 = 19.3mm that is 2 cm.

Selection of the surgery method and time. Recommended actions: early (in the period of 1.8±0.3 days) hospitalization of patients with ruptured intracranial arterial aneurysms, transcranial interventions in the period between 10.5 to 14.3 days, which allows to achieve excellent clinical outcome (the average score at discharge using the Modified Rankin scale (mRS) constitutes 1.9±0.1), and endovascular interventions in the first day (mRS average score at discharge was 2.2±0.1 points) in patients with clinical degree based on the Hunt-Hess scale and WFNS scale at the time of surgery – 2.25±0.22 and 1.58±0.29 respectively. If each of surgery methods is possible, it is recommended to perform endovascular embolization for this group of patients, since the average patient day (14.6±1.1 days) at discharge is statistically significantly shorter ($p<0.01$) than the patient day after transcranial interventions (25.9±2.6 days) provided that the functional capacity score is identical based on the mRS [74].

Prospects for further research. In the future, researches aimed at studying

вивчення мікроваскулярної дисфункції після САКу, наприклад, з використанням експериментальних засобів, можуть пролити нове світло на механізми постгеморагічного вазоспазму [15]. Результати наявних досліджень [15, 75] дають підстави припустити, що тривалі зміни гемодинаміки на мікроциркуляторному рівні можуть бути важливим механізмом розвитку ранньої постгеморагічної ішемії, яка має першорядне значення для прогнозу і в пацієнтів, що перенесли САК. У висновках: 1. Протягом 2008-2018 років на базі КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова» хірургічне лікування проведено з приводу 789 внутрішньочерепних артеріальних аневризм. Переваги ендоваскулярного лікування в ранні терміни крововиливу та вища радикальність виключення аневризм мікрохірургічним методом отримали теоретичне обґрунтування та клінічне підтвердження. Наведені літературні, клінічні й інструментальні дані розширюють розуміння патогенезу ускладнень при розривах внутрішньочерепних артеріальних аневризм, розкривають їхню прогностичну значущість. Вибір оптимального терміну та методу операції – дієві засоби зниження рівня післяопераційної летальності при аневризматичних внутрішньочерепних крововиливах.

2. Ми розробили та впровадили новий спосіб встановлення ступеня тяжкості інтраопераційного ангіоспазму й оптимізований підбір параметрів спіралей для безпечної та ефективної емболізації церебральних аневризм.

Література/References

1. Zozulia IS, Zozulia AI, Volosovets AO, Kaminskyi AO. Anevryzmatychni subarakhnoidalni krovovylyvy – suchasnyi pohliad na diahnostyku, kliniku, likuvannia. [Aneurysmal subarachnoid hemorrhages - a modern look at diagnosis, clinic, treatment]. Mediczina neotlozhny`kh sostoyanij. 2017;8(87): 98-101. DOI: 10.22141/2224-0586.8.87.2017.121331 [in Ukrainian].
2. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 17 kvitnia 2014 roku № 275. Unifikovanyi klinichnyi protokol ekstrenoi, pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi), tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy ta medychnoi reabilitatsii hemorahichnyi insult (vnutrishnomozkova hematoma, anevryzmalnyi subarakhnoidalnyi krovovylyv) [Order of the Ministry of Health of Ukraine of April 27, 2014 No. 275. Unified clinical protocol of emergency, primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care and medical rehabilitation for hemorrhagic stroke (intracerebral hematoma, aneurysmal subarachnoid heamorrhage)]. [Internet resource]. rozrob.: MK Khobzei, TS Mishchenko, AV Stepenenko [ta in.]. — K., 2014:99 [in Ukrainian].
3. Zoryn NA, Hryhoruk SP, Pliushchev YE [i dr.] Analiz rezul`tatov lecheniya bol`ny`kh pri razry`ve arterial`ny`kh anevrizm golovnogo mozga [The analysis of treatment results of brain aneurysms rupture]. Ukr. neirokhirurh. zhurnal. 2013;4:23-28 [in Russian].
4. Kry`lov VV, Dash`yan VG, Shatokhin TA, Sharifullin FA, Solodov AA, Prirodov AV, Levchenko OV, Tokarev AS, Khamidova LT, Kuksova NS., Ajrapetyan A.A., Kalinkin A.A. Vy`bor srokov otkry`togo khirurgicheskogo lecheniya bol`ny`kh s razry`vom czerebral`ny`kh anevrizm, oslozhnenny`kh massivny`m bazal`ny`m subarakhnoidal`ny`m krovoizliyaniem (Fisher 3) [Choosing the timing of open surgical treatment of patients with ruptured cerebral aneurysms complicated by massive basal subarachnoid hemorrhage (Fisher 3)]. Nejrokhirurgiya. 2015;3:11-17 [in Russian].
5. Hloba MV. Prohnozuvannia ishemichnykh uskladnen tserebralnoho vazospazmu pry khirurhichnomu likuvanni intrakranialnoi anevryzmy u hostromu periodi yii rozryvu [Prediction of ischemic complications of cerebral vasospasm in surgical treatment of intracranial aneurysm in the acute period of its rupture]. Klinichna khirurhiia. 2014;9;44-47 [in Ukrainian].
6. Kry`lov VV. Sen`ko IV. Predoperaczionny`e faktory` riska neblagopriyatnogo iskhoda khirurgicheskogo lecheniya anevrizm perednej mozgovoj i perednej soedinitel`noj arterij v ostrom periode krovoizliyaniya [Preoperative Risk Factors for an Adverse Surgical Treatment of Aneurysms of the Anterior Cerebral and Anterior Connective Arteries in the Acute Hemorrhage]. Nejrokhirurgiya. 2012;4:49-56 [in Russian].
7. Lytvak SO, Sydorak AD. Indyvidualizatsiia mikrokhirurhichnoho etapu operatsii pry arterialnykh anevryzmakh dystalnykh viddiliv perednoi mozkovoi arterii [Individualization of the microsurgical stage of the operation in cases of the distal segment anterior cerebral artery aneurysms]. Endovaskuliarna neirorenthenokhirurhiia. 2017; 1:74-84. http://nbuv.gov.ua/UJRN/evnh_2017_1_10 [in Ukrainian].
8. Abbaszade EZ, Czimejko OA, Moroz VV, Skorokhoda II, Shakhin N. Vnutrimozgovy`e krovoizliyaniya v rezul`tate razry`va arterial`ny`kh anevrizm srednej mozgovoj arterii. [Intracerebral hemorrhage

microvascular dysfunction after the SAH, for example, using experimental means, may shed additional light on the mechanisms of post-haemorrhagic vasospasm [15]. The results of currently available studies [15, 75] suggest that long-term changes in hemodynamics at the microcirculatory level may constitute an important mechanism for the development of early post-haemorrhagic ischemia, which is also of paramount importance for predictions in patients who suffered SAH. In conclusions:

1. During 2008-2018, 789 intracranial arterial aneurysms were treated surgically in the Municipal Non-Profit Enterprise "Lviv Clinical Emergency Care Hospital". Postoperative mortality decreased from 29.9% in 2008 to 8.2% in 2018. Advantages of endovascular treatment in the early stages of haemorrhage and higher radicality of aneurysm exclusion using the microsurgical method have received theoretical justification and clinical confirmation. Provided literature, clinical, and instrumental data expand the understanding of the pathogenesis of complications in cases of ruptured intracranial arterial aneurysms and show their predictive value.

2. The choice of the optimal surgery term and method constitutes an effective means to reduce the level of postoperative mortality in case of aneurysmal intracranial haemorrhages. We have developed and implemented a new method for determining intraoperative angiospasm severity, and optimized a choice of coil parameters for safe and effective cerebral aneurysms embolization.

as a result of rupture of arterial aneurysms of the middle cerebral artery]. Ukr. med. al`manakh. 2011;14(2):7-10. Rezhim dostupa: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uma_2011_14_2_3 [in Russian].
9. Yeleynik MV, Yakovenko LM. Khirurhichne likuvannia khvorykh z rozryvom arterialnykh anevryzm holovnoho mozku uskladnenykh hostroiu okliuziinoiu hidrotsefaliieiu [Surgical treatment of patients with ruptured arterial aneurysms of brain complicated with acute hydrocephalus]. Endovaskuliarna neirorenthenokhirurhiia. 2014;3:61-69 [in Ukrainian].
10. Pashkovskaya ID, Nechipurenko NI, Sidorovich RR, Zmachinskaya OL, Yudiczkaya VM. Osobennosti patobiokhmicheskikh narushenij u paczientov s razorvavshimisya arterial`ny`mi anevrizmami golovnogo mozga i e`pilepticheskimi pristupami [Peculiarities of pathobiochemical disorders in patients with exploded arterial aneurysms of the brain and epileptic seizures]. Nevrologiya i nejrokhirurgiya. Vostochnaya Evropa. 2018; 8(1):60-69 [in Russian].
11. Moroz VV. Khirurhichne likuvannia rozryviv arterialnykh anevryzm holovnoho mozku, uskladnenykh anhiospazmom [Surgical treatment of ruptures of arterial aneurysms of the brain complicated by angiospasm]: avtoref. dys. na zdobuttia nauk. stupenia kand. med. nauk: spets. 14.01.05 «Neirokhirurhiia». 2004: 22 p. [in Ukrainian].
12. Sano H, Inamasu J, Kato Y, Satoh A, Murayama Y. Modified world federation of neurosurgical societies subarachnoid hemorrhage grading system. Surg Neurol Int 01-Aug-2016;7: DOI:10.4103/2152-7806.187491
13. Hloba MV, Lisianyi MI, Tsimeiko OA, Belska LM. Doslidzhennia tsytokinovoho statusu u khvorykh u hostromu periodi rozryvu intrakranialnoi arterialnoi anevryzmy [Investigation of cytokine status in patients with acute rupture of intracranial arterial aneurysm]. Ukr. neirokhirurh. zhurnal. 2014;3:55-60 [in Ukrainian].
14. Netlyukh AM. Biokhimichni markery uskladnenoho perebihu anevryzmatychnoho subarakhnoidalnoho krovovylyvu v syrovattsi krovi ta likvori khvorykh [Biochemical markers of the complicated course of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in patients' blood serum and cerebrospinal fluid]. Endovaskuliarna neirorenthenokhirurhiia. 2016;4:40-47 [in Ukrainian].
15. Friedrich B., Müller F., Feiler S. [et al.] Experimental subarachnoid hemorrhage causes early and long–lasting microarterial constriction and microthrombosis: an in–vivo microscopy study. J. Cerebral. Blood Flow & Metabolism. 2012;32:447-455.
16. Gross BA, Rosalind Lai PM, Frerichs KU, Du R. Treatment modality and vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. World Neurosurg. 2014;82(6):e725-730.
17. Balanzar GG, Guinto–Nishimura Y. Vasospasm in subarachnoid hemorrhage. World Neurosurg. 2014;82(6):e677-e678.
18. Germans MR, Macdonald RL. Clip or Coil–is some of the effect on outcome related to the risk of delayed cerebral ischemia? World Neurosurg. 2014;82(6):e679—e681.
19. van Donkelaar CE, Bakker NA, Veeger NJ, Uyttenboogaart M, Metzemaekers JD, Eshghi O, et al. Prediction of outcome after subarachnoid hemorrhage: timing of clinical assessment. J Neurosurg. 2017 Jan;126(1):52-59. doi: 10.3171/2016.1.JNS152136. PMID: 27035175.

20. AlMatter M, Aguilar Péreza M, Bhogal P, Hellstern V, Ganslandt O, Henkes H. Results of interdisciplinary management of 693 patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Clinical outcome and relevant prognostic factors. Clin Neurol Neurosurg. 2018 Apr;167:106-111. Available from: https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2018.02.022.
21. Kapadia FN, Jha AN. Simultaneous lumbar and intraventricular manometry to evaluate the role and safety of lumbar puncture in raised intracranial pressure following subarachnoid haemorrhage. Br. J. Neurosurg. 1996;10:585-587.
22. Rehush AV. Khirurhichne likuvannia vnutrishnoshlunochkovoho krovovylyvu z vykorystanniam zovnishnoho likvorodrenuvannia [Surgical treatment of intraventricular hemorrhage using external cerebrospinal fluid draining]. Ukr. neirokhirurh. zhurnal. 2009;4: 44-50. https://doi.org/10.25305/unj.108012 [in Ukrainian].
23. Zizjlstra IA, Gathier CS, Boers AM, Marquering HA, Slooter AJ, Velthuis BK, et al. Association of automatically quantified total blood volume after aneurysmal subarachnoid hemorrhage with delayed cerebral ischemia. AJNR Am J Neuroradiol. 2016 Sep;37(9):1588-93. PMID: 27102313. DOI: 10.3174/ajnr.A4771.
24. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT [et al.]. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke. 2012;43:1711-1737.
25. Morgan TC, Dawson J, Spengler D, Lees KR, Aldrich C, Mishra NK [et al.]. The Modified Graeb Score: An Enhanced Tool for Intraventricular Hemorrhage Measurement and Prediction of Functional Outcome. Stroke. 2013;44:635–641. Available from: https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.670653
26. Sydorak AD, Moroz VV, Tsimeiko OA. Intraoperatsiini uskladnennia v khirurhii anevryzm dystalnykh sehmentiv perednoi mozkovoi arterii [Intraoperative complications in the surgery of distal segments of aneurysms of anterior cerebral artery]. Endovaskuliarna neirorenthenokhirurhiia. 2015;2(12):16-22 [in Ukrainian].
27. Cheburakhin VV, Luhovskyi AH, Orlov MYu, Kostyuk MR, Yarotskiy YuR, Moroz VV, Skorokhoda II. Porivnialnyi analiz rezultativ intraarterialnoho trombolizysu ta trombekstraktsii pry tromboembolichnykh uskladnenniakh v endovaskuliarnii neirokhirurhii [A comparative analysis of intraarterial thrombolysis and trombextraction in patients with thromboembolic complications in endovascular neurosurgery]. Endovaskuliarna neirorenthenokhirurhiia. 2015;2(12): 23-31 [in Ukrainian].
28. Cherednichenko YuV, Miroshnichenko AYu, Zorin NA, Grygoruk SP, Kuts AI. Rezul`taty` dlitel`nogo nablyudeniya za paczientami s neotdelivshimisya v khode vy`polneniya e`ndovaskulyarnoj e`mbolizaczii czerebral`noj anevrizmy` mikrospiralyami (2 nablyudeniya) [Results of long-term observations of patients with undetached microcoils in the course of endovascular embolization of cerebral aneurysm (2 observations)]. Endovaskuliarna neirorenthenokhirurhiia. 2015;2(12):50-62 [in Russian].
29. Kukharuk VF, Bobryk IS, Bobryk SI, Fetsyak SV, Chyrko AL. Uskladnennia pry embolizatsii mishkopodibnykh anevryzm sudyn holovnoho mozku [The complications of saccular cerebral aneurysms embolization]. Endovaskuliarna neirorenthenokhirurhiia. 2015;1(11):16-22 [in Ukrainian].
30. Shevaha VM, Paienok AV, Netliukh AM, Salo VM, Tokarskyi AYu, Hryshchuk OI,. Kobyletskiy O.JA, Dyakiv VV. Rezultaty vprovadzhennia v praktyku suchasnykh metodiv likuvannia sudynnykh anomalii holovnoho mozku u Lvovi ta Lvivskii oblasti i perspektyvy yikh rozvytku [Historical, theoretical considerations and practical results of modern methods application on treatment of cerebral vascular abnormalities in Lviv and Lviv region and perspectives of future development]. Endovaskuliarna neirorenthenokhirurhiia. 2013;2:11-20 [in Ukrainian].
31. Scheglov DV. Diahnostyka ta endovaskuliarne likuvannia vnutrishnocherepnykh arterialnykh anevryzm [Diagnostics and endovascular treatment of intracranial arterial aneurysms].: avtoref. dys. na zdobuttia nauk. stupenia doktora med. nauk: 14.01.05 «Neirokhirurhiia». Kyiv, 2014. 46 s. [in Ukrainian].
32. Danura H, Schatlo B, Marbacher S, Kerkeni H, Soleman J, Coluccia D, Diepers M, Remonda L, Fathi AR, Fandino J. Does intraoperative angiographic vasospasm during aneurysm clipping influence the incidence of delayed cerebral vasospasm and delayed neurological deficits? J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg 2014; 75 - p21. DOI: 10.1055/s-0034-1383757
33. Siironen J, Porras M, Varis J, Poussa K, Hernesniemi J, Juvela S. Early ischemic lesion on computed tomography: predictor of poor outcome among survivors of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 2007 Dec;107(6):1074-9. PMID: 18077942 DOI: 10.3171/JNS-07/12/1074
34. Shevaha VM, Netliukh AM, Kobyletskyi OYa, Hryshchuk OI, Salo VM, Pryshliak HM. Vnutrishnoarterialna farmakoterapiia ta rannii intraoperatsiinyi kombinovanyi trombolizys pry rozvytku tserebralnoho vazospazmu i tromboishemichnykh uskladnen pid chas neiroendovaskuliarnykh operatsii [Intraarterial pharmacotherapy and early intraoperative combined thrombolysis for treatment of cerebral vasospasm and thrombo-ischemic complications appeared during neuroendovascular operations]. Endovaskuliarna neirorenthenokhirurhiia. 2012;3-4:37-43 [in Ukrainian].

35. Chaloui N., Jabbour P., Singkhal S, Drueding R, Starke RM, Dalyai RT, et al. Stent-assisted coiling of intracranial aneurysms: Predictors of complications, recanalization, and outcome in 508 cases. Stroke, 2013;44(5):1348 1353. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000641.
36. Klymov A. B. E`ndovaskulyarnoe lechenie arterial`ny`kh anevrizm golovnogo mozga [Endovascular treatment of arterial aneurysms of the brain]: avtoref. dys. na soyskanye uchenoi stepeny kand. med. nauk: spets. 14.00.28 «Neirokhyrurhyia»; 14.00.19 «Luchevaia dyahnostyka, luchevaia terapyia, 2005:26 s. [in Russian].
37. Murayama Y, Nien YL, Duckwiler G, Gobin YP, Jahan R, Frazee J, Martin N, Viñuela F. Guglielmi detachable coil embolization of cerebral aneurysms: 11 years experience. J Neurosurg. 2003 May;98(5):959-66.
38. Svystov DV, Kandyba DV, Savello AV, Landyk SA. Sravnitel'nyy analiz rezul'tatov khirurgicheskogo lecheniya anevrizm golovnogo mozga [Comparative analysis of the results of surgical treatment of cerebral aneurysms]. Voen.–med. zhurnal. 2008.;11:36-42 [in Russian].
39. Vergouwen MD, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJ, Wijdicks EF, Muizelaar JP, et al. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. Stroke. 2010 Oct;41(10):2391-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.589275. Epub 2010 Aug 26.
40. Claassen J, Bernardini GL, Kreiter K, Bates J, Du YE, Copeland D, Connolly ES, Mayer SA. Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: the Fisher scale revisited. Stroke. 2001 Sep;32(9):2012-20. PMID: 11546890 DOI: 10.1161/hs0901.095677.
41. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. Neurosurgery. 1980 Jan;6(1):1-9. PMID: 7354892 DOI: 10.1227/00006123-198001000-00001.
42. Al-Tamimi YZ, Bhargava D, Feltbower RG, Hall G, Goddard AJP, Quinn AC, Ross SA. Lumbar Drainage of Cerebrospinal Fluid After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Prospective, Randomized, Controlled Trial (LUMAS) Stroke. 2012 Jan;43:677–682. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.625731
43. Tuettenberg J1, Czabanka M, Horn P, Woitzik J, Barth M, Thomé C, Vajkoczy P, Schmiedek P, Muench E. Clinical evaluation of the safety and efficacy of lumbar cerebrospinal fluid drainage for the treatment of refractory increased intracranial pressure. J Neurosurg. 2009 Jun;110(6):1200-8. doi: 10.3171/2008.10.JNS08293.
44. Hrynenko E. A., Parfenov A. L. Pat. 2353297 Rossyiskaia Federatsyia, MPK A 61 V 8/06. Sposob prognozirovaniya razvitiya ishemicheskogo porazheniya golovnogo mozga posle ostrogo subarakhnoidal'nogo krovoizliyaniya vsledstviye razryva arterial'nykh anevrizm pri vnutricherepnoy gipertenzii v usloviyakh spazma sosudov golovnogo mozga [A method for predicting the development of ischemic brain damage after acute subarachnoid hemorrhage due to rupture of arterial aneurysms in case of intracranial hypertension under conditions of cerebral vasospasm]; zaiavytel y patentoobladatel Hrynenko Elena Anatolevna, Parfenov Aleksandr Leonydovych, HU «Nauchno-yssledovatelskyi ynstytut neirokhyrurhyy ym. akad. N.N. Burdenko RAMN». — № 2007145238/14; zaiavl. 7.12.2007; opubl. 27.04.2009. Biul. № 12 [in Russian].
45. Nasonova T.I. Optymizatsiia likuvannia hostroho porushennia mozkovoho krovoobihu [Optimization of treatment of acute cerebral circulation disorders]. Zhurnal nevrolohii im. B.M. Mankovskoho. 2016;1:42-49. ,http://nbuv.gov.ua/UJRN/jorn_2016_1_9 [in Ukrainian].
46. Oshorov AV, Goriachev AS, Popugaev KA, Polupan AA, Savin IA, Lubnin A.Yu. Monitoring tserebral'nogo perfuzionnogo davleniya v intensivnoy terapii [Cerebral perfusion pressure monitoring in intensive care]. Vestnyk anestezyolohyy y reanymatolohyy. 2013;10(2);52-59 [in Russian].
47. Bijlenga P, Czosnyka M, Budohoski KP, Soehle M, Pickard JD, Kirkpatrick PJ, Smielewski P. «Optimal cerebral perfusion pressure» in poor grade patients after subarachnoid hemorrhage. Neurocrit. Care. 2010;13:17-23.
48. Vinichuk SM, Prokopiv MM, Fartushnaya YeYe, Trepet LN, Pustovaya OA. Vnutrimozgovoye krovoizliyaniye: faktory, opredelyayushchiye tyazhest' sostoyaniya i iskhod zabolevaniya [Intracerebral hemorrhage: factors that determine the severity of the condition and the outcome of the disease]. Ukr. med. chasopys. 2007;5(61):25–32 [in Russian].
49. Fernandes HM, Siddique S, Banister K, Chambers I, Wooldridge T, Gregson B, Mendelow AD. Continuous monitoring of ICP and CPP following ICH and its relationship to clinical, radiological and surgical parameters. Acta Neurochir. 2000;76, Suppl:463-466. PMID: 11450068 DOI: 10.1007/978-3-7091-6346-7_96
50. Ziai WC, Torbey MT, Naff NJ, Williams MA, Bullock R, Marmarou A, Tuhrim S, Schmutzhard E, Pfausler B, Hanley DF. Frequency of sustained intracranial pressure elevation during treatment of severe intraventricular hemorrhage Cerebrovasc Dis. 2009;27(4):403-10. doi: 10.1159/000209241. Epub 2009 Mar 18.

51. Morgenstern LB, Hemphill 3rd JC, Anderson C, Becker K. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke.2010;41:2108-2129.
52. de Rooij NK, Velthuis BK, Algra A, Rinkel GJ. Configuration of the circle of Willis, direction of flow, and shape of the aneurysm as risk factors for rupture of intracranial aneurysms. J Neurol. 2009 Jan;256(1):45-50. doi: 10.1007/s00415-009-0028-x. Epub 2009 Feb 9.
53. Cebral JR, Raschi M. Suggested Connections between Risk Factors of Intracranial Aneurysms: A Review. Ann. Biomed. Eng. 2013;41(7):1366-1383. doi: 10.1007/s10439-012-0723-0. Epub 2012 Dec 14.
54. Trufanov GYe, Rameshvili TYe, Fokin VA, Svistov DV. Luchevaya diagnostika sosudistykh mal'formatsiy i arterial'nykh anevrizm golovnogo mozga: rukovodstvo dlya vrachey [Radiation diagnosis of vascular malformations and arterial aneurysms of the brain: a guide for doctors]. Voen.–med. akad. SPb.: Elby–SPb, 2006; 224 s. [in Russian].
55. Krylov VV, Grigor'yeva UV. Komp'yuternaya tomografiya i magnitno–rezonansnaya tomografiya v diagnostike anevrizm golovnogo mozga [Computed tomography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of cerebral aneurysms]. Neyrokhirurgiya. 2012;3:9-17 [in Russian].
56. Tsimeyko OA, Abbaszade YeZ, Moroz VV, Skorokhoda II, Shakhin N. Vazospazm u bol'nykh s razryvom arterial'nykh anevrizm perednego polukol'tsa, oslozhnennykh vnutrimozgovymi i vnutrizheludochkovymi krovoizliyaniyami [Vasospasm in patients with rupture of arterial aneurysms of the anterior half ring complicated by intracerebral and intraventricular hemorrhages]. Ukr. med. chasopys. 2011;2 (82):98-101 [in Russian].
57. Rosen DS, Macdonald RL, Huo D, Goldenberg FD, Novakovic RL, Frank JI, Rosengart AJ. Intraventricular hemorrhage from ruptured aneurysm: clinical characteristics, complications and outcomes in a large, prospective, multicenter study population. J Neurosurg. 2007 Aug;107(2):261-5. PMID: 17695378 DOI: 10.3171/JNS-07/08/0261.
58. Molyneux AJ, Kerr RSC, Yu L-M, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. Lancet. 2005;366 (9488):809-817. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67214-5.
59. Li H, Pan R, Wang H, Rong X, Yin Z, Milgrom DP, Shi X, Tang Y, Peng Y. Clipping versus coiling for ruptured intracranial aneurysms: a systematic review and meta–analysis. Stroke. 2013 Jan;44(1):29-37. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.663559. Epub 2012 Dec 13.
60. Gross BA, Rosalind Lai PM, Frerichs KU, Du R. Treatment modality and vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage . World Neurosurg. 2014 Dec;82(6):e725-30. doi: 10.1016/j.wneu.2013.08.017. Epub 2013 Aug 14.
61. Germans MR, Macdonald RL. Clip or Coil–Is some of the effect on outcome related to the risk of delayed cerebral ischemia? World Neurosurg. 2014 Dec;82(6):e679-81. doi: 10.1016/j.wneu.2013.09.030. Epub 2013 Sep 25.
62. Zhao XB, Tan XX, Yang XH, Li XZ, Zheng XK, Xiong XY, Zhong XM. Endovascular Coiling versus Surgical Clipping for Poor-Grade Ruptured Intracranial Aneurysms: Postoperative Complications and Clinical Outcome in a Multicenter Poor-Grade Aneurysm Study. AJNR Am J Neuroradiol. 2016;37:873–78. DOI: https://doi.org/10.3174/ajnr.A4649.
63. Alberto Falk Delgado, Anna Falk Delgado. Bättre utfall för patienter med endovaskulärt behandlade aneurysm Läkartidningen 17, April 2016 Access mode: https://www.lakartidningen.se/Klinik-och-vetenskap/Nya-ron/2016/04/Battre-utfall-for-patienter-med-endovaskulart-behandlade-aneurysm/
64. Spetzler RF, McDougall CG, Zabramski JM, Albuquerque FC, Hills NK, Nakaji P, Karis JP, Wallace RC. Ten-year analysis of saccular aneurysms in the Barrow Ruptured Aneurysm Trial / // J Neurosurg. 2019;8;1-6. doi: 10.3171/2018.8.JNS181846
65. Hloba M. V. Predyktory rozvytku symptomnoho tserebralnoho vazospazmu u khvorykh z anevryzmatychnym subarakhnoidalnym krovovylyvom [Predictors of development of symptomatic cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage]. Zb. nauk. prats spivrobitnykiv NMAPO im. P.L. Shupyka. K., 2014;23(1):113—120 [in Ukrainian].
66. Shevaha V.M., Netliukh A.M., Kobyletskyi O.Ia., Hryshchuk O.I., Salo V.M., Shchybovyk D.V. Sposib vstanovlennia tiazhkosti intraoperatsiinoho anhiospazmu pry endovaskuliarnomu vykliuchenni vnutrishnocherepnykh arterialnykh anevryzm [Method of establishing severity of intraoperative angiospasm in endovascular exclusion of intracranial arterial aneurysms]. Informatsiinyi lyst pro novovvedennia v sferi okhorony zdorovia. – Vypusk 2 z problemy «Neirokhirurhiia», №98-201766 [in Ukrainian].

67. Dzenys YuL. Osnovnyye oslozhneniya pri lechenii netravmaticheskikh vnutrimozgovykh gematom polushariy bol'shogo mozga [The main complications in the treatment of nontraumatic intracerebral hematoma of the cerebral hemispheres]. Ukrainskyi neirokhirurhichnyi zhurnal. 2014;1:16-25 [in Russian].
68. Honcharuk OM, Scheglov DV. Sudynnyi spazm pry krovovylyvakh u zadniu cherepnu yamu [Vascular spasm for hemorrhage into the posterior cranial fossa]. Zdobutky klinich. i eksperym. medytsyny. 2010;2:35-38 [in Ukrainian].
69. Crowley RW, Medel R, Dumont AS, Ilodigwe D, Kassell NF, Mayer SA, Ruefenacht D, et al. Angiographic vasospasm is strongly correlated with cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2011;42(4):919-923.
70. Shevaha VM, Netliukh AM, Kobyletskyi OYa, Hryshchuk OI, Salo VM, Shchybovyk DV. Anhiohrafichni vyiavy i klinichni naslidky intraoperatsiinoho vazospazmu pry endovaskuliarnomu vykliuchenni arterialnykh anevryzm [Angiographic appearance and clinical sequences of intraoperative vasospasm during endovascular cerebral aneurysms repair]. Endovaskuliarna neirorenthenokhirurhiia. 2013;3:35-42 [in Ukrainian].
71. Danura H., Schatlo B., Marbacher S., Hassen K, Soleman J, Coluccia D, Diepers M, et al. Does intraoperative angiographic vasospasm during aneurysm clipping influence the incidence of delayed cerebral vasospasm and delayed neurological deficits? 12th International Conference on Neurovascular Events after Subarachnoid Hemorrhage, July, 10-12, 2013, Lucerne, Switzerland. P. 58.
72. Netliukh AM, Shevaha VM, Kobyletskyi OYa, Salo VM. Pat. 107570 Ukraina, MPK A61B 17/00. Sposib pidboru dovzhyny spirali dlia endovaskuliarnoi embolizatsii vnutrishnocherepnykh arterialnykh mikroanevryzm [Method for selecting coil length for endovascular embolization of intracranial arterial microanurysm].; zaiavnyk i patentovlasnyk Lvivskyi nats. med. un-t imeni Danyla Halytskoho. - № u201513135; zaiavl. 31.12.2015; opubl. 10.06.2016, Biul.№ 11 [in Ukrainian].
73. Netlyukh AM. Osoblyvosti khirurhichnoho likuvannya tserebral'nykh mikroanevryzm endovaskulyarnym metodom u hostryy period subarakhnoyidal'noho krovovylyvu [Pecularities of surgical treatment of cerebral microaneurysms by endovascular approach in the acute period of subarachnoid hemorrhage]. Endovaskuliarna neirorenthenokhirurhiia. 2014;2:48-53.
74. Shevaha VM, Netliukh AM, Kobyletskyi OYa, Salo VM, Lozynskyi RM, Kovalyk MV. Chynnyky ryzyku rozryvu vnutrishnocherepnykh arterialnykh anevryzm yak kryterii vstanovlennia pokazan do khirurhichnoho likuvannia [Risk factors of intracranial arterial aneurysms rupture as criteria forestablished indications for surgical treatment]. Endovaskuliarna neirorenthenokhirurhiia. 2015;1:9-15 [in Ukrainian].
75. Dudhani RV, Kyle M, Dedeo C, Riordan M, Deshaies EM. A Low Mortality Rat Model to Assess Delayed Cerebral Vasospasm After Experimental Subarachnoid Hemorrhage. J. Vis. Exp. 2013;71:e4157. doi:10.3791/4157.

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2019.02.03

Для листування:
м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010
Е-пошта: olyanamykhalyk@gmail.com,
kovalenkomm72@ukr.net

Стаття надійшла: 17.11.2019
Прийнята до друку: 17.12.2019
Опублікована онлайн: 26.01.2020

© Olyana Mykhalyk, Maria Kovalenko, 2019

ORCID IDs
Olyana Mykhalyk,
https://orcid.org/0000-0002-6062-9260
Maria Kovalenko
https://orcid.org/0000-0001-8028-7387

Конфлікт інтересів: Дослідження проводили за відсутності будь-яких комерційних або фінансових відносин, які могли б розглядатися як потенційний конфлікт інтересів.

Особистий внесок авторів:
Ідея: *Оляна Михалик*
Дослідження: *Оляна Михалик, Марія Коваленко*
Написання статті: *Оляна Михалик, Марія Коваленко*
Редагування та затвердження остаточного варіанта статті: *Марія Коваленко*

УДК 615.012.1:547.678.3].012:542.9

Ефективність лікарських форм з флуренізидом для профілактики і лікування небезпечних та керованих інфекційних захворювань

Оляна Михалик, Марія Коваленко

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

Вступ. Створення ефективного і безпечного препарату засноване на знанні кращих світових досягнень у галузі медицини та фармації. Розробка нових оригінальних ліків, вивчення фармакологічних і лікувальних властивостей, способів застосування і переваг над відомими зразками є важливими для досягнення якісної медичної допомоги.

Інноваційний продукт – субстанція Флуренізид слугувала нам основою для отримання нових лікарських форм (твердих, м'яких і рідких), призначених для профілактики та лікування небезпечних і контрольованих інфекційних захворювань у медицині та ветеринарії.

Розроблення і впровадження нових ефективних протимікробних, противірусних та антисептичних препаратів для медичної практики – актуальне завдання сьогодення. Нові сполуки, синтезовані на основі флуорену, виявляють широкий спектр біологічної активності та перспективні для фармацевтичної галузі як оригінальні діючі субстанції. На початку 90-х років у Львівському державному медичному інституті отримали органічну сполуку, яку запатентували під назвою «Флуренізид™. Фармацевтичні та медичні препарати, які використовуються для людей та в ветеринарії». Флуренізид зареєстрований у Державному реєстрі лікарських засобів України як новий оригінальний український препарат протитуберкульозної та протимікробної дії (реєстраційний № Р.10.00/02305 від 12.10.2000 р.).

Мета роботи – інформаційний пошук наукової літератури. Ґрунтовний аналіз наукової літератури, патентів зарубіжних і українських вчених виявив перспективність застосування флуоренів у медичній і фармацевтичній галузях. Серед них є ефективні субстанції, запропоновані для виготовлення готових лікарських форм і такі, що вже впроваджені у виробництво (Флорональ, Аміксин та ін.).

Методи досліджень – мікробіологічні, фармакологічні, фармакотехнологічні та клінічні випробування.

Результати. Флуренізид – важлива біомолекула з властивостями, які є оптимальними для виконання усієї сукупності фармакологічної дії – протимікробної (протитуберкульозної, антихламідійної), імуномодулювальної, антиоксидантної, антирадикальної, гепатопротекторної, протизапальної та ін.

Висновки. Описані нові лікарські форми (тверді, м'які та рідкі), які виявляють високий клінічний ефект. Вони призначені для профілактики та лікування небезпечних і контрольованих інфекційних захворювань у медицині та ветеринарії.

Використання Флуренізиду в різних лікарських формах розширить спектр препаратів противірусної, протимікробної й антисептичної дії для потреб гуманної та ветеринарної медицини.

Ключові слова: Флуренізид, протимікробна, противірусна, антисептична дія, лікарські форми

Effectiveness of dosage forms with flurenizide in preventive care and treatment of dangerous and controlled infectious diseases

Olyana Mykhalyk, Maria Kovalenko

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2019.02.03

For correspondence:
69, Pekarska St., Lviv, 79010
E-пошта: olyanamykhalyk@gmail.com,
kovalenkomm72@ukr.net

Received: Nov, 13, 2019
Accepted: Dec, 17, 2019
Published online: Jen 26, 2020

© Olyana Mykhalyk, Maria Kovalenko, 2019

ORCID IDs
Olyana Mykhalyk,
https://orcid.org/0000-0002-6062-9260
Maria Kovalenko
https://orcid.org/0000-0001-8028-7387

Disclosures. No conflicts of interest, financial or otherwise, are declared by the author

Author Contributions:
Conceptualization: *Olyana Mykhalyk.*
Data curation and formal analysis: *Olyana Mykhalyk, Maria Kovalenko.*
Writing - original draft: *Olyana Mykhalyk, Maria Kovalenko.*
Writing - review & editing: *Maria Kovalenko.*

Introduction. Creation of an efficient and safe medication is based on the knowledge of the world's best achievements in medicine and pharmacy. Development of new original medications and dosage forms, a study of their specific medicinal properties, application and advantages over well-known brands are important for achieving high-quality medical assistance.

The innovative product – Flurenizide substance – has served as the basis for new dosage forms (solid, semisolid, and liquid) intended for preventive care and treatment of dangerous and controlled infectious diseases in human and veterinary medicine.

Development and introduction of new efficient antimicrobial, antiviral, and antiseptic medications into medical practice is a relevant task today. Variety of microorganisms, their ability to mutate, and create forms, which are resistant to existing chemotherapeutic medications urges us to seek new and more effective medications for the prevention and treatment of infectious diseases. In the early '90s, researchers at Lviv State Medical Institute received an organic compound patented under the name «Flurenizide ™. Pharmaceuticals and medicines used for people and animals». Flurenizide is registered in the State Register of medicines of Ukraine as a new original Ukrainian drug with antituberculous and antimicrobial effect (registration no. P.10.00/02305 dated October 12.000).

Aim of study was information research of the scientific literature.

Materials and methods. A profound analysis of the scientific literature, patent information of Ukrainian and foreign scientists showed the promising nature of fluorine application in medicine and pharmacy. Among them, there are effective substances that are suggested for preparing both finished pharmaceutical forms and those, which are already under production (Florenalum, Amixin, etc.). Research methods included microbiological, pharmacological clinical and pharmaceutical development studies.

Results: flurenizide is an important biomolecule with properties, which are optimal for obtaining the entirety of pharmacological effects – antimicrobial (antituberculous, antichlamydial), immunemodulating, antioxidant, antiradical, hepatoprotective, anti-inflammatory, etc.

We have described new dosage forms (solid, soft, and liquid), which exhibit a higher clinical effect. They are intended for the prevention and treatment of hazardous and controlled infectious diseases in medicine and veterinary medicine.

Condusions: The application of Flurenizide in various dosage forms extends the range of drugs with antiviral, antimicrobial, and antiseptic effect to meet the needs of humane and veterinary medicine.

Keywords: Flurenizide, antimicrobial, antiviral, antiseptic effect, dosage forms

Вступ

Флуренізид – препарат, який має широкий спектр протимікробної активності, діє на мікобактерії *Myc. tuberculosis* $H_{37}Rv$, *Chlamydia trachomatis* та ін. (табл. 1).

В експерименті Флуренізид ефективно діє на типові та видозмінені форми мікобактерій туберкульозу. Контрольним препаратом протитуберкульозної активності був Ізоніазид. Описані мікробіологічні, фармакологічні та клінічні дослідження деяких флуореніліденгідразидів.

Вперше високу протитуберкульозну активність Флуренізиду щодо чутливих і резистентних штамів мікобактерій туберкульозу (МБТ) підтверджено в Центральному науково-дослідному інституті туберкульозу МОЗ СРСР [3].

Розширені мікробіологічні дослідження Флуренізиду проведені також у Львівському НДІ епідеміології та гігієни і є частиною наукових тем: «Вивчити туберкулостатичну дію вперше синтезованих препаратів групи флуорену та розробити схеми їх застосування для лікування туберкульозу» [4, 5].

Флуренізид, впроваджений в медичну практику України у 2000 р. Препарат належить до нового класу ліків – похідних флуорену. З Флуренізидом розроблено ефективні лікарські форми (тверді, м'які, рідкі) для профілактики та лікування інфекційних захворювань.

Таблетки Флуренізиду по 0.05 г і 0.15 г розробили авторами ЛНМУ імені Данила Галицького під керівництвом д-ра фарм. наук, проф. Л. І. Петрух, апробовані та стандартизовані у нормативних документах підприємств [6, 7]. Таблетки Флуренізиду двох дозувань включено до «Національного переліку основних (життєво необхідних) лікарських засобів і виробів медичного призначення» (Група J04A «Засоби, що діють на мікобактерії. Протитуберкульозні засоби») [8]. Вивчені особливості застосування Флуренізиду у формі таблеток для перорального вживання й ефективності його використання в хіміотерапії дорослих хворих із хронічним туберкульозом легень, в тім числі з виділенням резистентних до ліків мікобактерій. Обґрунтовані нові способи лікування патології з застосуванням Флуренізиду на основі врахування чутливості мікобактерій туберкульозу до ліків і величин антимікобактерійної активності крові. Доведена ефективність застосування Флуренізиду в комплексній хіміотерапії туберкульозу органів дихання у школярів, які проживають на забруднених радіонуклідами територіях. Результати дослідження успішно використовують в роботі протитуберкульозних медичних установ. Вивчено вплив Флуренізиду на периферичну формулу крові, вплив на туберкулінову чутливість шкіри у підлітків з підвищеним ризиком захворювання на туберкульоз. Виявлено високу ефективність Флуренізиду під час лікування різних форм легеневого туберкульозу. За антибактерійною дією Флуренізид дорівнює Ізоніазидові. На відміну від Ізоніазиду Флуренізид не виявляє побічних реакцій на організм. Пропозиції за результатами досліджень впроваджені у вигляді методичних рекомендацій в практику протитуберкульозних закладів 7 областей України [3, 9-11].

Супозиторії з флуренізидом розроблені фармакотехнологічно і впроваджені у виробництво та медичну практику [12-14].

Ефективність супозиторіїв з Флуренізидом по 0.1 г (для жінок) і таблеток Флуренізиду по 0.15 г (для чоловіків) доведена у разі інфекційно-запальних захворювань в акушерстві та гінекології й уролоґії. Флуренізид достовірно знижує рівень продуктів вільнорадикального окиснення й активізує ферментативну ланку системи антиоксидантного захисту, швидко знімає морфологічну картину запального процесу в ендометрії, позитивно впливає на ультраструктуру клітин строми ендометрію [15-18]. Доведена доцільність включення Флуренізиду до програм профілактики гнійно-запальних ускладнень кесаревого розтину у породіль, які проживають на території з незначним радіаційним забрудненням. Препарат вигідно відрізняється високою ефективністю у разі урогенітального хламідіозу, виявляє імуномодулювальну дію, не спричиняє побічних реакцій на організм.

Сприйняття організмом піхвових свічок з Флуренізидом по 0.1 г на основі суб'єктив-

Introduction

Flurenizyd – new Ukrainian drug that has a broad spectrum of antimicrobial activity, acting on mycobacterium *Myc. tuberculosis* $H_{37}Rv$, *Chlamydia trachomatis* and other (table 1).

In the experiment Flurenizyd is effective in typical and mutated forms of Mycobacterium tuberculosis. Controlling antytuberculosis drug activity was Izoniazyd. Described microbiological, pharmacological and clinical studies of some fluorenylidenhydrazides.

For the first time, high activity antytuberculosis Flurenizyde on sensitive and resistant strains of Mycobacterium tuberculosis (MBT) confirmed at the Central Research Institute of the Ministry of Health Tuberculosis [3].

Extended microbiological studies of flureneside have also been conducted at the Lviv Research Institute of Epidemiology and Hygiene and are part of the scientific topics: "To study the tuberculostatic effect of the first synthesized preparations of the fluorene group and to develop schemes of their use for the treatment of tuberculosis" [4, 5].

Effective substance with a broad spectrum is Flurenizide, introduced into medical practice in Ukraine in 2000. We have developed an effective dosage forms (solid, soft, liquid) with Flurenizydom to prevent and treat infectious diseases.

Flurenizide pills 0.05 g and 0.15 g have been designed by authors and standardized at Danylo Halytskyi Lviv National Medical University under the supervision of Doctor of Pharmacology, Prof. Petrukh L. I., tested and standardized regulations in enterprises [6, 7]. These pills prescribed for treatment of all types of tuberculosis of grown-ups and children, latent silicotuberculosis, for treatment of urogenital chlamydiosis, ureaplasmosis and mycoplasmosis, chlamydia infection in chronic pyelonephritis patients, complex therapy of eczema and syphilis patients. The basis of Urogenital candles is flurenizide Flurenizide in hard dosage form has been included into «National List of Main (Vital) Medications and Medical Products» (Group J04A «Mycobacteria Affecting Products. Antituberculosis Medications») [8]. The peculiarities of the use of Flurenizide in the form of tablets for oral use and the effectiveness of its use in chemotherapy of adult patients with chronic pulmonary tuberculosis, including the isolation of drug-resistant mycobacteria, were studied. Reasonable new ways to treat pathologies using Flurenizyde based on consideration of the sensitivity of Mycobacterium tuberculosis drug activity and quantities antimycobacterial blood.

The effectiveness of the use of flureniside in complex chemotherapy of respiratory organs tuberculosis in schoolchildren living in territories contaminated with radionuclides has been proved. The results of the research have been successfully used in the work of antytuberculosis medical institutions. The effect of flurenizide on the peripheral blood formula, the effect on the tuberculin sensitivity of the skin in adolescents with an increased risk of tuberculosis was studied. High efficacy of Flurenizide in the treatment of various forms of pulmonary tuberculosis has been established. By antibacterial action, Flurenizide is equal to Isoniazid. Unlike Isoniazid, Flurenizide has no adverse effects on the body. Proposals based on the results of the research were implemented in the form of methodological recommendations in the practice of tuberculosis institutions in 7 regions of Ukraine [9-11].

Flureniside suppositories are pharmacotechnologically developed and implemented in manufacturing and medical practice [12-14].

The efficacy of suppositories with flurenizide 0.1 g (for women) and tablets flurenizide 0.15 g (for men) is proven in the case of infectious-inflammatory diseases in obstetrics and gynecology and urology.Flurenizide positively decreases the level of free-radical acidification and activates fermentative link of antioxidant protection system, quickly eases the morphological picture of inflammatory process in endometrium and has a positive impact on the ultrastructure of endometrial stroma [15-18]. We have proved the expediency of including Flurenizide into preventive care for pyoinflammatory complication of C-sections in obstetric patients who live in territories with insignificant radiation pollution. The drug is advantageous for its high efficiency in the case of urogenital chlamydia, has an immunomodulatory effect, does not cause adverse reactions to the body.

The perception of the body of vaginal suppositories of 0.1 g Flurenizyd based on

Таблиця 1

Спектр протимікробної дії Флуренізиду у дослідах *in vitro*

Мікроорґанізми	Концентрація (мкг/мл)
Ґрампозитивні коки:	
Staphylococcus aureus 201189	12.5-100.0
Staphylococcus album	6.5-100.0
Staphylococcus epidermidis	6.5-100.0
Ґрампозитивні неправильні палички:	
Myc. tuberculosis $H_{37}Rv$	0.078
Штам, свіжовиділений від хворих на туберкульоз легень, стійкий до Етіонаміду	12.5
Штам, свіжовиділений від хворих на туберкульоз легень, стійкий до Стрептоміцину	12.5
Штам, свіжовиділений від хворих на туберкульоз легень, стійкий до Канаміцину	100.0
Штам, свіжовиділений від хворих на туберкульоз легень, стійкий до Ізоніазиду	6.25
Штам, свіжовиділений від хворих на туберкульоз легень, стійкий до Рифампіцину	6.0-100.0
Штам № 3421 з подвійною стійкістю (до Етамбутолу і Стрептоміцину)	12.5-50.0
Штам № 1274 з подвійною стійкістю (до Етамбутолу і Стрептоміцину)	12.5-50.0
Ультрадрібні бактерії $H_{37}Rv$	1.625
Ультрадрібні мікобактерії (44)	3.0-100.0
Ревертант з ультрадрібних мікобактерій (44)	6.5
Myc. Bovinus	5.0
Ґрамнеґативні факультативно-анаеробні палички	
Klebssiella	12.5-100.0
Proteus	12.5-100.0
Pseudomonas aeruginosa 2198 (1987)	12.5-128.0
Shigella	100.0
Escherichia coli	12.5-250.0
Chlamydia trachomatis, LGV	5.0 мґ/ембріон
Mycoplasma hominis	5.0
Ureaplasma genitalium	5.0

них симптомів і об'єктивних клінічних даних оцінена експертами-дослідниками як «дуже добра» у 100.0% випадків.

Побічних реакцій під час клінічної апробації Флуренізиду не виявлено. Результати імуноферментного аналізу, отримані після лікування Флуренізидом, свідчать про ерадикацію збудника хламідіозу у 86.6% хворих.

Відзначено позитивну синергічну дію Флуренізиду на інші органи й системи організму. Комплексний метод лікування з використанням Флуренізиду у таблетках по 0.15 г і піхвових свічках по 0.1 г приводить до корекції порушень гуморальної, клітинної ланки імунітету та неспецифічної резистентності організму людини. Препарат сприяє відновленню репродуктивного здоров'я жі-

Таблиця 2

Оцінка ефективності піхвових свічок з флуренізидом по 0.1 г

Критерії ефективності препарату	Оцінка ефективності препарату	
	абс. числа	%
Висока ефективність (1 бал)	26	86.7
Помірна ефективність (2 бали)	4	13.3
Низька ефективність (3 бали)	–	–
Відсутність ефективності (4 бали)	–	–

Table 1

The spectrum of antimicrobial activity Flurenizydu in experiments *in vitro*

Microorganisms	Concentration (mkg/ml)
Gram-positive cocci:	
Staphylococcus aureus 201189	12.5-100.0
Staphylococcus album	6.5-100.0
Staphylococcus epidermidis	6.5-100.0
Gram-positive bacillus wrong:	
Myc. tuberculosis $H_{37}Rv$	0.078
Strain, svizhovydilenyy of patients with pulmonary tuberculosis resistant to Ethionamidum	12.5
Strain, svizhovydilenyy of patients with pulmonary tuberculosis resistant to Streptomycin	12.5
Strain, svizhovydilenyy of patients with pulmonary tuberculosis resistant to Kanamycin	100.0
Strain, svizhovydilenyy of patients with pulmonary tuberculosis resistant to Isoniazid	6.25
Strain, svizhovydilenyy of patients with pulmonary tuberculosis resistant to Rifampicin	6.0-100.0
Strain № 3421 with dual resistance (to Ethambutol and Streptomycin)	12.5-50.0
Strain № 1274 with dual resistance (to Ethambutol and Streptomycin)	12.5-50.0
ultradrobne bacteria $H_{37}Rv$	1.625
ultradrobne mycobacteria (44)	3.0-100.0
Revertants of Mycobacterium ultradrobne (44)	6.5
Myc. Bovinus	5.0
Gram-negative facultative anaerobic bacillus	
Klebssiella	12.5-100.0
Proteus	12.5-100.0
Pseudomonas aeruginosa 2198 (1987)	12.5-128.0
Shigella	100.0
Escherichia coli	12.5-250.0
Chlamydia trachomatis, LGV	5.0 mg/embryo
Mycoplasma hominis	5.0
Ureaplasma genitalium	5.0

subjective symptoms and objective clinical data evaluated by expert researchers as «very good» at 100.0% of cases.

Adverse reactions were not detected during clinical trial of Flurenizide. The results of the enzyme-linked immunosorbent assay obtained after treatment with Flureniside indicate that 86.6% of patients have eradication of the chlamydia pathogen. The positive synergistic effect of Flurenizide on other organs and systems of the organism was noted. A comprehensive method of treatment with the use of Flurenizide in tablets of 0.15 g and vaginal candles of 0.1 g leads to the correction of disorders of the humoral, cellular immunity and nonspecific re-

Table 2

Assessment of the effectiveness of vaginal candles with flureniside 0.1 g

Criteria of efficacy	Evaluation of efficacy	
	number	%
High efficiency (1 point)	26	86.7
Moderate efficiency (2 points)	4	13.3
Low efficiency (3 points)	–	–
Lack of efficiency (4 points)	–	–

нок і може застосовуватися у відділах жіночих консультацій, гінекологічних і пологових відділеннях, центрах репродуктивного здоров'я сім'ї [19].

З'ясовано, що використання Флуренізиду у комплексному лікуванні РеА, поєднаних з хронічним урогенітальним хламідіозом є ефективним, позитивно впливає на перебіг суглобового синдрому, результати клініко-лабораторних показників. Флуренізид має виражений антихламідійний ефект, статистично достовірно зменшує кількість хворих з виявленою ДНК *Chl. trachomatis* і титром антитіл IgG та IgA до *Chl. trachomatis* після лікування [20].

Мазь флуренізидова очна розроблена та рекомендована для лікування опіків і бактерійних уражень рогівки ока [21].

Виявлено, що в комплексній терапії опіків очей 1% Флуренізидова мазь очна зменшує терміни епітелізації та підвищує гостроту зору, виявляє протибактерійний, протизапальний і загоювальний вплив, зменшує кількість ускладнень.

Розроблений вдосконалений, патогенетичний комплексний метод лікування екземи, який паралельно з проведенням базової комплексної терапії передбачає ще й призначення хворим сучасного вітчизняного імунотропного препарату флуренізиду [22].

Флумексид і Флупетсаль **–** рідкі лікарські засоби створені на основі Флуренізиду.

У Флумексиді (2% водно-димексидній суспензії) поєднані протибактерійні властивості флуренізиду з фармакологічними ефектами димексиду. Флумексид діє на стафілококи, стрептококи, кишкову паличку, сприяє очищенню та загоєнню ран у разі гнійно-запальних уражень шкіри (епідермісу та власне дерми). Флумексид поліпшує процеси загоювання ран у хворих з рецидивами злоякісних новоутворів шкіри, зменшує запальний процес, сприяє появі ґрануляцій у рані та формуванню біологічної пов'язки. Препарат рекомендований для застосування у хірургії [23, 24].

Нова рідка лікарська форма 1% Флупетсаль належить до ліків для місцевого знезаражування та лікування гнійних і запальних процесів у хірургії, стоматології для комплексного лікування гострого та хронічного альвеоліту; в оториноларингології, ревматології рекомендована для лікування суглобового синдрому у хворих на реактивні хламідієасоційовані артрити [25-27]. Проведений аналіз наукових даних дозволяє дійти висновків, що Флуренізид – важлива біомолекула з властивостями, які є оптимальними для виконання усієї сукупності фармакологічної дії – протимікробної (протитуберкульозної, антихламідійної), імуномодулювальної, антиоксидантної, антирадикальної, гепатопротекторної, протизапальної та ін.

Описані нові лікарські форми (тверді, м'які та рідкі), виявляють високий клінічний ефект. Вони призначені для профілактики та лікування небезпечних і контрольованих інфекційних захворювань у медицині та ветеринарії.

Використання Флуренізиду в різних лікарських формах розширить спектр препаратів противірусної, протимікробної й антисептичної дії для потреб гуманної та ветеринарної медицини.

Література/References

1. Petrukh L.I., Pavlenko A.V. Flurenizyd from synthesis to drug standards in the treatment of tuberculosis and chlamydia. Thematic bibliograph. pokazhch. (1990-2011); foreword by Petrukh LI. Lviv: Shevchenko Scientific Society; 2012. 420 p.
2. Certificate Ukraine to sign number of goods and services 24,424 «Flurenizyd». Pharmaceutical and medicines that are used to people and animal. Ukraine; Number 99020381; zayavl.10.02.99; publ. 15.04.02. Byul. №4.
3. Petrukh L.I. Fluorenes as tuberculostatics, Flurenizide: microbiological, pharmacological and clinical aspects. Lviv; 2008. 469 p.
4. Sybirna R.I., Sibirny A.V., Yukalo V.E. Research flurenizydu therapeutic activity in experimental tuberculosis. Pharmaceutical zhurnal. 2000; 2: 72-75.

sistance of the human body. The drug helps restore reproductive health and can be used in the departments of women's clinics, gynecological and maternity departments, centers of reproductive health of the family [19].

The use of flureniside in the complex treatment of ReA in combination with chronic urogenital chlamydiosis has been shown to have a positive effect on the course of joint syndrome, the results of clinical and laboratory parameters. Flurenizide has a pronounced anti-chlamydial effect, statistically significantly reducing the number of patients with detected DNA chl. trachomatis and titer of IgG and IgA antibodies to Chl. trachomatis after treatment [20].

Soft pharmaceutical form. 1% Flurenizide eye ointment, recommended for treatment of burns and bacterial diseases of cornea [21]. Experiments show that in complex eye burns therapy, it decreases the duration of epithelization and increases acuity of vision, has an antibacterial, anti-inflammatory and healing effect, and decreases the level of complications.

An advanced, pathogenetic complex method of eczema treatment has been developed, which in parallel with basic complex therapy provides for the appointment of patients with modern domestic immunotropic preparation of Flureniside [22].

Flumexide and Flupestal. Flurenizide served as the basis for new liquid medications Flumexide and 1% antiseptic solution Flupestal for treatment of infectious diseases.

Flumexide (2% hydrodimexide suspension) combines antibacterial properties of flurenizide with pharmacological effects of dimexide. Flumexide affects staphylococcus, streptococcus, E.coli, causing cleaning and healing of wounds in case of proinflammatory skin diseases (epidermis and derma). Flumexide improves wound healing in patients with recurrent malignancies, reduces inflammation, promotes granulation in the wound and forms a biological bandage. The drug is recommended for use in surgery [23, 24].

A new liquid dosage form 1% Flupetsal is a medication for local antisepsis and treatment of puss and inflammatory processes in surgery, dentistry – for complex treatment for acute and chronic alveolitis, in otolaryngology, rheumatology – for treatment of joint syndrome in reactive chlamydia-associated arthritis patients. Flupestal has antimicrobial, anti-inflammatory, immune modulating and antioxidant effect, without causing allergy and irritation. 1% Flupetsal was tested in veterinary practice for treatment of otodectosis – damage to outer ear caused by acari bites [25-27]. Presented analisis of research data has showed that Flurenizide is an important biomolecule with properties which are optimal for having required pharmacological effect – antimicrobial (antituberculosis, antichlamydia), immune modulating, antioxidant, antiradical, hepatoprotective, anti-inflammatory etc.

Described new dosage forms (solid, soft and liquid), exhibit higher clinical effect. They are intended for the prevention and treatment of hazardous and controlled infectious diseases in medicine and veterinary medicine.

The use of Flurenizide in various dosage forms will expand the range of antiviral, antimicrobial and antiseptic drugs for human and veterinary use.

5. Sibirny A.V. Frequency selection and sensitivity mycobacterioses pathogens and opportunistic infections of the respiratory and newly synthesized to known drugs [dissertation]. Kyiv, UA; 2003. 18 p.
6. Mykhalyk O.I. Development, research and standardization of solid dosage forms flurenizydu [dissertation]. Kharkiv, UA; State Scientific Center for Medicines; 2003. 19 p.
7. Petruh L.I., Kozhakina I.P., Borodina L.O., Danevych O.I., Heorhiyevskyy V.P. Mykhalyk O.I., Tkach O.A. Tablet antimicrobial action. Ukraine patent 36112 C2. 2003 Jan. 15.
8. Blikhar V.E., Maltsev V.I., Morozov A.M. and forth. State Form drugs MON Ukraine. Kyiv; 2012. 209 p.
9. Kozubskyy Y.O. Efficiency of chemotherapy of pulmonary tuberculosis in adolescents using isoniazid and Flurenizyde [dissertation]. Kyiv, UA; 1997. 24 p.
10. Kostik O. Tuberculosis in a teaching age children residing in contaminated territories by radionuklidamy [dissertation]. Kyiv, UA; Institute ftyziatriyi and pulmonolohiyi; 2000. 36 p.

11. Mykhalchuk B.I. Clinical and microbiological substantiation of Flurenizyde chemotherapy in patients with newly diagnosed destructive pulmonary tuberculosis [dissertation]. Kyiv, UA; 1997. 19 p.
12. The list of drugs approved for use in Ukraine, prescription from pharmacies and pharmacy items. FLURENIZYD. Flurenizide. Dosage form: vaginal suppositories of 0.1 g №10 (5x2) in blisters. Ukraine 494.6782. 2002 April 01.
13. Pronyuk A.V. Development and standardization of Flurenizyde suppositories. [dissertation]. Kharkiv, UA; State Scientific Center for Medicines; 2003. 17 p.
14. Registration certificate for vaginal suppositories of 0.1 Flurenizyde, №10, production of «Monfarm.» Number R.10.01. 03849. 2001. Octob.10.
15. Abrahamovych A.A., Zhurayev R.K. The first experience of Flurenizyde in treatment of patients with reactive arthritis chlamydial etiology. Ukrainian Journal of Rheumatology. 2004; 4 (18): 14-16.
16. Boychuk A.V. Diagnosis and treatment of inflammation of the uterus and its appendages, depending on the immune, hormone and antioxidant systems of the body [dissertation]. Kyiv, UA; 2001. 40 p.
17. Hevko A.V. Clinical and pathogenetic substantiation of Flurenizyde immunomodulatory and as a means antyhlamidiynoho in patients with chronic pyelonephritis [dissertation]. Ivano-Frankivsk, UA; Ivano-Frankivsk State Medical Academy. 2003.19 p.
18. Buyanov O.V., Boychuk A.V., Kulinich T.I., Petrukh L.I., Pronyuk O.V. Flurenizyd in treatment of urogenital chlamydia in women. Dosage flurenizydu as vaginal suppositories in treatment combined chlamydial infections in gynecology. Medical City. obstetrics and gynecology: inform. bulletin. 2005; 2: 39 p.
19. Petrukh L.I., Pavlenko A.V. Chlamydia. Flurenizyd. Suppositories antyhlamidiynoyi action; foreword by Petrukh LI. Lviv; 2015. 340 p .
20. Zhurayev R.K. Clinical and immunological study Flurenizyde use in treatment of patients with reactive arthritis, combined with chronic urogenital chlamydiosis [dissertation]. Kyiv, UA; 2007. 20 p.
21. Petrukh L.I., Yurevich V.R., Novitsky I.J., Yurevich D.G., Mykhalyk O.I. Eye ointment to treat burns and bacterial inflammation of the cornea. Ukraine patent 20624 A. 1997 May 08.
22. Turkevych O. Treatment of dermatitis and eczema Workers in chemical industry based on skin and physiological state of some indicators of homeostasis [dissertation]. Kyiv, UA; National Medical University; 2007. 20 p.
23. Kunovskyy V. The use of a new drug flumexide in the complex surgical treatment of purulent-inflammatory diseases of the skin and subcutaneous base [dissertation]. Lviv, UA; Lviv National Medical University; 1998. 20 p.
24. Petrukh L.I., Kunovskyy V.V., Andryushchenko V.P. Tools for treatment of purulent inflammation of the skin and subcutaneous tissue. Ukraine patent 195504 A. 1997 Decem. 25.
25. Hutor N.S. Optimization diagnosis, prevention and treatment alveolitiv (experimentally-clinical research) [dissertation]. Odessa, UA; State Institution «Institute stomatolohiyi AMI divide in Ukrain»; 2011. 20 p.
26. Petrukh L.I., Saldan Y.R., Gerashchenko I.I., Saldan V.I., Mykhalyk O.I. Antiseptic. Ukraine patent 75600. 2006 May 15.
27. Petrukh L.I., Ostrovska L.L., Mykhalyk O.I., Ostrovskyy Ya.Z. Use of a pharmaceutical composition for the treatment of chronic otodectosis. Ukraine patent 82787. 2008 May 12.

Праці НТШ Медичні науки
2019, Том 57, № 2
ISSN 1563-3950

Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci
2019, Vol. 57, 2
ISSN 1563-3950

УДК: 616.441-006-089-091.8:611.44.018.53

Лімфоцитарні інфільтрати у щитоподібній залозі у хворих оперованих з приводу тироїдної патології

Володимир Вовк, Уляна Омеляш

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

Вступ. При патогістологічному дослідженні операційного матеріалу хворих, оперованих з приводу тироїдної патології, у щитоподібній залозі виявляють різного ступеня вираженості скупчення лімфоцитів: лімфоїдні фолікули, вогнищеві і дифузні лімфоцитарні інфільтрати.

Методи. З метою визначення складу і особливостей локалізації лімфоцитарних інфільтратів у щитоподібній залозі проведено типове патогістологічне та імуногістохімічне дослідження операційного матеріалу 15 хворих, оперованих з приводу автоімунного тироїдиту Гашімото, фокального тироїдиту та папілярного раку у поєднанні з автоімунним чи фокальним тироїдитом з використанням антитіл до розташованих у лімфоцитах антигенів CD3, CD8, CD20 та CD138.

Результати та висновки. При автоімунному тироїдиті Гашімото та фокальному тироїдиті CD3 та CD8 позитивні лімфоцити виявляли однаково у Т-залежних зонах, а CD20 позитивні лімфоцити у В-залежних зонах лімфоїдних фолікулів. У хворих з папілярним раком у пухлині та і прилеглих до пухлини тканинах щитоподібної залози виявляли помірно виражену інфільтрацію CD3 та CD8 позитивними лімфоцитами. Однаковий склад лімфоїдних фолікулів при автоімунному тироїдиті Гашімото і фокальному тироїдиті є додатковим аргументом в користь того, що ці два захворювання є різними стадіями в розвитку одного автоімунного ураження. Наявність інфільтрації CD8 позитивними лімфоцитами у пухлині при папілярному раку є проявом місцевої імунної відповіді і має важливе клінічне і прогностичне значення.

Ключові слова: щитоподібна залоза, лімфоцитарні інфільтрати, лімфоїдні фолікули, фокальний тиреоїдит, автоімунний тироїдит Гашімото, папілярний рак.

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2019.02.04

Для листування:
м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010
Е-пошта: vovkvi@yahoo.com,
ulyanaomelyash@ukr.net

Стаття надійшла: 15.11.2019
Прийнята до друку: 20.12.2019
Опублікована онлайн: 26.01.2020

© Volodymyr Vovk, Ulyana Omelyash, 2019

ORCID IDs
Volodymyr Vovk,
https://orcid.org/0000-0002-8411-267X
Ulyana Omelyash
https://orcid.org/0000-0003-1027-2141

Конфлікт інтересів: Автор декларує відсутність конфлікту інтересів.

Особистий внесок авторів:
Ідея: *Володимир Вовк*
Дослідження: *Володимир Вовк, Уляна Омеляш*
Написання статті: *Володимир Вовк, Уляна Омеляш*
Редагування та затвердження остаточного варіанта статті: *Володимир Вовк*

Фінансування. Дослідження є фрагментом планової наукової роботи кафедри патологічної анатомії та судової медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького на тему: «Вивчення патоморфологічних особливостей захворювань щитоподібної залози, серцево-судинної, травної, сечовидільної та репродуктивної систем і перинатального періоду з метою удосконалення їх морфологічної діагностики» з терміном виконання 2018-2022 рр., номер держреєстрації 0118U000100, шифр ІН.07.00.0001.18.

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2019.02.04

For correspondence:
69, Pekarska St., Lviv, 79010
E-пошта: vovkvi@yahoo.com,
ulyanaomelyash@ukr.net

Received: Nov, 15, 2019
Accepted: Dec, 20, 2019
Published online: Jan, 26, 2019

© Volodymyr Vovk, Ulyana Omelyash, 2019

ORCID IDs
Volodymyr Vovk,
https://orcid.org/0000-0002-8411-267X
Ulyana Omelyash
https://orcid.org/0000-0003-1027-2141

Disclosures. No conflicts of interest, financial or otherwise, are declared by the author.

Author Contributions:
Conceptualization: *Volodymyr Vovk*
Data curation and formal analysis: *Volodymyr Vovk, Ulyana Omelyash.*
Writing - original draft: *Volodymyr Vovk, Ulyana Omelyash.*
Writing - review & editing: *Volodymyr Vovk.*

Funding. The study presented in the article fragment of the planned scientific work of the Department of Pathology and Forensic Medicine of Danylo Halytsky Lviv National Medical University "A study of pathomorphological features of thyroid gland, cardiovascular, digestive, urinary and reproductive systems and perinatal period diseases with aim of improvement of their morphological diagnostics" with term of research work 2018-2022 years, the state registration number 0118U000100, code IH.07.00.0001.18.

Lymphocytar infiltrates in the thyroid gland of patients operated on the basis of thyroid pathology

Volodymyr Vovk, Ulyana Omelyash

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Introduction. The histopathological examination of the surgical material of patients operated on for thyroid disease reveals in the thyroid gland a different degree of lymphocyte accumulation: lymphoid follicles, focal and diffuse lymphocytic infiltrates.

Methods. With aim to determine the composition and features of the localization of lymphocytic infiltrates in thyroid gland a typical pathohistological and immunohistochemical examination of surgical material of 15 patients operated on for autoimmune Hashimoto's thyroiditis, focal thyroiditis and thyroid papillary carcinoma in combination with autoimmune or focal thyroiditis using antibodies to the lymphocytes antigens CD3, CD8, CD20 and CD138 was made.

Results and conclusions. In Hashimoto's autoimmune thyroiditis and focal thyroiditis CD3 and CD8 positive lymphocytes equally in T-dependent zones and CD20 positive lymphocytes in B-dependent zones of lymphoid follicles were found. In patients with thyroid papillary carcinoma in the tumor and adjacent to the tumor tissue of the thyroid gland moderate infiltration of CD3 and CD8 positive lymphocytes were revealed. The same composition of lymphoid follicles in Hashimoto's autoimmune thyroiditis and focal thyroiditis is an additional argument in favor of the fact that these two diseases are different stages in the development of a single autoimmune lesion. The presence of CD8 positive lymphocytes in the tumor in thyroid papillary carcinoma is a manifestation of the local immune response and is of great clinical and prognostic importance.

Keywords: thyroid, lymphocytic infiltrates, lymphoid follicles, focal thyroiditis, autoimmune Hashimoto's thyroiditis, thyroid papillary carcinoma

Вступ. При патогістологічному дослідженні операційного матеріалу хворих, оперованих з приводу тироїдної патології, у щитоподібній залозі (ЩЗ) виявляють різні скупчення лімфоцитів, зокрема лімфоїдні фолікули, вогнищеві і дифузні лімфоцитарні інфільтрати. Лімфоїдні фолікули зустрічаються при автоімунному тироїдиті Гашімото та фокальному тироїдиті. Вогнищеві та дифузні лімфоцитарні інфільтрати виявляють при різних захворюваннях, поряд з лімфоїдними фолікулами при автоімунному тироїдиті Гашімото і фокальному тироїдиті, а також при тироїдиті де Кервена, тироїдиті Ріделя, доброякісних і злоякісних пухлинах та різних формах зоба, зокрема дифузному токсичному зобі.

В нормі лімфоїдні фолікули є в органах імунної системи, зокрема селезінці, лімфатичних вузлах, мигдаликах, скупченнях лімфоїдної тканини у шлунково-кишковому тракті та інших [2,12]. Первинні фолікули побудовані з малих В-клітин, які сприяють утворенню IgM, IgD та дендритних клітин. Паракор-

тикальна зона складається здебільшого із Т-клітин та поодиноких В-клітин, розташована в глибині фолікула. Кількість Т- та В-клітин змінюється в залежності від реактивного стану лімфатичного вузла.

Вивченню складу і ролі лімфоцитарних інфільтратів в органах і тканинах при різних захворюваннях, зокрема при пухлинах, присвячені ряд досліджень [1, 11, 14, 15]. Наявність лімфоцитарних інфільтратів при окремих формах тироїдної патології відіграє певну патогенетичну роль і відповідно може бути врахована для удосконалення діагностики і оцінки прогнозу захворювань [3, 5, 6, 7, 13, 14, 18].

В таких умовах вивчення складу лімфоцитарних інфільтратів у ЩЗ при різних видах тироїдної патології є важливим і актуальним, тому метою досліджень стало: визначити склад і особливості локалізації лімфоцитарних інфільтратів у ЩЗ у хворих, оперованих з приводу тироїдної патології.

Матеріал і методи

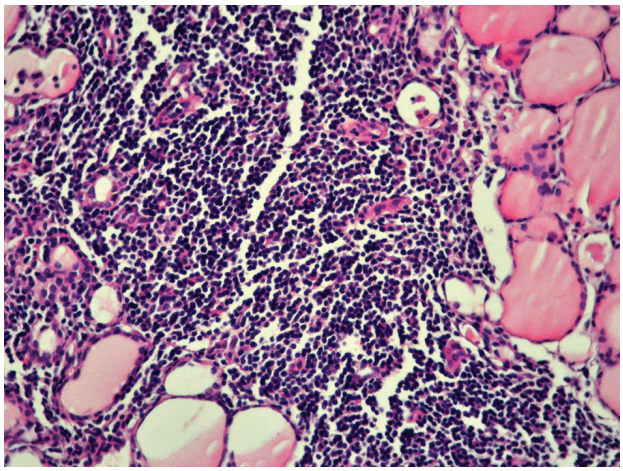
Проведено типове патогістологічне та імуногістохімічне дослідження операційного матеріалу 15 хворих, оперованих з приводу автоімунного тироїдиту Гашімото (п'ять хворих), фокального тироїдиту (п'ять хворих) та папілярного раку у поєднанні з автоімунним чи фокальним тироїдитом (п'ять хворих). Імуногістохімічне дослідження проведено з використанням антитіл до розташованих у лімфоцитах антигенів CD3 (загальний маркер Т-лімфоцитів), CD8 (маркер субпопуляції Т-лімфоцитів), CD20 (маркер В-лімфоцитів) та CD138 (маркер плазматичних клітин). Всі використані для дослідження антитіла є маркерами мембранних антигенів. Позитивна реакція проявлялася забарвленням клітинної мембрани у коричневий колір. Кількість забарвлених позитивно певних популяцій лімфоцитів оцінювали за напівкількісною шкалою: «+» - мало клітин; «++» - середня кількість клітин; «+++» - велика кількість клітин; «-» - забарвлених клітин не виявлено.

Результати

При забарвленні гістологічних препаратів гематоксиліном та еозином у ЩЗ виявляли різні за ступенем вираженості і локалізацією лімфоцитарні інфільтрати, зокрема вогнищеві лімфоцитарні інфільтрати, лімфоїдні фолікули та інфільтрацію лімфоцитами при папілярному раку у прилеглих до пухлини тканинах ЩЗ та у пухлині (рисунки 1, 2, 3).

За результатами імуногістохімічного дослідження при автоімунному тироїдиті Гашімото та фокальному тироїдиті CD3 та CD8 позитивні лімфоцити виявляли однаково у Т-залежних зонах, а CD20 позитивні лімфоцити у В-залежних зонах лімфоїдних фолікулів (таблиця 1, рисунок 2). У всіх випадках у лімфоїдних фолікулах переважали CD20 позитивні В-лімфоцити у порівнянні

А



Б

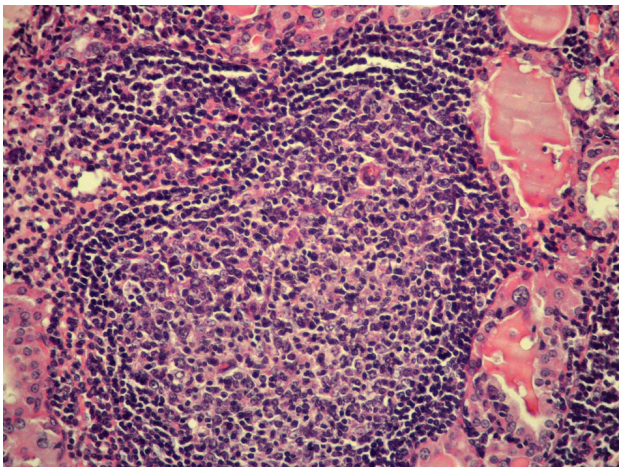


Рис. 1. Лімфоцитарні інфільтрати у щитоподібній залозі.

А. Вогнищеві інфільтрати. Забарвлено гематоксиліном та еозином. х400.
Б. А. Лімфоїдний фолікул. Забарвлено гематоксиліном та еозином. х400.

Таблиця 1

Ступінь вираженості інфільтрації CD3-, CD8-, CD20- та CD138-позитивними лімфоцитами у щитоподібній залозі при автоімунному тироїдиті Гашімото, фокальному тироїдиті та папілярному раку з лімфоцитарними інфільтратами

Використані антитіла до антигенів	Досліджувані групи		
	Автоімунний тироїдит Гашімото n=5	Фокальний тироїдит n=5	Папілярний рак з лімфоцитарними інфільтратами n=5
CD3	++	++	++
CD8	+	+	+
CD20	+++	+++	++
CD138	-	-	-

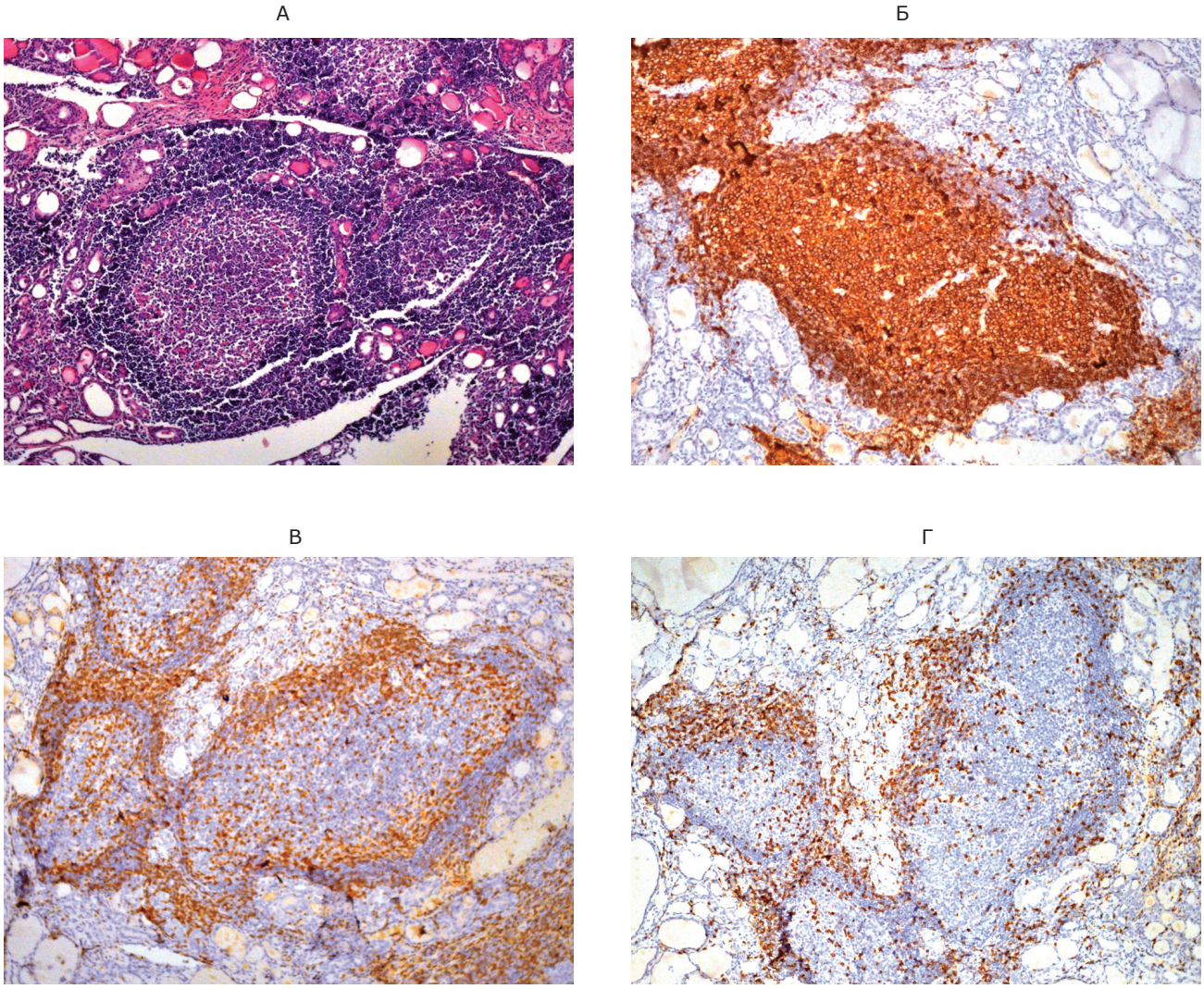


Рис. 2. Лімфоїдні фолікули у щитоподібній залозі при автоімунному тироїдиті Гашімото.

А. Забарвлено гематоксиліном та еозином. х100.
Б. Імуногістохімічна реакція з антитілами до рецептора CD20. х100.
В. Імуногістохімічна реакція з антитілами до рецептора CD3. х100.
Г. Імуногістохімічна реакція з антитілами до рецептора CD8. х100.

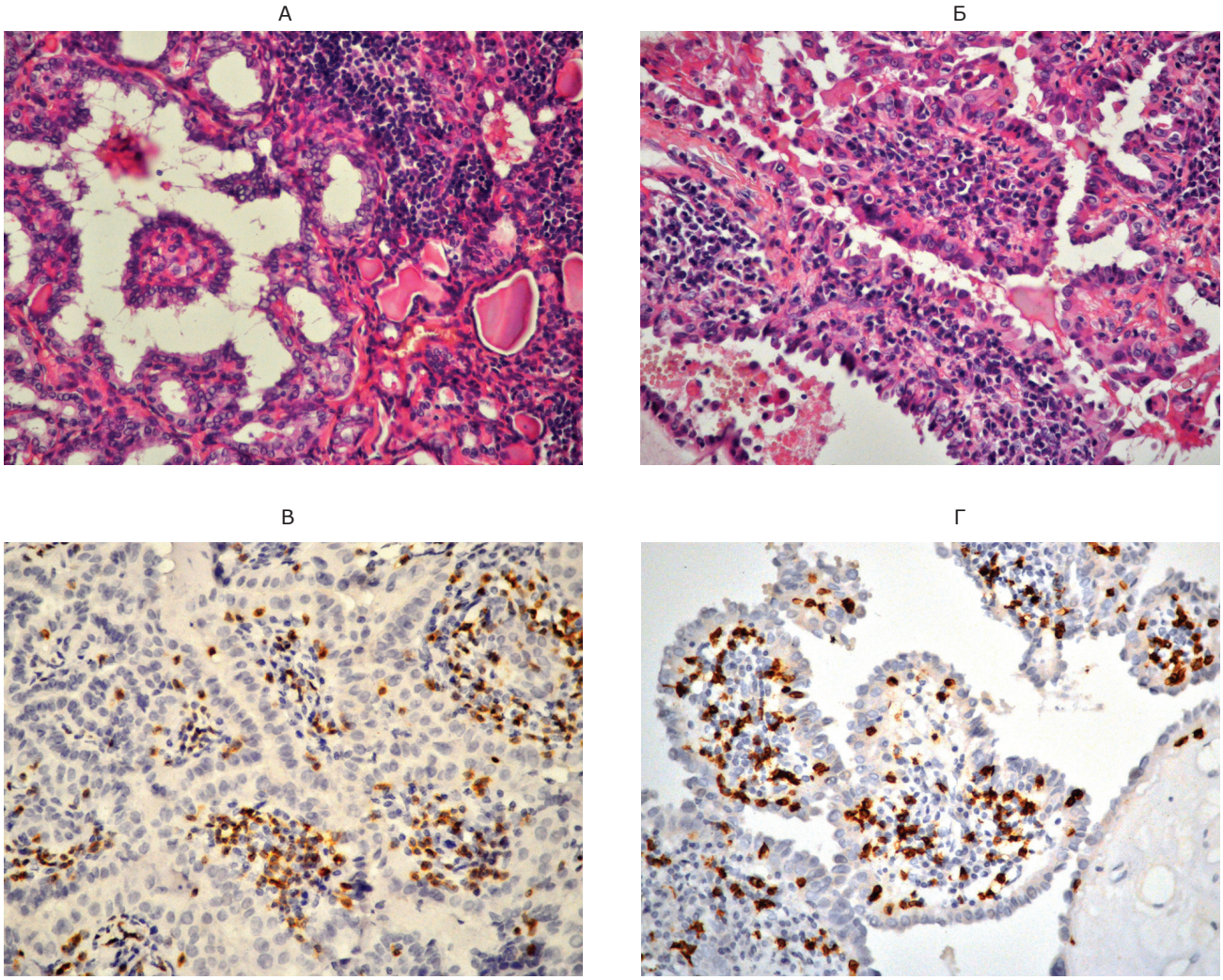


Рис. 3. Лімфоцитарні інфільтрати у щитоподібній залозі при папілярному раку.

А. Лімфоцитарні інфільтрати у прилеглих до пухлини тканинах залози. Забарвлено гематоксиліном та еозином. х400.
Б. Лімфоцитарні інфільтрати у пухлині. Забарвлено гематоксиліном та еозином. х400.
В. Лімфоцитарні інфільтрати у пухлині. Імуногістохімічна реакція з антитілами до рецептора CD3. х400.
Г. Лімфоцитарні інфільтрати у пухлині. Імуногістохімічна реакція з антитілами до рецептора CD8. х400.

з CD3 та CD8 позитивними Т-лімфоцитами. Однаковий склад лімфоїдних фолікулів при автоімунному тироїдиті Гашімото і фокальному тироїдиті є важливим аргументом в користь того, що ці два захворювання є різними стадіями в розвитку одного автоімунного ураження.

У хворих з папілярним раком у пухлині та і прилеглих до пухлини тканинах щитоподібної залози виявляли помірно виражену інфільтрацію CD3 та CD8 позитивними лімфоцитами (таблиця 1, рисунок 3). Наявність інфільтрації CD8 позитивними лімфоцитами у пухлині при папілярному раку є найвірогідніше проявом імунної відповіді на пухлину і має важливе прогностичне значення.

Обговорення

За результатами проведеного рядом авторів широкого мета-аналізу пацієнти з папілярним раком ЩЗ у поєднанні з автоімунним тироїдитом Гашімото мають кращий клінічний перебіг і кращий прогноз у порівнянні з пацієнтами з папілярним раком без автоімунного тироїдиту Гашімото [3, 13]. Подібну залежність між наявністю у пухлині інфільтрації CD8 позитивними Т-лімфоцитами і кращим клінічним перебігом захворювання виявлено при гепатоцелюлярній карциномі і

раку молочної залози [1, 15]. Цю особливість дослідники рекомендують використати для розробки методів імунотерапії вказаних пухлин із застосуванням CD8 позитивних Т-лімфоцитів. Слід зауважити, що автоімунний тироїдит Гашімото і папілярний рак зустрічаються часто в одного пацієнта як поєднані захворювання. За даними ряду досліджень у хворих на автоімунний тироїдит Гашімото у ЩЗ виникають зміни, які сприяють розвитку папілярного раку [5-10, 14, 17, 18, 21]. Інші дослідники вказують на те, що розвитку автоімунного тироїдиту Гашімото та папілярного раку ЩЗ можуть сприяти одні і ті ж фактори, зокрема тривале надмірне поступлення в організм йоду [5, 8, 9]. Отримані результати, дозволяють зробити висновки:

1. Лімфоїдні фолікули у ЩЗ при автоімунному тироїдиті Гашімото і фокальному тироїдиті є однаковими за клітинним складом, що є додатковим аргументом в користь того, що ці два захворювання є різними стадіями в розвитку одного автоімунного ураження.
2. Наявність інфільтрації CD8 позитивними лімфоцитами у пухлині при папілярному раку є проявом місцевої імунної відповіді і має важливе клінічне і прогностичне значення.

Література/References

1. An JL, Ji QH, An JJ, Masuda S, Tsuneyama K. Clinicopathological analysis of CD8-positive lymphocytes in the tumor parenchyma and stroma of hepatocellular carcinoma. Oncol Lett. 2014; 8(5):2284-2290.
2. Ashton-Key M, Wright D, Wright D. Diagnostic lymph node pathology. 3rd edition. CRC Press, 2018. 216 p.
3. Borowczyk M, Janicki A, Dworacki G, Szczepanek-Parulska E, Danieluk M, BarnettJ, Antonik M, Kałużna M, Bromińska B, Czepczyński R, Bączyk M, Ziemnicka K,Ruchała M. Decreased staging of differentiated thyroid cancer in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. J Endocrinol Invest. 2019 Jan;42(1):45-52. doi:10.1007/s40618-018-0882-4.
4. Chernenko OV, Sulaeva OM, Chuba VY, Ohryz'ko TV, Larin OS. Rol' makrophagiv u progresuvanni papilarnoro raku schytopodibnoj zalozy. Ukrainskyj zhurnal medycyny, biologii i sportu. 2018; 6(15):188-192.
5. Ehlers M, Schott M. Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer: are they immunologically linked? Trends Endocrinol Metab. 2014; 25(12):656-64.
6. Ferrari SM, Fallahi P, Elia G, Ragusa F, Ruffilli I, Paparo SR, Antonelli A. Thyroid autoimmune disorders and cancer. Semin Cancer Biol. 2019 May 31. pii:S1044-579X(18)30159-7. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.05.019.
7. Graceffa G, Patrone R, Vieni S, Campanella S, Calamia S, Laise I, Conzo G,Latteri M, Cipolla C. Association between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of 305 patients. BMC Endocr Disord.2019 May 29;19(Suppl 1):26. doi: 10.1186/s12902-019-0351-x.
8. Harach HR, Ceballos GA. Thyroid cancer, thyroiditis and dietary iodine: a review based on the Salta, Argentina model. Endocr Pathol. 2008; 19(4):209-220.
9. Harach HR, Williams ED. Thyroid cancer and thyroiditis in the goitrous region of Salta, Argentina, before and after iodine prophylaxis. Clin Endocrinol (Oxf). 1995; 43(6):701-706.
10. Lai X, Xia Y, Zhang B, Li J, Jiang Y. A meta-analysis of Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma risk. Oncotarget. 2017; 8(37):62414-62424.
11. Laugel B, Cole DK, Clement M, Wooldridge L, Price DA, Sewell AK. The multiple roles of the CD8 coreceptor in T cell biology: opportunities for the selective modulation of self-reactive cytotoxic T cells. J Leukoc Biol. 2011; 90(6):1089-1099.
12. Mills SE. Histology for pathologists. 4th Edition. Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins, 2012. 1328 p.
13. Moon S, Chung HS, Yu JM, Yoo HJ, Park JH, Kim DS et al. Associations between Hashimoto thyroiditis and clinical outcomes of papillary thyroid cancer: A meta-analysis of observational studies. Endocrinol Metab (Seoul). 2018; 33(4):473-484.
14. Nicolson NG, Brown TC, Korah R, Carling T. Immune cell infiltrate-associated dysregulation of DNA repair machinery may predispose to papillary thyroid carcinogenesis. Surgery. 2020; 167(1):66-72.
15. Peng GL, Li L, Guo YW, Yu P, Yin XJ, Wang S et al. CD8+ cytotoxic and FoxP3+ regulatory T lymphocytes serve as prognostic factors in breast cancer. Am J Transl Res. 2019;11(8):5039-5053.
16. Pessôa-Pereira D, Medeiros MFDS, Lima VMS, Silva JCDJr, Cerqueira TLO, Silva ICD, Fonseca LEJr, Sampaio LJL, Lima CRA, Ramos HE. Association between BRAF(V600E) mutation and clinicopathological features of papillary thyroid carcinoma: a Brazilian single-centre case series. Arch Endocrinol Metab. 2019 Mar-Apr;63(2):97-106. doi: 10.20945/2359-3997000000120.

17. Resende de Paiva C, Grønhøj C, Feldt-Rasmussen U, von Buchwald C. Association between Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer in 64,628 patients. Front Oncol. 2017;7:53. doi: 10.3389/fonc.2017.00053. eCollection 2017.
18. Rhoden KJ, Unger K, Salvatore G, Yilmaz Y, Vovk V, Chiappetta G, Qumsiyeh MB, Rothstein JL, Fusco A, Santoro M, Zitzelsberger H, Tallini G. RET/papillary thyroid cancer rearrangement in nonneoplastic thyrocytes: follicular cells of Hashimoto's thyroiditis share low-level recombination events with a subset of papillary carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91(6):2414-2423.
19. Schmidt N, Flecken T, Thimme R. Tumor-associated antigen specific CD8+ T cells in hepatocellular carcinoma – a promising target for immunotherapy. Oncoimmunology. 2014; 3(9):e954919.
20. Vita R, Ieni A, Tuccari G, Benvenga S. The increasing prevalence of chronic lymphocytic thyroiditis in papillary microcarcinoma. Rev Endocr Metab Disord.2018 Dec;19(4):301-309. doi: 10.1007/s11154-018-9474-z.
21. Vovk VI, Omelyash UV. Papilarnyi rak ta avtoimunnyi thyreoidyt Hashimoto u chvorych, operovanych z pryvody zachvoriuvan' schytopodibnoj zalozy v umovach Prykarpatskoho endemichnoho regionu zoba. Morphologia. 2019; 13(3):22-25.

Праці НТШ Медичні науки
2019, Том 57, № 2
ISSN 1563-3950

Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci
2019, Vol. 57, 2
ISSN 1563-3950

УДК 616.127-005.8-036.11:314.4(477)

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2019.02.05

Для листування:
м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010
Е-пошта: vruden@ukr.net

Стаття надійшла: 14.09.2019
Прийнята до друку: 17.11.2019
Опублікована онлайн: 26.01.2020

© Vasyl Ruden, 2019

ORCID ID
Vasyl Ruden,
https://orcid.org/0000-0002-6971-4891

Конфлікт інтересів: Автор декларує відсутність конфлікту інтересів.

Про втрати років потенційного життя серед працездатного населення України внаслідок дочасної смертності з причини гострого інфаркту міокарда

Василь Рудень

Львівський національний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Мета дослідження – визначити обсяг втрат людино-років потенційного життя серед працездатного населення України з причини смертності від інфаркту міокарда [I.21, I.22, I.23] в контексті показника дочасної смерті YLL (years of life lost due to premature mortality) й оцінити вплив цього демографічного явища на суспільне та економічне життя в Україні.

Матеріали та методи. Повне, одновимірне, суцільне, популяційне епідеміологічне наукове дослідження ґрунтувалося на даних, де як джерела інформації при розрахунку показника DALY використано бази даних Держаної служби статистики України (2002-2015 роки) про смертність населення працездатного віку з причини інфаркту міокарда [I.21; I.22; I.23], з їхнім зведенням та опрацюванням у електронних таблицях пакета Microsoft Office Excel 2016. Використано ретроспективний, потенційної демографії, статистичний, математичний, абстрактний та графічний методи дослідження, стандартну методику обчислення показника дочасної смерті YLL, а також методи викопіювання, дедуктивного освідомлення, структурно-логічного аналізу з врахуванням принципів системності.

Результати. Доведено, що в 2015 році кількість населення працездатного віку (16-59 років) в Україні становила n=26679376 осіб (жінки – n=13659004, при P=51.20%; чоловіки – n=13020372, де P=48.80%) і становила P=62.39% загальної кількості населення України (n=42759661), при показниках демографічного навантаження – P=607 осіб у віці 0-15 років та 60 років і старше на 1000 населення у віці 16-59 років.

З'ясовано, що з причини дочасних n=1931 смертей (чоловіки – n=1773, при P=91.82% та жінки – n=158, при P=8.18%) внаслідок ІМ [I.21, I.22, I.23] серед працездатного населення (n=26679376) у 2015 році було недожито n=29315.73 людино-років потенційного життя (чоловіки – n=25364.81, де P=86.52% та жінки – n=3950.92, при P=13.48%), тоді як держава Україна недоотримала до загального обсягу ВВП внесок на суму 1637386125 грн 55 коп.

Висновки. Кількісна й економічна оцінка передчасних втрат років потенційного життя серед працездатного населення внаслідок смерті через ІМ [I.21, I.22, I.23], згідно з показником дочасної смерті YLL, слугує вагомим аргументом у визначенні на рівні держави стратегічних пріоритетів щодо формування урядової політики в питаннях зміцнення та збереження гро-

мадського здоров'я населення працездатного віку в контексті дочасної смерті, котра несе для суспільства фінансове навантаження на ВВП країни.

Ключові слова: населення працездатного віку, показник дочасної смерті YLL, втрачені людино-роки, гострий інфаркт міокарда, економічні втрати

On years of potential life lost among working age population in Ukreine due to premature mortality caused by the acute myocardial infarction

Vasyl Ruden

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2019.02.05

For correspondence:
69, Pekarska St., Lviv, 79010
E-пошта: vruden@ukr.net

Received: Sep, 14, 2019
Accepted: Nov, 17, 2019
Published online: Jan 26, 2019

© Vasyl Ruden, 2019

ORCID ID
Vasyl Ruden:
https://orcid.org/0000-0002-6971-4891

Disclosures. No conflicts of interest, financial or otherwise, are declared by the author

Purpose of the study is to determine the volume of losses of man-years of potential life among the working-age population in Ukraine due to mortality caused by myocardial infarction [I.21, I.22, I.23] in the context of the YLL premature death indicator (years of life lost due to premature mortality) and evaluate the impact of this demographic phenomenon on social and economic life in Ukraine.

Materials and methods. A complete, one-dimensional, continuous, population-based epidemiological research was based on data where the State Statistics Service of Ukraine databases on working-age population mortality caused by the myocardial infarction were used as a source of information for the calculation of the DALY indicator (2002-2015) [I.21; I.22; I.23]. Subsequently, they were summarized and processed using Microsoft Office Excel 2016 spreadsheets. The retrospective, potential demographics, statistical, mathematical, abstract, graphical research methods, the standard methodology for calculating of the YLL premature death indicator, as well as such methods, as copying, deductive awareness, structural, and logical analysis with account for principles of systematicity, were used.

Results. It was confirmed that in 2015, the number of working age population (16-59 years) in Ukraine amounted to n=26.679.376 people (women – n=13.659.004, where P=51.20%; men – n=13.020.372, where P=48.80%) and constituted P=62.39% of the total population in Ukraine (n=42.759.661), with a demographic load indicator – P=607 persons aged 0-15 and 60+ per 1000 population aged 16-59.

It has been found that because of premature n=1.931 deaths (men – n=1.773, where P=91.82%, and women – n=158, where P=8.18%) due to MI [I.21, I.22, I.23] among working-age population (n=26.679.376) in 2015, n=29,315.73 man-years of potential life were under-lived (men – n=25.364.81, where P=86.52% and women – n=39.50.92, where P=13.48%), whereas Ukraine did not receive 1.637.386,125 UAH 55 kopiykas to the total GDP

Conclusions. According to YLL premature death indicator, the quantitative and economic estimation of premature years of potential life lost among working-age population as a result of death due to MI [I.21, I.22, I.23], serves as a strong argument for determining nation-wide strategic priorities for government policy-making in the field of promoting and preserving public health among the working-age population in the context of premature death, which carries a financial burden on the GDP of the country.

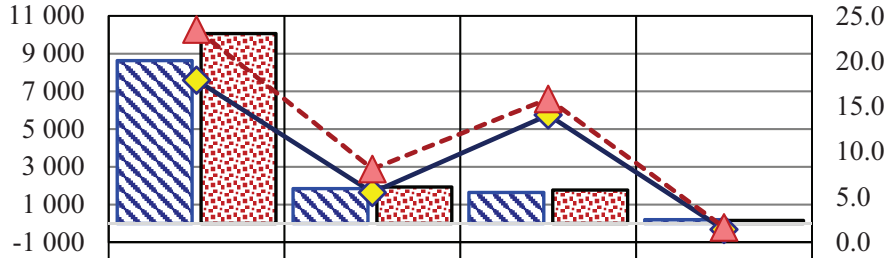
Keywords: working-age population, YLL premature death indicator, man-years lost, acute myocardial infarction, economic losses

Вступ. Економічний розвиток і вирішення наявних соціальних проблем в незалежній державі Україна – країні з ринковою економікою [1, 2] напряму залежить від кількості та якості працездатного населення, фізичного стану та здоров'я, а також особистісних властивостей людини [3].

Проте на заваді процесу економічно-соціальних перетворень в Україні гостро постав демографічний чинник [4], що в прямому сенсі деневілює кількісну й якісну характеристику трудового ресурсу держави внаслідок високих показників смертності [5, 6], де вагому роль відіграє дочасна смертність [7].

Згідно з прогнозними даними звіту Global Economy Watch на січень 2019 року, консалтингової компанії PricewaterhouseCoopers Україна займе перше місце у світі у втраті трудових ресурсів у 2019 році, з втратою майже 1.5% трудових ресурсів [8] тоді як, згідно з даними ООН, при відповідному розвитку суспільства та медицини, у 84% їх можна уникнути [9].

У сталій для України «консервативній» структурі основних причин смертності населення в 2017 році хвороби систем кровообігу домінували у 68% [10], де не останню роль відіграє передчасна смертність серед працездатного населення внаслідок гострого інфаркту міокарда [I.21] та повторних інфарктів міокарду [I.22], а також деяких його поточних ускладнень гострого інфаркту міокарда [I.23] (ІМ [I.21, I.22, I.23]), що веде до створення додаткового навантаження на економічно активне населення та суспільне життя країни. Тому, метою дослідження було визначити обсяг і структури втрачених людино-років потенційного життя серед населення працездатного віку з причини передчасної смертності ІМ [I.21, I.22, I.23] в контексті показника дочасної смерті YLL (від англ.: *Years of life lost due to premature mortality*) й оцінити



	Усього померлих, у т.ч. серед	населення працездатного віку, в т.ч. поміж	працездатних чоловіків	жінок працездатного віку
К-ть померлих від ІМ у 2002 році (абс. дані)	8 633	1 843	1641	202
Число померлих від ІМ у 2015 році (абс. дані)	10 063	1 931	1773	158
Рівень смертності ІМ у 2002 році (на 100 тис. осіб відпов. когорти)	17.9	5.5	14.06	1.41
Рівень смертності ІМ у 2015 році (на 100 тис. осіб відпов. когорти)	23.5	8.1	15.84	1.65

Рис. 1. Дані про кількість (абс. дані) та рівень смертності з причини ІМ [I.21, I.22, I.23] (на 100 тисяч населення досліджуваної когорти) серед населення України у 2002 та 2015 роках

вплив цього демографічного явища на суспільне та економічне життя в Україні, що і робить цю наукову роботу актуальною у власному змісті.

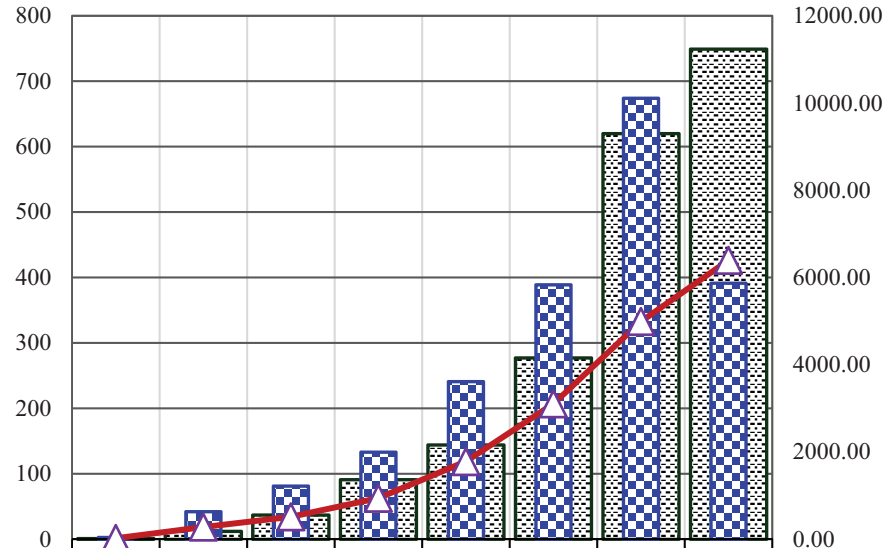
Матеріали та методи. Згідно з дизайном виконано повне, одновимірне, суцільне, популяційне епідеміологічне наукове дослідження, де як джерела інформації для розрахунку показника дочасної смерті YLL використано бази даних Держаної служби статистики України (2002-2015 роки) про смертність населення працездатного віку (16-59 років включно – для чоловіків, 16-54 років включно – для жінок) з причини інфаркту міокарда [I.21; I.22; I.23], його кількість та очікувану тривалість життя населення [11, 12] (рис. 1, 2) зі зведенням та опрацюванням у електронних таблицях пакета Microsoft Office Excel 2016 [13].

Застосовано ретроспективний, статистичний, математичний, абстрактний та графічний методи дослідження, а також методи викопіювання, потенційної демографії, дедуктивного освідомлення, структурно-логічного аналізу.

Крім того, використано метод визначення втрат життєвого часткового потенціалу населення працездатного віку через передчасну смерть з причини ІМ [I.21, I.22, I.23] згідно зі стандартною методикою показника дочасної смерті YLL (years of life lost due to premature mortality) як одного з компонентів інтегрального індексу втрачених років здорового життя DALY (disability adjusted life years) [14, 15] для цієї причини, віку та статі за формулою

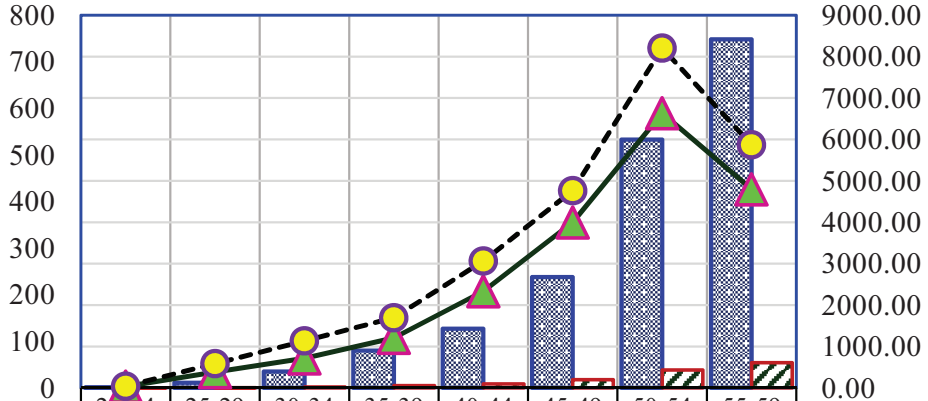
$$YLL = N \times L, \quad (1)$$

де N = кількість померлих у конкретному віці;
L = очікувана стандартна тривалість життя у віці смерті в роках (з модельних таблиць смертності).



	20-24 роки	25-29 років	30-34 роки	35-39 років	40-44 роки	45-49 років	50-54 роки	55-59 років
Усього померлих (абс. дані) у відповідному працездатному віці (∑n=1931)	1	12	37	91	144	277	620	749
Число недожитих людино-років (абс. дані) серед осіб відповідного працездатного віку (∑n=29315.73)	40.62	632.29	1218.20	1996.68	3615.00	5832.26	10109.59	5871.09
Індекс недожитих років (на 100 тис. працезд. осіб відпов. віку)	1.57	18.74	34.42	62.84	118.88	207.08	332.91	426.37

Рис. 2. Повікова характеристика втрачених людино-років потенційного життя працездатним населенням з причини дочасної смерті ІМ [I.21,I.22, I.23] в 2015 році в Україні



	20-24 роки	25-29 років	30-34 роки	35-39 роки	40-44 роки	45-49 років	50-54 роки	55-59 років
Число померлих чоловіків працездатного віку (абс.дані) (∑n=1773)	1	11	35	80	127	238	533	748
Рівень смертності (на 100 тис. працезд. чол. відпов. віку)	0.08	0.64	1.96	5.07	8.59	17.75	38.30	54.32
Індекс недожитих людино-років (на 100 тис. працезд. чол. відпов. віку)	3.05	34.04	63.46	107.49	207.38	355.32	589.67	426.37
Число недожитих людино-років чоловіками відпов. прац. віку (абс.дані) (∑n=25365)	40.62	586.28	1135.63	1695.68	3064.33	4764.92	8206.26	5871.09

Рис. 3. Повікова характеристика втрачених людино-років потенційного життя працездатними особами чоловічої статі в 2015 році з причини ІМ [I.21, I.22, I.23] в Україні

Отримані абсолютні значення показника YLL трансформовані у показники інтенсивності (на 100 000 населення відповідної досліджуваної гендерної та вікової когорти). Процес дослідження й отримані результати відповідають принципам системного підходу та системного аналізу [16].

Результати. Розгляд отриманих розвідок, які розкривають зміст окресленої назви теми та мету наукової роботи, потребує комплектного та повного розуміння епідеміологічного змісту хвороби ІМ [I.21, I.22, I.23] – як керованого навантаження на стан громадського здоров'я та стан суспільного й економічного життя в Україні [17, 18, 19].

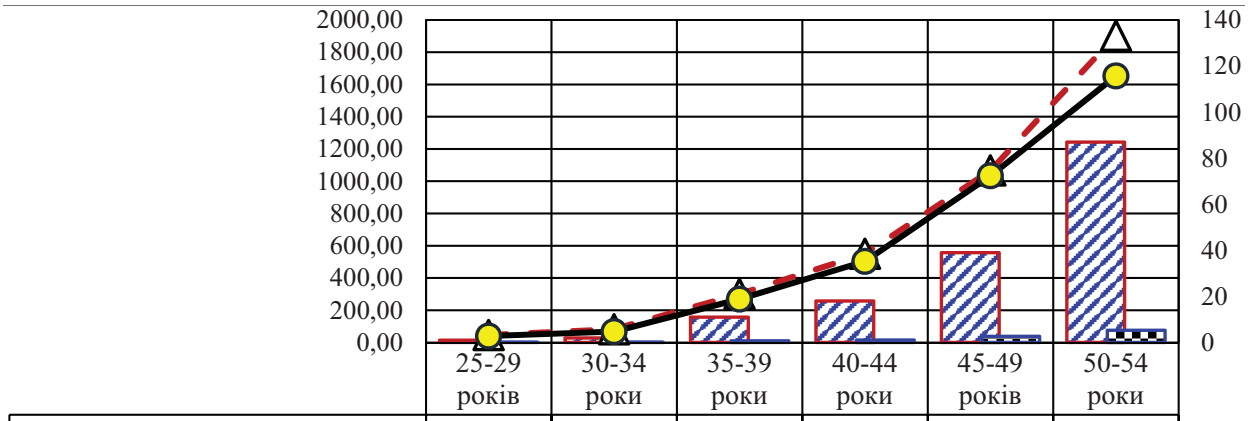
Доречно зазначити, що в Україні у 2015 році досліджуване середовище – загальна кількість населення України (n=42759661), згідно з показниками абсолютного убутку ($А_{уб}$), було меншим на n=-5481241 осіб, при темпі убутку ($Т_{уб}$) =-11.4% у зіставленні з аналогічними даними опорного 2002 року (n=48240902).

Достеменну тенденцію в аналізованому 2015 році до зменшення кількості досліджуваного явища – населення працездатного вік, засвідчують дані $А_{уб}$ при n=-3269021 та $Т_{уб}$ =- 10.92% осіб у віці 16-59 років (n=26679376) порівняно з ідентичними даними базового 2002 року (n=29948397).

Доля осіб у віці16-59 років у загальній кількості людності країни в ланцюговому 2015 році становила P=62.39% (n=26679376), що було за показником структури в цілому ідентичним у зіставленні з даними опорного 2002 року – P=62.08% (n=29948397).

Кількість працездатних чоловіків у цьому році (n=13020372) також демонструє їхнє зменшення, за показником $Т_{уб}$, на -11.42% ($А_{уб}$ = -1487141) в зіставленні з відомостями 2002 року (n=14507513) (рис. 3).

У цьому контексті з'ясовано, що кількість жінок працездатного віку в досліджувано-



	25-29 років	30-34 роки	35-39 роки	40-44 роки	45-49 років	50-54 роки
Число померлих жінок працездатного віку (абс.дані) (∑п=158)	1	2	11	18	39	87
Рівень смертності (на 100 тис. прац. жінок. відпов. віку)	0.06	0.11	0.69	1.09	2.64	5.29
Число недожитих людино-років (абс. дані) жінками відпов. прац. віку (∑п=3950.92)	46.01	82.57	301.00	550.67	1067.34	1903.33
Індекс недожитих людино-років (на 100 тис. прац. жінок відпов. віку)	2.78	4.72	18.81	35.23	72.34	115.70

Рис. 4. Повікова характеристика втрачених людино-років потенційного життя працездатними особами жіночої статі в 2015 році з причини ІМ [I.21, I.22, I.23] в Україні

му 2015 році (n=13659004), за даними показника $А_{уб}$, була на -1781880 осіб ($Т_{уб}$=-11.54%) меншою, ніж у базовому 2002 (n=15440884). (рис. 4).

Показник частки жінок працездатного віку в загальній кількості працездатного населення в 2015 році (n=26679376) становив P=51.20% (n=13659004), тоді як частка працездатних чоловіків – P=48.80% (n=13020372), що було, відповідно, аналогічним з даними показників статевої структури у 2002 році серед населення у віці 16-59 років (n=29948397): жінки працездатного віку – P=51.56% (n=15440884) та працездатні чоловіки – P=48.44% (n=14507513).

Крім того, з'ясовано , що у 2015 році числовий вираз показника демографічного навантаження на населення працездатного віку (16-59 років) становив P=607 осіб у віці 0-15 років та 60 років і старше на 1000 населення у віці 16-59 років, тоді як у 2002 році аналізований показник становив P=652‰, що, за даними $Т_{уб}$, було на -69.0/1000 меншим, ніж у базовму 2002 році.

Дослідженням обґрунтовано (див. рис.1), що кількість дочасно померлих з причини ІМ [I.21, I.22, I.23] серед працездатного населення України (n=13020372) в досліджуваному 2015 році становило n=1931 особу, при показнику частки P=19.9% від кількості усіх померлих внаслідок цієї патології [I.21, I.22,I.23] (n=10063) серед всього населення країни (n=42759661), при рівні поширеності цього природного явища P=8.1 завчасно померлих від простежуваної хвороби [I.21, I.22, I.23] на 100 тис. працездатного населення.

Статева характеристика передчасно померлих внаслідок ІМ [I.21, I.22,I.23] серед працездатного населення України (n=13020372) аргументовано демонструє, що частка чоловіків працездатного віку

в аналізованому 2015 році становила P=91.82% (n=1773) покійних від загальної кількості смертей внаслідок ІМ [I.21, I.22, I.23] (n=1931), при показнику поширеності цього виду смертності P=15.84 випадків на 100 тисяч чоловіків працездатного віку.

З'ясовано, що показник структури смертей з причини ІМ [I.21, I.22, I.23] у працездатних жінок становив P=8.18% (n=158) померлих, тоді як рівень смертності внаслідок ІМ [I.21, I.22, I.23] становив P=1.65 випадки на 100000 жінок працезатного віку.

Згідно зі стандартною методикою показника YLL (1) доведено (див. рис. 2), що у 2015 році, при загальній кількості n=1931 померлих з причини передчасної смертності, зумовленої ІМ [I.21, I.22, I.23] серед всього працездатного населення в Україні, кількість потенційно втрачених років життя становило 29315.73 людино-років, тоді як загальний індекс недожитих років особами працездатного віку становив P=150.35 людино-років на 100 тисяч працездатного населення України.

Загальна повікова характеристика потенційно втрачених людино-років з мотиву дочасної смерті ІМ [I.21, I.22, I.23] серед населення працездатного віку (n=1931) переконливо засвідчує (рис. 2), що основний тягар досліджуваного природного явища [I.21, I.22, I.23] (n=620) у P=34.49% припадає на працездатних осіб у віці 50-54 роки, де встановлено, що кількість потенційно втрачених років життя становить n=10109.59 людино-років, при індексу недожитих років у цій віковій групі $P_{нр}$=332.91$^0/_{0000}$.

Другу рейтингову позицію, при показнику структури P=20.03% (n=749) та числовому виразі n=5871.09 недожитих людино-років з причини передчасної смерті ІМ [I.21, I.22, I.23], займають працездатні особи у віці 55-59 років, де індекс недожитих років становив P=426.37 передчасно втрачених людино-років на 100 тис. працездатних осіб у віці 55-59 років.

Третє оціночне місце, з часткою P=19.89% (n=277), у повіковому рейтингу завчасно втрачених людино-років з причини смерті від ІМ [I.21, I.22, I.23] відводиться працездатному населенню у віці 45-49 років, при індексі недожитих років P= 207.08$^0/_{0000}$ та числовому виразі потенційно недожитих n=5832.26 людино-років.

Крім того, з'ясовано, що загальна частка недожитих людино-років у досліджуваних п'яти інших вікових групах працездатного населення (рис. 2) становила ¼ (P=25.59%) частину від загальної кількості усіх непередбачуваних смертей у працездатному віці з мотивів ІМ [I.21, I.22, I.23] (n=1931), що акумулювалось у n=7502.79 людино-років.

Обговорення

Гендерні особливості дочасних втрат потенційного життя в 2015 році з причини ІМ [I.21, I.22, I.23] аргументовано підтверджують (рис.3), що серед працездатних чоловіків ці втрати становили n= 25364.81 людино-років і, згідно з показниками статевої структури, становили P=86.52% загальної кількості усіх втрат людино-років (n= 29315.73), що було в 6.42 раза ($A_{пр}$=+21413.89) більше, ніж серед осіб жіночої статі працездатного віку (рис. 3), де частка передчасно втрачених людино-років внаслідок смерті ІМ [I.21, I.22, I.23] була P=13.48%, або за числовим виразом – n=3950.92 людино-років.

З'ясовано, що в повіковій характеристиці завчасно втрачених людино-років потенційного життя працездатними особами чоловічої статі в 2015 році з причини ІМ [I.21, I.22, I.23] в Україні (рис. 4), перше рейтингове місце з числовим виразом 8206.26 людино-років (P=32.35%), при індексі недожитих людино-років 589.67$^0/_{0000}$, займають працездатні чоловіки у віковій групі 50-54 роки; друге – у віковій когорті 55-59 років (n=5871.09; P=23.15% та P=426.37/100000) і третє – у віковій категорії 45-49 років (n=4764.92; P=18.78%; P=355.32$^0/_{0000}$).

Усе це переконливо засвідчує, що у вікових параметрах 45-59 років завчасні втрати років потенційного життя серед чоловіків працездатного віку з мотивів ІМ [I.21, I.22, I.23] становили n=18842.27 люди-

но-років або P=74.28% від загальної кількості передчасно втрачених років життя серед працездатних чоловіків (n=25366.1 людино-років), тоді як у вікових вимірах 20-44 роки частка досліджуваних втрат становила P=25.71% або 6522.64 людино-років.

Обґрунтовано, що серед жінок працездатного віку визначальне навантаження передчасно втраченими роками потенційного життя з мотиву смерті ІМ [I.21, I.22, I.23] в 2015 році (рис. 4) припадає на віковий ряд 50-54 роки з n=1903.33 втраченими людино-роками та показником частики P=48.17%, а також індексу недожитих людино-років P=115.7$^0/_{0000}$, тоді як другу оціночну позицію серед працездатних жінок займає вікова категорія 45-49 років (відповідно, n=1067.34 людино-років; P=27.01% та P=72.34/100000), а третє рейтенгове місце відведено віковій групі 40-44 роки – n= 550.67 людино-років; P=13.94% та P= 35.23$^0/_{0000}$.

Загалом непередбачені втрати років потенційного життя серед працездатних жінок згідно з причини ІМ [I.21, I.22, I.23], проаналізованих за ступенем значимості вікових груп в діапазоні 40-54 роки, становили P=89.13% або 3521.34 людино-років від сумарної кількості аналізованих загальних дочасних втрат (n=3950.92), на противагу працездатним чоловікам вікових параметрів 25-39 років, де частка дочасних смертей становила P=10.87% або 429.58 людино-років.

Отже, отримані наукові дані щодо передчасно втрачених років потенційно життя серед працездатного населення з причини смерті ІМ [I.21, I.22, I.23], у власному змісті, беззаперечно несуть прямі економічні збитки для суспільства, бо сам науковий факт недожитих років в активному працездатному віці – це найперше для країни факт недоотримання певної частки внутрішнього валового продукту (ВВП).

У нашому випадку, лише в 2015 році, при n=1931 дочасному випадку смертності з причини ІМ [I.21, I.22, I.23] серед працездатного населення (n=26679376), що зумовило появу в українському суспільстві науково встановлених n=29315.73 недожитих людино-років і ВВП на душу населення, яке дорівнювало 55853 грн 50 коп., держава Україна недоотримала до загального обсягу ВВП внесок на суму 1637386125 грн 55 коп, а звідси – недовирішення багатьох важливих соціально-економічних питань серед населення країни.

Як тут не покликатися на демографа С. А Томиліна (1877 - 1952), який ще у 20-х роках ХХ сторіччя стверджував: «неможливо досягти економічної вигоди для держави за рахунок боротьби з передчасною смертністю та поширеністю хвороб без значних фінансових витрат на покращення якості життя людини і на оздоровлення навколишнього середовища» [20].

Тобто, розуміння держави, власників виробництв різних форм власності, громадянського суспільства та просто добрих людей про необхідність інвестування в здоров'я працездатної людини та його охорону, сприятимуть зменшенню захворюваності та смертності та подовжуватимуть продуктивність праці, час функціонування людського капіталу – найважливішого стратегічного ресурсу країни, без чого неможливі жодні економічні зрушення/перетворення, що є архіактуальним на вчора, сьогодні і завтра для незалежної України. Наші дослідження дозволяють зробити висновки:

1. Доведено, що в 2015 році кількість населення працездатного віку (16-59 років) в Україні становила n=26679376 осіб (жінки – n=13659004, при P=51.20%; чоловіки – n=13020372, де P=48.80%) і становила P=62.39% загальної кількості населення України (n=42759661), при показнику демографічного навантаження - P=607 осіб у віці 0-15 років та 60 років і старше на 1000 населення у віці 16-59 років.
2. З'ясовано, що з причини дочасних n=1931смертей (чоловіки - n=1773, при P=91.82% та жінки - n=158, при P=8.18%) внаслідок ІМ [I.21, I.22, I.23] серед працездатного населення (n=26679376) у 2015 році було недожито n=29315.73 людино-років потенційного життя (чоловіки – n=25364.81, де P=86.52% та жінки – n=3950.92, при P=13.48%), тоді як держава Україна недоотримала до загального обся-

гу ВВП внесок на суму 1637386125 грн 55 коп.

3. Обґрунтовано, що кількісна й економічна оцінка передчасних втрат років потенційного життя серед працездатного населення внаслідок смерті через ІМ [I.21, I.22, I.23], згідно з показником дочасної смерті YLL (years of life lost due to premature mortality), слугує вагомим аргументом у визначенні на рівні держави стратегічних пріоритетів щодо формування урядової політики в питаннях зміцнення та збереження громадського здоров'я населення працездатного віку в контексті дочасної смерті.

Література/References

1. Joint statement of the «Ukraine-EU» Summit. Kyiv, December 1, 2005. Document No 994_709. Available at: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_709
2. The US granted Ukraine the status of a market economy country. Available at: https://ua.korrespondent.net/business/266312-ssha-nadali-ukrayini-status-krayini-z-rinkovoyu-ekonomikoyu
3. Economic Encyclopedia in 3 volumes Ch. ed. Gavrilishin BD. Kyiv:«Academy» Publishing Center; 2000;1:864.
4. Socio-economic potential of sustainable development of Ukraine and its regions: a national report. Edited by Academician of the National Academy of Sciences of Ukraine Libanova EM, Academician of the National Academy of Sciences of Ukraine Khvesik MA. K.: Public Institution «Institute of Environmental Economics and Sustainable Development of the National Academy of Sciences of Ukraine»; 2014:776. Available at: http://www.nbuv.gov.ua/sites/default/files/nas_dop_2015.pdf
5. Mortality of the population of Ukraine in working age (monograph). Editor-in-Chief Libanova EM. K: Institute of Demography and Social Research, NAS of Ukraine; 2007:211. Available at: https://www.idss.org.ua/monografii/Smertnost2007.pdf
6. Annual report on the state of health of the population, the sanitary-epidemic situation and the results of the activity of the health care systems of Ukraine. Ministry of Health of Ukraine. State Institution «Ukrainian Institute of Strategic Research of Ministry of Health of Ukraine». Kyiv: Interregional Publishing Center «Medinform»; 2018:458. Available at: http://www.uiph.kiev.ua/dawnload/Vidavnictvo/Shchorichna%20dopovid/%D0%A9%D0%BE%D1%80%D1%96%D1%87%D0%BD%D0%B0%20%D0%B4%D0%BE%D0%BF%D0%BE%D0%B2%D1%96%D0%B4%D1%8C.2018.pdf
7. Premature mortality. European Health Information Portal. Available at:
8. Jakeman M. Global Economy Watch. Prediction for 2019: Coming offr the boil. Available at: https://www.pwc.com/gx/en/issues/economy/global-economy-watch/assets/pdfs/ predictions-2019.pdf
9. UN News from May 29, 2019. Available at: https://news.un.org/ru/story/2019/05/1355981
10. The main causes of mortality in Ukraine. Available at: http://alcodope.com.ua/ news/615-osnovnye-prichiny-smertnosti-v-ukraine
11. Statistical bulletin «Tables of Fertility, Mortality and Life Expectancy». State Statistics Service of Ukraine. 2017. Available at: http://www.ukrstat.gov.ua/druk/publicat/kat_u /publnasel_u.htm
12. Table: 0308. Distribution of deceased by gender, age groups and causes of death. Available at: http://database.ukrcensus.gov.ua/Mult/Dialog/varval.asp?ma=000_0308&path=./Database / Population/03/02/&lang=1
13. Approximation in Excel. Available at: http://al-vo.ru/spravochnik-excel/approksimaciya -v-excel.html
14. Health statistics and information systems. Metrics: Disability-Adjusted Life Year (DALY). Quantitative determination of disease severity from mortality and morbidity. World Health Organization. Available at: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/ metrics _daly/en/
15. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. Lancet. 1997; 349(9063):1436-42. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9164317
16. Lychkovskyi EI. Higher mathematics. Theory of Research in Pharmacy and Medicine: A textbook. Approved by the MOH. K. 2012:476.
17. Ruden VV, Timchenko NF, Kovalska IM. Prognostic trends in the incidence of the population of Ukraine with acute myocardial infarction for the period up to 2030. Acta Medica Leopoliensia. 2018; XXIV;2:50-57
18. Ruden VV, Kovalska IM. Dynamics, prognosis, and trends in the absolute expression of mortality

among patients with acute myocardial infarction [I.21] in Ukraine. Acta Medica Leopoliensia. 2018; XXIV;4:37- 44
19. Ruden VV, Kovalska IM. Analysis and prognosis of mortality rates due to acute myocardial infarction [I.21] among the population in Ukraine. Ukraine. The nation's health. 2019; 1(54):131-139
20. Tomilin SA. Demography and social statistics. M.: Statistics; 1973:312.

Праці НТШ Медичні науки
2019, Том 57, № 2
ISSN 1563-3950

Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci
2019, Vol. 57, 2
ISSN 1563-3950

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2019.02.08

Для листування:
м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010
Е-пошта: nmatolinets@gmail.com

Стаття надійшла: 08.11.2019
Прийнята до друку: 17.12.2019
Опублікована онлайн: 26.01.2020

© Наталія Матолінець, Рома Гайдук, Фабіан Кеттль, 2019

ORCID IDs
Nataliya Matolinets:
https://orcid.org/0000-0001-6656-3621
Roma Hayduk:
https://orcid.org/0000-0002-4709-4871
Fabian Ketll:
https://orcid.org/0000-0001-9964-4305

Конфлікт інтересів: Автори декларують, що немає конфлікту інтересів.

Особистий внесок авторів:
Ідея – *Н. Матолінець.*
Дослідження та написання статті – *Н. Матолінець, Р. Гайдук, Ф. Кеттль.*
Редагування та затвердження остаточного варіанта статті – *Н. Матолінець.*

ФІНАНСУВАННЯ. Робота виконана за підтримки науково-дослідної роботи кафедри анестезіології та інтенсивної терапії ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Клініко-патогенетичні аспекти анестезіологічного забезпечення оперативних втручань та інтенсивної терапії у хворих з порушенням гомеостазу». Шифр теми ІН.21.06.0001.15 Державний реєстраційний № 0115U000049.

УДК 618.04-089.87-089.5-031.83

Порівняльна характеристика ефективності спінальної та комбінованої спінально-епідуральної анестезії під час проведення тотальної вагінальної гістеректомії

Наталія Матолінець, Рома Гайдук, Фабіан Кеттль

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

Вступ. Вибір оптимального методу анестезіологічного забезпечення при тотальній вагінальній гістеректомії (ТВГ) має враховувати оцінку передопераційного стану пацієнта та ризику анестезії, величину локальних функціональних, структурних змін і ступінь їхньої компенсації, технічні особливості цього операційного втручання, необхідність адекватного передопераційного знеболювання та безпеку життєво важливих функцій. Застосування методів регіонарної анестезії під час ТВГ має багато переваг завдяки надійному захисту від хірургічного стресу при мінімальному системному впливі на організм.

Мета. Порівняти ефективність і безпеку спінальної та комбінованої спінально-епідуральної анестезії під час проведення тотальної вагінальної гістеректомії у пацієнток з неповним випадінням матки на підставі вивчення гемодинамічного профілю, якості інтраопераційного знеболення та тривалості післяопераційного анальгетичного ефекту.

Методи. Обстежені 40 пацієнток гінекологічного відділення КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова», яким проводили планову тотальну вагінальну гістеректомію з приводу неповного випадіння матки II і III ступенів. До *першої* групи увійшло 18 пацієнток, яким виконували комбіновану спінально-епідуральну анестезію (КСЕА); до *другої* групи – 22 жінки з спінальною анестезією.

Моніторинг серцевого викиду (СВ), серцевого індексу (СІ) проводили за допомогою модуля esCCO, інтегрованого в монітор Life Scope (Nihon Kohden, Японія). Крім того, визначали артеріальний тиск (АТ), середній артеріальний тиск (САТ), частоту серцевих скорочень, проводили оцінку інтенсивності післяопераційного болю за шкалою VAS.

Результати. Помічено достовірне зниження СВ, СІ через 30 хв, САТ – через 60 хв від початку анестезії у *другій* групі, на противагу пацієнткам *першої* групи, ця тенденція до артеріальної гіпотензії та брадикардії спостерігалась до завершення операції. Загальний об'єм інфузійної підтримки для попередження гіпотензії в *першій* групі становив 1543.75±55.45 мл, що становило 21.36±1.12 мл/кг маси тіла; в *другій* групі – 1835.0±70.7 мл, тобто 26.17±1.51 мл/кг (p=0.006), різниця становила 18.4%. Одразу після операції рівень болю в обох групах був ідентичним, проте вже через 2 год післяопераційного періоду інтенсивність болю в *другій* групі була вдвічі вищою – VAS 4, тоді як у *першій* групі – VAS 2, і ця різниця утримувалася і через 4 год після операції.

A comparative study of the efficacy and hemodynamic changes of combined spinal epidural anesthesia and spinal anesthesia for total vaginal hysterectomy

Nataliya Matolinets, Roma Hayduk, Fabian Kettl

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Introduction. The choice of the best anaesthesiologic method for total vaginal hysterectomy surgeries must be based on the results of the assessment of patient's preoperative condition, specific risks of anaesthesia as well as the magnitude of local functional and structural changes, their compensation, technical peculiarities of this surgery, and the need for adequate perioperative anaesthesia while preserving vital functions within an acceptable, safe range. The use of block anaesthesia methods in total vaginal hysterectomy surgeries has several advantages due to reliable protection against surgical stress with minimum systemic impact on the body.

Aim. To compare the effectiveness and safety of spinal – and combined spinal-epidural anaesthesia methods during total vaginal hysterectomy in patients with incomplete uterine prolapse based on the comparative analysis of hemodynamic profiles, quality of intraoperative anaesthesia, and the duration of postoperative analgesia.

Methods. 40 female patients were examined in the gynaecological department of «Lviv emergency hospital» who underwent a planned total vaginal hysterectomy due to incomplete uterine prolapse of II and III degrees. Group 1 (n = 18) included patients who received a combined spinal-epidural anaesthesia (CSE), while group 2 (n = 22) – received classical spinal anaesthesia.

Cardiac output (CO) and cardiac index (CI) were monitored using an esCCO module (Life Scope Monitor by Nihon Kohden, Japan). In addition, blood pressure (BP), mean blood pressure (MAP), and heart rate (HR) were measured. The postoperative pain intensity was evaluated using the VAS-scale.

Results. In contrast to group 1, we observed a significant decrease in CO and CI after 30 minutes as well as a decreased MAP – after 60 minutes from the onset of anaesthesia in group 2. A tendency towards hypotension and bradycardia was observed until the end of surgery in both groups. The total volume of infusion for the prevention of hypotension in group 1 was 1.543.75 ± 55.45 ml, which equalled 21.36 ± 1.12 ml / kg of body weight; in group 2, it amounted to 1.835.0 ± 70.7 ml, i.e. 26.17 ± 1.51 ml / kg (p = 0.006); the difference was 18.4%.

Immediately after surgery, pain levels in both groups were equal (VAS 0), but after 2 hours of the postoperative period, the pain level of the second group was twice as high - with VAS 4, whereas in the first group it was VAS 2. This difference remained even after 4 following the surgery.

Conclusions. The CSE group needed a significantly smaller volume of infusion compared to the group that received spinal anaesthesia, which indicates a more stable and safe hemodynamic response. This is also confirmed in the study of indicators, such as BP, MAP, CO, CI, and HR during the surgery. During CSE, postoperative analgesia was more effective due to prolonged epidural analgesia.

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2019.02.08

For correspondence:
69, Pekarska St., Lviv, 79010
E-пошта: nmatolinets@gmail.com

Received: Now, 8, 2019
Accepted: Dec, 17, 2019
Published online: Jen, 26, 2020

© Nataliya Matolinets, Roma Hayduk, Fabian Kettl, 2019

ORCID IDs
Nataliya Matolinets:
https://orcid.org/0000-0001-6656-3621
Roma Hayduk:
https://orcid.org/0000-0002-4709-4871
Fabian Ketll:
https://orcid.org/0000-0001-9964-4305

Disclosures. No conflicts of interest, financial or otherwise, are declared by the author

Author Contributions:
Conceptualization: *Nataliya Matolinets*
Data curation and writing-original draft: *Nataliya Matolinets, Roma Hayduk, Fabian Kettl*
Writing - review & editing: *Nataliya Matolinets*

Funding. The work was a part of the Scientific research work of the postgraduate education department of anesthesiology and intensive care, Danylo Halytsky Lviv National Medical University "Clinical and pathogenetic aspects of anesthesiologic maintenance of operative interventions and intensive care therapy for patients with impaired homeostasis." Topic code IN.21.06.0001.15 State Registration No. 0115U000049.

Висновки. В групі КСЕА застосовували достовірно менший об'єм інфузії порівняно з групою спінальної анестезії, що свідчить про стабільнішу та безпечнішу гемодинамічну функцію. Це підтверджено під час дослідження таких показників: як АТ, САТ, СВ, СІ, ЧСС під час операції. При проведенні КСЕА післяопераційне знеболення було ефективнішим за рахунок можливості пролонгованої епідуральної аналгезії.

Ключові слова: гінекологічна хірургія, КСЕА, esCCO, шкала VAS

ВСТУП. Захворювання жіночих статевих органів викликають локальні функціональні й структурні зміни (матка, яєчники, маткові труби), порушення в суміжних органах малого таза (сечовий міхур, пряма кишка), а також в органах і системах, з якими немає анатомічного зв'язку. Величина виявлених змін і ступінь їхньої компенсації впливає на вибір методу гінекологічного операційного лікування, об'єм передопераційного обстеження і підготовки, планування виду анестезіологічного забезпечення, медикаментозної та інфузійної терапії впродовж передопераційного періоду [13, 22]. Показами до тотальної вагінальної гістеректомії (ТВГ) є: опущення стінок піхви та матки, розміри матки до 12 тижнів; відсутність супутньої патології придатків; достатня рухливість матки; достатній хірургічний доступ; досвідчений хірург [17, 22].

Опущення або випадіння стінок піхви та матки – аномалія жіночої статевої системи, яка найчастіше трапляється. В структурі показань до планового операційного лікування випадіння матки та піхви займає третє місце після доброякісних пухлин і ендометріозу. У віці старше 50 років з цією проблемою стикається практично кожна друга жінка. Додаткову групу хворих з опущенням статевих органів становлять пацієнтки з пролапсом культі піхви, культі шийки матки після радикальних операцій на матці: гістеректомія та надпіхвові ампутації матки [16].

У 85.5% хворих з опущенням і випаданням внутрішніх статевих органів розвиваються функціональні розлади суміжних органів: нетримання сечі – у 70.1% пацієнток; порушення дефекації – у 36.5%; диспареунія – у 53.3% хворих [11, 15].

Частота пролапсу статевих органів, розладів сечовипускання збільшується з віком. Урогенітальні розлади (УГР) спостерігають у 30% жінок віком до 55 років та у 75% – до 70 років [23, 10].

Згідно з класифікацією М. С. Малиновського розрізняють три ступені пролапсу:

- I ступінь – шийка матки опущена не більше ніж до входу в піхву;
- II ступінь – шийка матки розташована нижче входу в піхву, а тіло матки вище нього;
- III ступінь – вся матка знаходиться за межами входу в піхву [12].

Загалом загальні принципи вибору анестезії для гінекологічних операцій вагінальним доступом аналогічні таким, як і при операціях із традиційним лапаротомним доступом. Проте у цьому випадку потрібно враховувати характерні особливості симптомокомплексу, що розвиваються у разі опущення та випадання внутрішніх статевих органів, наявність функціональних порушень не тільки статевих органів, а й інших органів малого тазу [2]. Регіонарна анестезія займає вагому частку у структурі анестезіологічного забезпечення гінекологічних операцій і є однією з найчастіше застосовуваних під час тотальної вагінальної гістеректомії [8, 3]. Методика спінальної анестезії (СА) характеризується високою якістю знечулення та швидким початком дії анестетика, проте ймовірні значні зміни гемодинамічної функції і короткий період тривалості анестезії, що може потребувати додаткового введення анальгетиків і, відповідно, обмежує застосування СА як методу вибору [21]. Згідно з сучасними даними, анестезіологи все частіше надають перевагу методу комбінованої спінально-епідуральної анестезії (КСЕА) при ТВГ у пацієнток з випадінням матки (II-III ступенів), зважаючи на певні особливості виконуваних інтраопераційних маніпуляцій, механічних тракцій структур зв'язкового апарату матки, характерних саме у цих видах і ступенях опущення матки [4, 7]. Комбінована

The personal contribution of the authors. The authors of this publication personally conducted all levels of research and literature review, as well as meta-analysis. The authors established the purpose of the study, analysed, and formulated the results upon the study of the topic relevance. The authors have also conducted a comprehensive clinical, laboratory, and instrumental examination and personally treated patients.

Keywords: gynaecological surgery, CSE, esCCO, VAS-scale

INTRODUCTION. Diseases of female genital organs (uterus, ovaries, fallopian tubes) are often caused by local, functional, and structural changes, disorders in the adjacent pelvic organs (bladder, rectum), as well as organs and systems that are not directly anatomically related. The magnitude of detected changes and the degree of their compensation has a major impact, not just on the choice of the method for gynaecological surgical treatment and the choice of adequate anaesthesia methods but also on the scope of pre-operative examination, preparation and medical and infusion therapy during the perioperative period [13, 22]. Indications and requirements for vaginal hysterectomy (VH) are the following: descent and prolapse of vaginal and uterine walls, uterine sizes up to 12 weeks; absence of concomitant appendages pathologies; sufficient uterine mobility; sufficient surgical access; experienced surgeons [17, 22].

Pelvic organ prolapse (POP) is one of the most common anomalies of the female genital system. Among indications for elective gynaecological surgery, pelvic organ prolapse goes third after benign tumours and endometriosis. At the age of 50, almost every second woman faces such a diagnosis. An additional group of patients with pelvic organ prolapse consists of patients with the prolapse of the vaginal and cervical stump after radical uterine surgery, such as hysterectomy and uterine amputation surgeries [16].

Functional disorders of adjacent organs develop in 85.5% of patients with pelvic organ prolapse:
- urinary incontinence - in 70.1% of patients;
- defecation disorders - in 36.5%;
- dyspareunia - in 53.3% of patients [11, 15].

The frequency of pelvic organ prolapse and urogenital disorders increases with age. Urogenital disorders are observed in 30% of women under 55 and in 75% under 70 [23, 10].

According to M.S. Malinowski's classification, there are three stages of prolapse:
- I degree - the cervix is lowered, but above the external vaginal orifice;
- II degree - the cervix is located below or outside the external vaginal orifice, but the body of the uterus is located above it;
- III degree - The entire uterus is outside the external vaginal orifice [12].

Generally speaking, principles for the selection of anaesthesia methods during vaginal gynaecological surgeries are similar to those used during surgeries with traditional laparotomy access. However, one must consider characteristic features of the complex of symptoms that develop in case of internal genital organ descent and prolapse, which does not only include the functional disorders of genital organs but also of other pelvic organs, too [2]. Local anaesthesia methods play a significant role in the structure of anaesthesia procedures and methods employed during gynaecological surgeries and are the most used techniques in vaginal hysterectomy surgeries [8, 3]. Spinal anaesthesia (SA) is characterized by its high quality and rapid onset. On the other hand, significant changes in hemodynamic functions and short duration of anaesthesia are likely, which, in turn, may require additional administration of analgesics and as a result, limits the use of SA as a method of choice [21].

According to modern data, anaesthesiologists are increasingly preferring combined spinal-epidural anaesthesia (CSE) for patients with uterine prolapse (II and III degrees) who are undergoing vaginal hysterectomy, taking into account certain peculiarities of intraoperative manipulations, such as

спінально-епідуральна анестезія при операціях на органах малого тазу має певні переваги над іншими методами анестезії: швидкий початок операційного втручання з забезпеченням адекватного рівня міорелаксації інтраопераційно [5, 6]. Незважаючи на великий перелік опіоїдних та неопіоїдних анальгетиків, епідуральна аналгезія – найбільш оптимальний та ефективний метод післяопераційного знеболення [9, 18].

Під час будь-якого оперативного втручання під нейроаксіальною анестезією важливе значення має контроль і корекція гемодинамічного профілю пацієнта. Традиційні показники стану серцево-судинної системи – артеріальний тиск (АТ), електрокардіографія (ЕКГ), сатурація крові киснем (SpO_2), темп діурезу – втрачають свою цінність як основний волемічний орієнтир і, відповідно, не можуть використовуватись для повноцінної побудови програми інфузійної терапії під час операції [1]. Використання методу неінвазивного гемодинамічного моніторингу (estimated Continuous Cardiac Output – esCCO) – це зручний і практичний спосіб безперервної реєстрації показників роботи серця. Запропонований спосіб заснований на функціональному підході до гемодинамічного моніторингу і дає змогу швидко реагувати на виникнення невідповідностей обсягу крові та судинного русла в моменти швидкого перерозподілу крові на різних етапах операції, а також об'єктивно оцінювати реакцію серця на збільшення переднавантаження [24, 14].

EsCCO обчислюють на підставі даних пульсоксиметрії та сигналів ЕКГ для кожного циклу ЕКГ і за часом передачі пульсової хвилі (Pulse Wave Transit Time – PWTT) і допомагає безперервно і неінвазивно вимірювати серцевий викид в on-line режимі [19, 20].

Гемодинамічний профіль під час операцій є одним з критеріїв безпеки й ефективності анестезії. Обидва методи – спінальна анестезія і КСЕА – широко застосовують у гінекологічній практиці, мають подібний анальгезуючий ефект. Проте невирішеними залишаються питання, чи відрізняється перебіг анестезії залежно від тривалості операції, які зміни центральної та системної гемодинаміки спостерігаються в пацієнток залежно від методу анестезії, і яке їхнє клінічне значення. Технічні особливості кожного з методів відкривають певні можливості контролю глибини та тривалості аналгезії, потреба в якій у післяопераційному періоді може зумовлювати певні переваги чи недоліки. Вибір методу анестезії під час проведення ТВГ треба проводити з врахуванням всього комплексу перерахованих чинників, що потребує ретельного моніторингу показників гемодинаміки під час операції, інтенсивності болю в післяопераційному періоді. Отож, наявні сьогодні критерії вибору методу анестезії при неповному випадінні матки, згідно з отриманими літературними даними, не є чітко сформульованими, і отже, потребують уточнення й доопрацювання. Саме тому, метою нашої праці стало порівняти ефективність і безпеку спінальної та комбінованої спінально-епідуральної анестезії під час проведення тотальної вагінальної гістеректомії у пацієнток з неповним випадінням матки (II і III ступенів) на підставі вивчення гемодинамічного профілю, якості інтраопераційного знеболення та тривалості післяопераційного анальгетичного ефекту.

Матеріали та методи

Ми навели дані клінічного обстеження 40 пацієнток гінекологічного відділення Комунального некомерційного підприємства «Клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова», яким проводили планову тотальну вагінальну гістеректомію з приводу неповного випадіння матки II і III ступенів. У дослідження не включали жінок з супутньою декомпенсованою хронічною патологією, онкологією та вагітністю. За шкалою ASA хворі були поділені: ASA I – 5 пацієнток, ASA II – 26, ASA III – 9. Середня тривалість операцій 50-70 хвилин.

Залежно від методу анестезіологічного забезпечення пацієнток поділили на дві групи. До *першої* групи (n = 18) увійшли пацієнтки, яким ТВГ проводили на фоні комбінованої спінально-епідуральної анестезії. Середній вік пацієнток становив 61±9.2 років, середній індекс маси тіла 27.2±5.0 кг/м^2.

У *другій* групі спостереження (n = 22) виконували спінальну анестезію. Середній вік пацієнток становив 63.4±7.4 років, середній індекс маси тіла 28.5±4.9 кг/м^2. За антропометричними показниками міжгрупові відмінності були не вірогідними (p=0.678).

mechanical tracing of structures of the uterine ligamentous apparatus, which are characteristic of these types and degrees of the uterine descent [4, 7]. Combined spinal-epidural anaesthesia has certain advantages over other anaesthesia methods during surgeries on pelvic organs: rapid onset of surgery with the provision of an adequate level of intraoperative muscle relaxation [5, 6]. Despite the large list of opioid and non-opioid analgesics, epidural analgesia is the most optimal and effective method of postoperative analgesia [9, 18].

During any surgery performed under neuraxial anaesthesia, control and correction of the patient's hemodynamic profile are essential. Traditional cardiovascular indicators, such as blood pressure (BP), electrocardiography (ECG), peripheral oxygen saturation (SpO^2), and diuresis lose their validity as a primary method for assessing the volemic status and accordingly, are unreliable as a sole perioperative method for monitoring infusion therapy under neuraxial anaesthesia [1]. The estimated non-invasive hemodynamic monitoring method (esCCO, esCCI) is a convenient, non-invasive, and practical way of continuously measuring and recording the cardiac output (CO) and cardiac index (CI). This method is based on a functional approach to hemodynamic monitoring and allows for a quick response to changes and inconsistencies of the functional intravascular volume and the vascular bed at times of rapid redistribution of blood at different stages of the surgery and anaesthesia, as well as objective evaluation of the heart response to an ever-changing preload [24, 14].

The EsCCO is calculated based on pulse oximetry data and ECG signals for each ECG cycle and Pulse Wave Transit Time (PWTT) and allows for continuous and non-invasive measurement of cardiac output in real-time [19, 20].

The perioperative Hemodynamic profile is one of the criteria to access the safety and effectiveness of anaesthesia. Both methods - SA and CSEA - are widely used in the gynaecological practice and have a similar analgesic effect. However, the question remains whether the course of anaesthesia differs depending on the duration of surgery and what changes in central and systemic hemodynamics are observed depending on the particular method of neuraxial anaesthesia, and what their clinical significance is. Technical features of each method open up certain possibilities for controlling the depth and duration of analgesia. The need for analgesia in the postoperative period may lead to certain advantages or disadvantages. The choice of anaesthesia method during VH should be made considering the whole set of listed factors, which requires careful monitoring of hemodynamic parameters during surgery and the intensity of pain during the postoperative period. Thus, according to literature data, currently available criteria for the choice of anaesthesia in case of incomplete uterine prolapse are formulated ambiguously and therefore need clarification and refinement.

Therefore, the purpose of the research was to compare the effectiveness and safety of spinal and combined spinal-epidural anaesthesia during vaginal hysterectomy surgeries in patients with incomplete uterine prolapse (II and III degrees) based on the study of hemodynamics and the quality of intra- and postoperative analgesia

Materials and methods

The study included 40 female patients, treated at the gynaecological department of "Lviv emergency hospital" who underwent an elective vaginal hysterectomy due to incomplete uterine prolapse. The study did not include women with concomitant decompensated chronic pathologies, oncological pathologies as well as pregnant women. According to the ASA-scale, the distribution of patients was ASA I – 5, ASA II – 26, and ASA III – 9 patients. The average duration of surgeries ranged from 50 to 70 minutes.

Depending on the method of anaesthesia, patients were divided into 2 groups. *Group 1* (n = 18) included patients who had a transvaginal hysterectomy under combined spinal-epidural anaesthesia (CSE). The mean age of patients was 61 ± 9.2 years, the mean body mass index (BMI) was 27.2 ± 5.0 kg/m^2. In the *2nd group* (n = 22), spinal anaesthesia was performed. The mean age of patients was 63.4 ± 7.4 years, the mean BMI was 28.5

Усім пацієнткам на операційному столі виконали премедикацію: сибазон 10 мг, атропін 0,01 мг/кг, димедрол 0,15 мг/кг.

Пацієнткам *першої* групи після премедикації виконували однорівневу КСЕА методом «голка через голку» з застосуванням спеціального набору Espocan. Спочатку виконували пункцію епідурального простору на рівні L3-L4 голкою Perican G 18. Потім через просвіт епідуральної голки проводилася субарахноїдальна ін'єкція спінальною голкою Spinocan G 27 з введенням місцевого анестетика – гіпербаричний 0.5% розчин бупівакаїну в дозі 10 мг без адювантів. Потім спінальну голку видаляли і через просвіт епідуральної проводили катетеризацію епідурального простору катетером Perifix G 18. Епідуральний компонент анестезії досягався введенням 0.5% ізобаричного розчину бупівакаїну інтраопераційно та 0.25%-0.125% ізобаричного розчину бупівакаїну з титрованою його подачею через еластомерну помпу в дозі 4-6 мл/год в післяопераційному періоді впродовж 24 год.

У пацієнток *другої* групи спінальну анестезію виконували за класичною методикою: серединним доступом у положенні лежачи на боці зі зігнутими ногами, місце пункції – L3-L4, голка Spinocan типу Quincke розміром G 22, місцевий анестетик – гіпербаричний 0.5% розчин бупівакаїну в дозі 12.5 мг без ад'ювантів. Для післяопераційного знеболення застосовували опіоїдний анальгетик промедол ЗН 20мг двічі впродовж 24 годин.

Гемодинамічний моніторинг у пацієнток обох груп проводили за допомогою модуля esCCO, інтегрованого в монітор Life Scope фірми Nihon Kohden (Японія). Для безперервної реєстрації додаткових показників обробляли інформацію від трьох стандартних електродів для запису електрокардіографії (ЕКГ) і пульсоксиметричного датчика [2, 3]. Крім того, визначали артеріальний тиск (АТ), середній артеріальний тиск (САТ), частоту серцевих скорочень, ЕКГ-моніторинг, частоту дихання, сатурацію крові (SpO2), погодинний діурез.

Об'єм інфузійної підтримки для попередження гіпотензії, компенсації крововтрати, перерозподілу рідини був розрахований і введений згідно з тактикою рестриктивного передопераційного внутрішньовенного введення рідини, з розрахунку незмінної маси тіла [11].

Етапи проведеного дослідження: 1) вихідний рівень показників до початку операції; 2) через 30 хв після початку анестезії; 3) через 1 годину; 4) в кінці операції; 5) через 4 год після операції. В післяопераційному періоді щогодинно продовж 4 год проводили оцінку інтенсивності болю та дискомфорту за шкалою VAS (Visual Analog Scale).

Математичний аналіз результатів дослідження виконано за допомогою ліцензійних пакетів прикладних програм: табличного редактора Microsoft Office Exel, пакета статистичного аналізу даних Statistica, використання об'єктно-орієнтованого програмування для обчислень мовою Java. Порівняння статистичних характеристик у різних групах і в динаміці спостереження проводили з використанням параметричних і непараметричних критеріїв (з урахуванням закону розподілу). Результати при $p<0.05$ вважали статистично вірогідними.

Дозвіл комісії з питань біоетики про проведення досліджень Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького від 12 грудня 2017 року (протокол №10).

Результати

Надійшовши в операційну, у пацієнток *першої* і *другої* груп дослідження середні значення показників гемодинаміки вірогідно не відрізнялися між собою і відповідали гіпердинамічному типу кровообігу, ймовірно, на фоні психоемоційного передопераційного стресу (табл. 1).

На другому етапі дослідження – через 30 хв після початку анестезії – середні значення систолічного артеріального тиску (систАТ) знизилися до 123.7±2.9 мм рт. ст. в *першій* групі і 111.2±5.7 мм рт. ст. у жінок *другої* групи (p=0.092). Рівень діастолічного АТ (діастАТ) також знижувався у пацієнток обох груп – до 73.4±3.4 мм рт. ст. і 68.7±3.8 мм рт. ст., відповідно (p=0.386). Спостерігалися достовірні міжгрупові відмінності частоти серцевих скорочень (ЧСС): у жінок *першої* групи – 71.8±2.8 уд/хв і 62.2±2.4 уд/хв – у хворих 2 групи дослідження (p=0.018).

± 4.9 kg/m^2. The anthropometric indicators showed no significant intergroup differences (p = 0.678).

All patients received the following intravenous premedication on the operating table: Diazepam 10 mg, atropine 0.01 mg/kg, *diphenhydramine* 0.15 mg/kg.

After premedication, patients in group 1 received a single-level CSE-anaesthesia using a "needle through needle" technique and an Escopan set. Initially, a puncture of the epidural space was performed at L3-L4 level with an Epidural Perican G 18 needle. Then, through the lumen of the epidural needle, a subarachnoid injection of 2.0 ml hyperbaric bupivacaine 0.5% (10.0 mg) without adjuvants was performed with a Spinocan G 27 spinal needle. Afterwards, the spinal needle was removed and through the lumen of the Epidural Perican needle, catheterization of the epidural space was performed using the catheter-system Perifix G 18. The epidural component of anaesthesia was achieved by the injection of 0.5% isobaric solution of bupivacaine intraoperatively and 4-6 ml/h of a 0.25% - 0.125% isobaric solution of bupivacaine during the postoperative period, within 24 hours.

In patients of group 2, spinal anaesthesia was performed according to the classical procedure with a median approach in the supine position with bent legs, puncture site — L3-L4, a Spinocan G22 needle of the Quincke type was used with subarachnoid administration of 12.5 mg hyperbaric 0.5% Bupivacaine solution without adjuvants. For postoperative analgesia, the opioid analgesic Trimeperidine was administered as required up to two times during 24 hours (a dose of 20 mg intramuscularly). Hemodynamic monitoring in patients of both groups was performed using an esCCO module integrated into the Life Scope Monitor by Nihon Kohden (Japan). For a continuous recording of additional indicators, information was derived from three standard electrocardiography (ECG) electrodes and a pulse oximetric sensor [2, 3]. In addition, blood pressure (BP), mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), ECG monitoring, respiratory rate (RR), peripheral oxygen saturation (SpO2), and hourly diuresis were determined. The volume and rate of infusion for the prevention of hypotension, compensation of blood losses, and fluid redistribution were calculated according to the tactics of restrictive perioperative intravenous fluid administration, calculated based on constant body weight [11].

Time intervals at which values were registered: 1) baseline - anaesthesia; 2) 30 min after the anaesthesia; 3) after 1 hour; 4) at the end of the surgery; 5) 4 hours after the surgery. In the postoperative period, an hourly assessment of pain intensity and discomfort on the VAS-scale (Visual Analog Scale) was performed for 4 hours.

The statistical analysis of the study results was carried out using the following licensed software packages: Microsoft Office Excel spreadsheets, Statistica statistical analysis package, object-oriented programming for Java calculations. Comparison of statistical characteristics in different groups and in the observation dynamics was performed using parametric and non-parametric criteria (taking into account the distribution law). Results at p <0.05 were considered statistically significant.

Results

When admitted to the operation room, average values of hemodynamics did not differ significantly in patients of both groups and corresponded to the hyperdynamic type of circulation, probably on the background of psycho-emotional preoperative stress (Table 1).

In the second stage of the study - 30 min after the administration of anaesthesia - average values of systolic blood pressure (sBP) decreased to 123.7 ± 2.9 mmHg in group 1 and 111.2 ± 5.7 mmHg in patients of group 2 (p = 0.092). The level of diastolic blood pressure (dBP) also decreased in patients of both groups - up to 73.4 ± 3.4 mmHg and 68.7 ± 3.8 mmHg, respectively (p = 0.386). Significant intergroup differences in heart rate (HR) were observed: in patients of the 1st group - 71.8 ± 2.8 bpm and 62.2 ± 2.4 bpm - in patients of the 2nd group (p = 0.018).

Таблиця 1

Динаміка показників гемодинаміки у пацієнток груп дослідження в інтраопераційному періоді

Етап	Статистичні показники	Група I	Група II	Вірогідність різниці
Систолічний АТ, мм рт. ст.				
1	M±SD, мм.рт.ст	150.7±3.8	151.1±5.6	*p*=0.961
2	M±SD, мм.рт.ст	123.7±2.9	111.2±5.7	*p*=0.092
3	M±SD, мм.рт.ст	123.1±3.4	111.6±4.5	*p*=0.071
4	M±SD, мм.рт.ст	121.9±3.3	120.7±3.9	*p*=0.827
5	M±SD, мм.рт.ст	120.4±3.1	125.8±2.7	*p*=0.093
Діастолічний АТ, мм рт. ст.				
1	M±SD, мм.рт.ст	89.5±2.7	88.5±2.5	*p*=0.834
2	M±SD, мм.рт.ст	73.4±3.4	68.7±3.8	*p*=0.386
3	M±SD, мм.рт.ст	70.4±1.6	66.3±2.7	*p*=0.238
4	M±SD, мм.рт.ст	72.1±2.6	73.2±1.3	*p*=0.676
5	M±SD, мм.рт.ст	74.3±2.5	76.8±2.1	*p*=0.456
Частота серцевих скорочень, уд/хв				
1	M±SD, уд/хв	83.8±2.1	81.7±2.4	*p*=0.511
2	M±SD, уд/хв	71.7±2.8	62.2±2.4	*p*=0.018
3	M±SD, уд/хв	65.7±6.2	63.2±2.4	*p*=0.516
4	M±SD, уд/хв	67.5±3.2	62.7±2.8	*p*=0.237
5	M±SD, уд/хв	76.3±3.3	78.5±2.4	*p*=0.328

Через 1 год після початку анестезії середні значення систАТ, діастАТ, ЧСС залишалися в межах попереднього етапу дослідження, проте відмічалися достовірні міжгрупові відмінності показників середнього артеріального тиску (САТ), який у пацієнток *першої* групи становив 87.5±1.1 мм рт. ст., а у жінок *другої* групи – 76.6±2.2 мм рт. ст., відповідно (*p*<0.001) (рис.1).

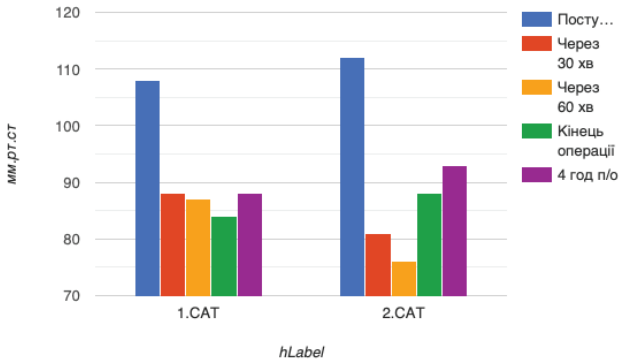


Рис.1. Динаміка показників середнього артеріального тиску під час усіх етапів дослідження у пацієнток обох груп

У кінці операції середні значення систАТ та діаст АТ у пацієнток *першої* і *другої* груп були в межах норми і становили – 121.9±3.3 мм рт. ст. і 120.7±3.9 мм рт. ст., відповідно (*p*=0.827) та 72.1±2.6 мм рт. ст. і 73.2±1.3 мм рт. ст. (*p*=0.676), відповідно. САТ теж вірогідно не відрізнявся між групами і становив: у *першій* групі – 84.6±3.2 мм рт. ст., у *другій* групі – 87.8±2.4 мм рт. ст. (*p*=0.436). На всіх етапах інтраопераційного дослідження відмічалася тенденція до більш вираженої брадикардії у пацієнток *другої* групи, в кінці операції ЧСС становила 67.5±3.0 уд/хв у *першій* групі і 62.4±2.9 уд/хв у *другій* групі (*p*=0.237).

Через 4 год після операції показники гемодинаміки були в межах норми у хворих обох груп дослідження і достовірно не відрізнялися за середніми значеннями систАТ, діастАТ, САТ, ЧСС.

Надійшовши в операційну, показники центральної гемодинаміки у пацієнток *першої* групи становили: середні значення серцевого викиду (СВ) – 6.75±0.49 л/хв, серцевого індексу (СІ) – 4.03±0.18 мл/м^2; через 30 хв після анестезії СВ знижувався до 5.68±0.31 л/хв, СІ – до 3.12±0.12 мл/м^2; через 60 хв СВ зростав до 5.42±0.27 л/хв, СІ – до 3.14±0.14 мл/м^2,

Table 1

Dynamics of hemodynamics in patients of study groups in the perioperative period

Stage	Statistical indicators	Group I	Group II	*P*-value
Systolic BP, mmHg				
1	M±SD, mmHg	150.7±3.8	151.1±5.6	p=0.961
2	M±SD, mmHg	123.7±2.9	11.2±5.7	p=0.092
3	M±SD, mmHg	123.1±3.4	111.6±4.5	p=0.071
4	M±SD, mmHg	121.9±3.3	120.7±3.9	p=0.827
5	M±SD, mmHg	120.4±3.1	125.8±2.7	p=0.093
Diastolic BP, mmHg				
1	M±SD, mmHg	89.5±2.7	88.5±2.5	p=0.834
2	M±SD, mmHg	73.4±3.4	68.7±3.8	p=0.386
3	M±SD, mmHg	70.4±1.6	66.3±2.7	p=0.238
4	M±SD, mmHg	72.1±2.6	73.2±1.3	p=0.676
5	M±SD, mmHg	74.3±2.5	76.8±2.1	p=0.456
Heartrate, bpm				
1	M±SD, bpm	83.8±2.1	81.7±2.4	p=0.511
2	M±SD, bpm	71.7±2.8	62.2±2.4	p=0.018
3	M±SD, bpm	65.7±6.2	63.2±2.4	p=0.516
4	M±SD, bpm	67.5±3.2	62.7±2.8	p=0.237
5	M±SD, bpm	76.3±3.3	78.5±2.4	p=0.328

1 hour after the administration of anaesthesia, mean values of sBP, dBP, and HR remained relatively the same as compared to the previous study phase, but significant intergroup differences in mean arterial pressure (MAP) were observed. The MAP in patients of group 1 was 87.5 ± 1.1 mmHg and 76.6 ± 2.2 mmHg in group 2 (p <0.001) (Fig. 1).

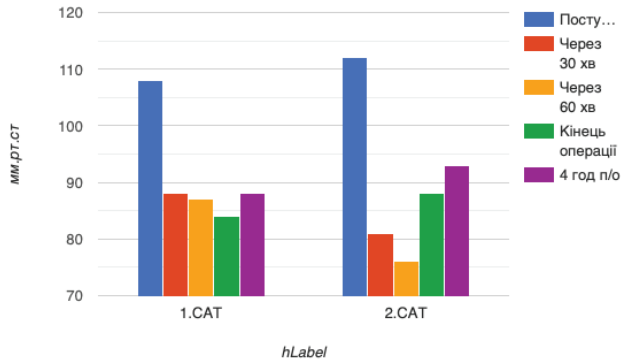


Figure 1. Dynamics of mean arterial pressure during all stages of the study in patients of both groups

At the end of the surgery, mean sBP and dBP in patients of groups 1 and 2 were within a normal range: sBP - 121.9 ± 3.3 mmHg and 120.7 ± 3.9 mmHg (p = 0.827) respectively and dBP - 72.1 ± 2.6 mmHg and 73.2 ± 1.3 mmHg (p = 0.676), respectively.

The MAP also showed no significant intergroup differences: 84.6 ± 3.2 mmHg in the first group and 87.8 ± 2.4 mmHg in group 2 (p = 0.436). At all perioperative stages of the study, there was a tendency for more pronounced bradycardia in patients of group 2. At the end of the surgery, HR was 67.5 ± 3.0 bpm in group 1 and 62.4 ± 2.9 bpm in group 2 (p = 0.237).

Within 4 hours after the surgery, hemodynamics were within their normal ranges in patients of both study groups and did not demonstrate significant intergroup differences in the mean values of sBP, dBP, MAP, and HR.

On admission to the operation room (OR), indexes of the central hemodynamics in patients of group 1 were the following: average cardiac output (CO) – 6.75 ± 0.49 l/min, Cardiac index (CI) – 4.03 ± 0.18 l/min/m^2; 30 min after anaesthesia, CO decreased to 5.68 ± 0.31 l/min, CI decreased to 3.12 ±

відповідно. В кінці операції середні значення центральної гемодинаміки у пацієнток *першої* групи були в межах норми і становили – СВ 5.44±0.32 л/хв, СІ 3.04±0.17 мл/м^2.

У хворих *другої* групи, надійшовши в операційну, середні значення центральної гемодинаміки становили: СВ – 6.69±0.47 л/хв, СІ – 4.08±0.18 мл/м^2; через 30 хв після анестезії СВ статистично значуще знижувався до 4.57±0.45 л/хв (p=0.022 до вихідного рівня), СІ – до 2.69±0.21 мл/м^2 (p=0.030 до вихідного рівня); через 60 хв СВ дещо зростав – до 4.96±0.34 л/хв, СІ – до 2.97±0.14 мл/м^2, відповідно. В кінці операції середні значення центральної гемодинаміки були в межах норми і становили – СВ 4.24±0.37 л/хв (p=0.055), СІ 2.71±0.19 мл/м^2 (p=0.213) (рис.2).

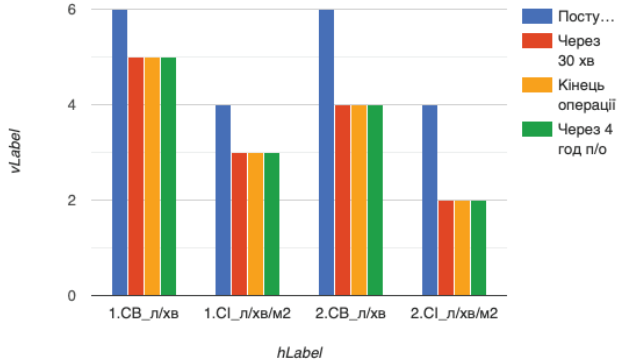


Рис.2. Порівняння показників серцевого викиду та серцевого викиду на різних етапах дослідження у пацієнток обох груп

Отож, як зображено на рис. 2, у *другій* групі відмічено достовірне зниження СВ та СІ через 30 хв від початку анестезії, на противагу пацієнткам *першої* групи, а на момент закінчення операції, попри тенденцію до нормалізації, спостерігався достовірно нижчий рівень зазначених показників. Зміни показників центральної гемодинаміки зумовлювали необхідність інфузійної корекції. Загальний об'єм інфузійної підтримки для попередження гіпотензії та корекції крововтрати в *першій* групі – 1543.75±55.45 мл, що становило 21.36±1.12 мл/кг маси тіла; в *другій* групі 1835.0±70.7 мл – 26.17±1.51 мл/кг маси тіла (p=0.006), що відрізнялося на 18.4%.

У післяопераційному періоді у пацієнток відмічався різної інтенсивності больовий синдром, що ми об'єктивізували завдяки застосуванню візуально-аналогової шкали (VAS). Одразу після операції рівень болю в обох групах був ідентичним, проте вже через 2 год післяопераційного періоду інтенсивність болю в *другій* групі була вдвічі вищою – VAS 4, тоді як у *першій* групі – VAS 2 (рис. 3).

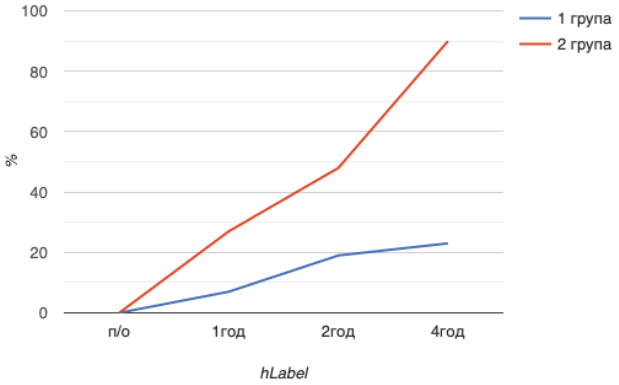


Рис. 3. Порівняння рівня знеболення у пацієнток обох груп за шкалою VAS

Як зображено на рис. 3, інтенсивність болю зростала і в подальшому, досягаючи через 4 год після операції в *другій* групі відмітки VAS 5 тоді як у *першій* групі в цей період цей показник становив VAS 2-3, а біль, порівняно з попереднім терміном, практично не посилювався.

ОБГОВОРЕННЯ

Вибір оптимального методу анестезіологічного забезпечення при тотальній вагінальній гістеректомії має враховувати оцінку передопераційного стану пацієнта та ризику анестезії, технічні особливості такого операційного втручання, необхідність адекватного передопераційного знеболювання, респіраторної й гемодинамічної стабільності [2, 8]. В наших пацієнтів проведення КСЕА дозволяло досягти стабільних параметрів гемодинаміки, коли протягом операції не було перепадів систАТ, діастАТ, ЧСС, САТ. В *другій* групі відмічено загальну тенденцію до брадикардії, а через 30 хв від початку анестезії ЧСС була достовірно нижчою – 62.2±2.4 уд/хв (71.87±2.8 уд/хв у *першій* групі, p=0.018). Також гемодинамічні зміни в *другій* групі характеризувались чіткою тенденцією до зниження систАТ через 30 і 60 хв від початку анестезії порівняно з *першою* групою (p=0.092, p=0.071, відповідно). Достовірне (p=0.030) зниження СВ і СІ від вихідного рівня, статистично значущо

0.12 l/min/m2; after 60 min, CO increased to 5.42 ± 0.27 l/min, CI increased to 3.14 ± 0.14 l/min/m^2, respectively.

At the end of the surgery, mean values of central hemodynamics in patients of group 1 were within the normal range: CO 5.44 ± 0.32 l/min, CI 3.04 ± 0.17 l/min/m2.

In patients of group 2 on admission to the OR, mean values of central hemodynamics were the following: CO – 6.69 ± 0.47 l/min, CI - 4.08 ± 0.18 l/min/m2; 30 min after anaesthesia, CO significantly decreased to 4.57 ± 0.45 l/min (p = 0.022 to baseline), CI to 2.69 ± 0.21 l/min/m2 (p = 0.030 to baseline); after 60 min, CO increased to 4.96 ± 0.34 l/min, CI - to 2.97 ± 0.14 l/min/m^2, respectively. At the end of the surgery, mean values of central hemodynamics were within normal ranges - CO 4.24 ± 0.37 l/min (p = 0.055), CI 2.71 ± 0.19 l/min/m2 (p = 0.213) (Fig. 2).

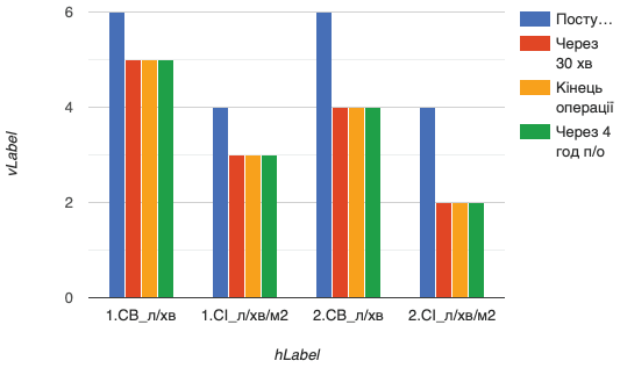


Figure 2. Comparison of the cardiac output and cardiac index at different stages of the study in patients of both groups

As shown in Fig. 2, group 2 showed a significant decrease in CO and CI after 30 min from the anaesthesia onset, as opposed to patients in group 1; at the end of the surgery, despite the tendency towards normalization of hemodynamics, a significantly lower level of these indicators was observed. As expected, foreseen changes in central hemodynamic parameters necessitated infusion therapy. Total volume of infusion support for the prevention of hypotension and correction of blood loss in group 1 was – 1.543.75 ± 55.45 ml, which constituted 21.36 ± 1.12 ml/kg of body weight; in group 2 – 1.835.0 ± 70.7 ml - 26.17 ± 1.51 ml/kg of body weight (p = 0.006), a difference of 18.4%.

In the postoperative period, patients had different intensities of pain, which we objectified using the visual-analogue-scale (VAS). Immediately after surgery, the pain level in both groups was identical, but within 2 hours of the postoperative period, pain intensity in group 2 was twice as high - VAS 4, while in group 1 it was VAS 2 (Fig. 3).

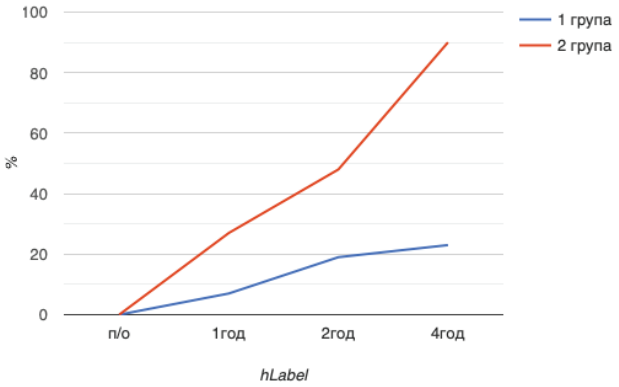


Fig. 3. Comparison of the postoperative analgesia in patients of both groups using the VAS-scale

As shown in Fig. 3, pain intensity increased steadily in group 2, reaching VAS 5 in 4 hours after the surgery. In group 1, VAS 2-3 was steady during the same period and practically did not increase.

DISCUSSION

To choose the optimal anaesthesia method for vaginal hysterectomy, one should asses patient's preoperative condition and the risk of anaesthesia, technical features of this surgery, the need for adequate perioperative anaesthesia, and respiratory and hemodynamic stability [2, 8]. In our patients, CSE allowed to achieve stable hemodynamic parameters without significant sBP, dBP, HR, and MAP changes during the surgery. Group 2 showed a general tendency to bradycardia. 30 minutes after the anaesthesia onset, mean HR in group 2 was significantly lower - 62.2 ± 2.4 bpm when compared to 71.87 ± 2.8 bpm in Group 1, p = 0.018. Hemodynamic changes in group 2 were also characterized by a clear tendency towards decreased sBP 30 and 60 min after the anaesthesia as compared to group 1 (p = 0.092, p = 0.071,

нижчий рівень САТ ($p<0.001$) через годину від анестезії в *другій* групі були найпереконливішими проявами гемодинамічної нестабільності при проведенні спінальної анестезії, що може слугувати підтвердженням кращого гемодинамічного контролю в групі КСЕА.

Епідуральна та спінальна анестезія в гінекологічній практиці знайшли широке застосування, тому і комбінація цих двох методів з подальшим пролонгованим знеболенням у післяопераційному періоді є хорошим і надійним методом при операціях на внутрішніх жіночих органах [5]. Використання комбінованої спінально-епідуральної анестезії при операційних втручаннях у жінок з II і III ступенями випадіння матки має багато переваг. До них належить забезпечення адекватного рівня анестезії та релаксації під час операції, яку у разі потреби можна продовжити завдяки епідуральному катетеру, короткий період від маніпуляції до початку дії знеболення, що однозначно позитивно для хірургів і для анестезіолога, стійкий тривалий знеболювальний ефект у післяопераційному періоді.

За результатами нашого дослідження можемо зробити висновок, що КСЕА має багато переваг над спінальною анестезією в гінекологічний операційній практиці, в тім числі при такому виді оперативного втручання, як тотальна вагінальна гістеректомія при діагнозі «Неповне випадіння матки». Адже анатомічні особливості цієї патології зумовлюють виконання хірургами маніпуляцій і маневрів із зв'язковим апаратом матки під час операційного втручання, які можуть супроводжуватись дискомфортом у пацієнток і потребувати додаткової внутрішньовенної седації, що ми спостерігали при спінальному виді анестезії.

У наших пацієнток інтенсивність болю зростала через годину з моменту завершення операції в обох групах, проте в *першій* групі за рахунок можливості продовження епідурального введення анестетиків больовий синдром був контрольованим, помірним, не перевищуючи VAS 2. В *другій* групі інтенсивність болю зростала надалі, становлячи через 4 год після операції VAS 5.

Отже, застосування КСЕА дає змогу досягти надійного контролю гемодинаміки, що можливо завдяки глибокій анестезії та зменшенню больової імпульсації під час операції, та зменшити післяопераційний біль шляхом пролонгованого введення локальних анестетиків через катетер, встановлений в епідуральному просторі. Наші результати збігаються з даними літератури – комбінована спінально-епідуральна анестезія поєднує переваги спінальної (глибина і швидкий початок), та епідуральної (керованість і необмежена тривалість). Це дає змогу відмовитись від введення додаткових седативних препаратів та опіоїдних анальгетиків, робить можливим ранню активізацію пацієнток, прискорює процес післяопераційного відновлення, допомагає знизити частоту виникнення ускладнень, пов'язаних з операційним втручанням [6, 9, 18].

Отримані результати дають змогу зробити висновки, що застосування комбінованої спінально-епідуральної анестезії (КСЕА) у жінок при плановій тотальній вагінальній гістеректомії з приводу неповного випадіння матки II і III ступенів супроводжувалося більш стабільними показниками системної гемодинаміки. Впродовж інтраопераційного періоду середні значення центральної гемодинаміки в групі спінальної анестезії зазнавали достовірних змін і характеризувалися зниженням серцевого викиду та серцевого індексу на проміжних етапах дослідження та на момент закінчення операції, чого не спостерігалося у групі КСЕА. Вивчаючи системну гемодинаміку в *другій* групі, відмічено тенденцію до артеріальної гіпотензії та брадикардії, достовірно нижчий середній артеріальний тиск через 1 год від початку анестезії. Адекватна корекція гіпотонії та крововтрати в групі КСЕА потребувала достовірно меншого об'єму інфузії порівняно з групою спінальної анестезії, що свідчило про стабільніші показники гемодинамічної функції в групі, де застосовувалася комбінована анестезія. При проведенні КСЕА післяопераційне знеболення за допомогою пролонгованої епідуральної аналгезії було ефективнішим, якіснішим і контрольованішим порівняно зі спінальною анестезією, коли після закінчення її дії пацієнтки потребували введення наркотичних анальгетиків.

ПРИКІНЦЕВІ ЗАУВАЖЕННЯ. Гінекологічні операції традиційно проводять під реґіонарною анестезією, що дає змогу зменшити токсичний вплив препаратів і знизити ри-

respectively). A significant (p = 0.030) CO and CI reduction, a noteworthy lowered MAP (p <0.001) one hour after the anaesthesia in group 2 were the most convincing manifestations of a more pronounced hemodynamic instability during spinal anaesthesia when compared to CSE and may confirm better hemodynamic controllability under CSE.

Epidural and spinal anaesthesia have been widely used in gynaecological practice, so the combination of these two methods with subsequent prolonged anaesthesia during the postoperative period is a good and reliable method for gynaecological surgeries [5].

The use of combined spinal-epidural anaesthesia for surgery in women with II and III degrees of uterine prolapse has many advantages. These include an adequate level of anaesthesia and relaxation during surgery, which can be continued with an epidural catheter, if necessary. The period from manipulation to the onset of anaesthesia is very short, which is uniquely positive for both surgeons and anaesthesiologists, while long-term analgesic effects can be achieved through the epidural catheter.

Based on this study results, we can conclude that CSE has several advantages over spinal anaesthesia in gynaecological surgeries, including vaginal hysterectomy surgeries due to "incomplete uterine prolapse". Due to anatomical features of this pathology, during surgeries, surgeons perform manipulations and manoeuvres on the uterine ligaments, which may be accompanied by patient's discomfort and require additional intravenous sedation, which we observed in case of spinal anaesthesia.

In our patients, the intensity of pain increased within an hour after the end of the surgery in both groups, but due to the possibility of continued epidural administration of anaesthetics, in group 1, the pain syndrome was controlled and moderate, not exceeding VAS 2. In group 2, the intensity of pain increased steadily and 4 hours after the surgery reached VAS 5. Therefore, the use of CSE allows to achieve reliable control of hemodynamics, which is possible due to deep anaesthesia and reduction of pain impulses during the surgery, and to reduce postoperative pain by prolonged administration of local anaesthetics through an epidural catheter.

Our results are consistent with the current literature - combined spinal-epidural anaesthesia has the benefits of both spinal (depth and rapid onset) and epidural (manageability and unlimited duration) anaesthesia. This eliminates the need to administer additional sedatives and opioid analgesics, enables early activation of patients, accelerates the postoperative recovery process, and reduces the incidence of postoperative complications associated with the surgery [6, 9, 18].

The obtained results allow concluding that the use of combined spinal-epidural anaesthesia (CSE) in women undergoing planned vaginal hysterectomy due to incomplete uterine prolapse of II and III degrees was accompanied by more stable indicators of systemic hemodynamics. In the perioperative period, mean values of central hemodynamics in the spinal anaesthesia group underwent significant changes and were characterized by a decrease in cardiac output and cardiac index at the intermediate stages of the study and at the end of the surgery, which was not observed in the CSE group. When studying systemic hemodynamics, group 2 showed a pronounced tendency towards arterial hypotension and bradycardia, as well as significantly lower mean arterial pressure 1 hour after the anaesthesia onset.

Adequate correction of hypotension and blood loss required significantly lower infusion volume in the CSE group as compared to the spinal anaesthesia group, indicating more stable hemodynamic functions in the CSE group. Post-operative analgesia with prolonged epidural analgesia was more effective and more controllable as compared to spinal anaesthesia whereafter the patient required additional administration of narcotic analgesics.

FINAL REMARKS. Gynaecological surgeries have traditionally been performed using local anaesthesia methods, which help reduce systemic toxic effects of drugs and reduce the risk of side effects. We noted good tolerability of both anaesthesia techniques (SA, CSE) in our patients. The study took the somatic condition

зики побічних ефектів. У наших пацієнток відмічено добру переносимість обох видів анестезії. В дослідженні враховано соматичний стан жінок, їхні антропометричні дані, що допомогло сформувати дві рівноцінні за вихідними параметрами групи. Проте пацієнткам в ході дослідження проводили хірургічне втручання, під час якого можлива крововтрата, а також вводили препарати, метаболізм яких залежить від функції печінки та нирок. Під час проведення цього дослідження не були враховані такі параметри : наявність або відсутність субкомпенсованої соматичної патології (зокрема, нирок або печінки), об'єм інтраопераційної крововтрати, які могли вплинути на гемодинамічні показники, ефективність та безпеку анестезії. Також, оцінюючи інтенсивності болю за VAS та дискомфорту, не вивчали окремо такий компонент, як біль голови, який може бути проявом впливу ліків на організм, або супроводжувати виведення певної кількості спинномозкової рідини при проведенні спінальної анестезії.

Імовірний вплив цих чинників на трактування результатів дослідження буде врахований у подальшій роботі.

Література/References

1. Brandstrup B., Tønnesen H., Beier-Holgersen R., Hjortsø E., Ørding H., Lindorff-Larsen K., et all. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid. Ann Surg. 2003;238(5):641-8.
2. Bulatov R.D. Optymyzatsyia predoperatsyonnoi podhotovky, vыbora metoda obezbolyvanyia y vedenyia posleopratsyonnoho peryoda pry transvahynalnыkh hynekolohycheskykh operatsyiakh [dyssetratsyia]. Ufa:Bashkyrskyi hosudarstvennыi medytsynskyi unyversytet; 2003; 119 c.
3. Buniatian A.A. Эlektronnaia medytsynskaia byblyoteka [Ynternet]. Moskva: HЭOTAR-Medya; 2017. Dostupno na: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970439531.html.
4. Gupta K., Rastogi B., Gupta P.K., Jain M., Gupta S., Mangla D. Epidural 0,5% levobupivacaine with dexmedetomidine versus fentanyl for vaginal hysterectomy. Indian Journal of Pain. 2014;28(3):149.
5. Hariaev R.V. Stratehyia peryoperatsyonnoho rehyonarnoho obezbolyvanyia. Rehyonarnaia anestezyia y lechenye ostroi boly. 2016;10(4):220-230.
6. Harmysh O.S., Zabashnyi S.I., Ovchynnykova L.Iu. Kombinovana anesteziia v onkourolohii. Bil,zneboliuvannia i intensyvna terapiia. 2008;2.
7. Jelovsek J.E. UpToDate [Internet]. USA: Duke University; 2019 [updated 2019 Sep 23]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/pelvic-organ-prolapse-in-women-choosing-a-primary-surgical-procedure#H2328294
8. Kehlet H., Dahl J.B. Anaesthesia, surgery and challenges in postoperative recovery. Lancet. 2003;362:1921-8.
9. Klimchuk L.V., Lisnyi I.I., Voilenko O.A., Kolesnyk O.O., Stakhovskyi E.O. Kombinovana anesteziia yak metod vyboru pry radykalnii tsystektomii. Onkourolohiia. 2011;3(3):66-70.
10. Krasnopolskyi V.Y., Buianova S.N., Shchukyna N.A., Popov A.A. Operatyvnaia hynekolohyia. Moskva: MEDpressynform; 2010. 320 s.
11. Krasnopolskyi V.Y.,redaktor. Rukovodstvo Diukhersta po akusherstvu y hynekolohyy dlia posledyplomnoho obuchenyia. Moskva: Medytsyna; 2013. 657 s.
12. Kuzomenska M.L., Hladenko SIe. Taktyka operatyvnoho likuvannia poiednanoi patolohii matky bez ta z henitalnym prolapsom. Health of woman. 2015;4(100):78-79.
13. Lazarou G., Strohbehn K. Medscape [Internet]. USA: Lazarou G; 2015 [updated 2015 Aug 15]. Available from: https://emedicine.medscape.com/article/264231-treatment .
14. Matolinets N.V., Haiduk R.B. Perevahy neinvazyvnoho bezperervnoho monitorynhu sertsevoho vykydu pry provedenni laparotomnykh histerektomii.Bil, znebolennia ta intensyvna terapiia. 2019;2(87):107-111.
15. Mekhedko V.V., Moshkivskyi O.M. Henitalnyi prolaps: etiolohiia, patohenez, klinika (ohliad literatury). Zhinochyi likar. 2009;1:26
16. Mirovych YeD. Deiaki aspekty patohenezu opushchennia i vypadinnia vnutrishnikh statevykh orhaniv. Pediatriia, akusherstvo ta hinekolohiia. 2003;1:112-115.
17. MOZ Ukrainy. Nakaz № 676.Pro zatverdzhennia klinichnykh protokoliv z akusherskoi ta hinekolohichnoi dopomohy. Kyiv: MOZ Ukrainy; 2004. 177 s.
18. Multydystsyplinarna robocha hrupa avtoriv. Kontrol perioperatsiinoho boliu. Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh. PainMedicine Journal. 2017;2(4):7-53.

of our patients and their anthropometric data into account, which allowed us to form two equivalent groups.

However, patients participating in our study underwent the surgery, during which blood loss was possible; in addition, several drugs were administered, which were metabolized hepatically or renally. This study did not take into account such parameters as the presence or absence of subcompensated somatic pathology (such as kidney or liver diseases), the amount of intraoperative blood loss that could affect hemodynamic parameters, efficacy, and safety of anaesthesia. Furthermore, when evaluating the intensity of pain and discomfort on the VAS-scale, such component as a headache, which may be a manifestation of the drug effect on the body, or accompany the removal of a certain amount of cerebrospinal fluid during spinal anaesthesia, was not studied separately. The likely impact of these factors on the interpretation of the study results will be taken into account in future studies.

19. Nihon Kohden Corporation. Nihon Kohden [Internet]. Japan. 2016. Available from: http://www.nihonkohden.de/uploads/media/esCCO_Info_Vol.1_10.pdf
20. Nihon Kohden Corporation. Nihon Kohden [Internet]. Japan. 2016. Available from: http://www.nihonkohden.de/uploads/media/esCCO_Info_Vol.2_09.pdf.
21. Ovechkyn A.M. Vozmozhnosty y osobennosty provedenyia neiroaksyalnoi anestezyy u patsyentov s tiazheloi soputstvuiushchei patolohyei. Rehyonarnaia anestezyia y lechenye ostroi boly. 2009;3(3):36-49.
22. Parashchuk YuS, Hryshchenko M.H., Parashchuk VIu, Safonov R.A. Operatyvna hinekolohiia. Kharkiv: KhNMU; 2017. 132 s .
23. Thakar R., Stanton S. Management of genital prolapse. British Medical Journal. 2012;324:1258-1262.
24. Yamad T., Tsutsui M., Sugo Y., Sato T., Akazawa T., Sato N., et all. Multicenter study verifying a method of noninvasive continuous cardiac output measurement using pulse wave transit time: a comparison with intermittent bolus thermodilution cardiac output. Anesth. Analg. 2012;115(1):82-7.

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2019.02.09

Для листування:
м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010
Е-пошта: yevhendzis@gmail.com

Стаття надійшла: 19.11.2019
Прийнята до друку: 17.12.2019
Опублікована онлайн: 26.01.2020

© Євген Дзісь, Олександра Томашевська, 2019

ORCID IDs
Yevhen Dzis
https://orcid.org/0000-0003-2064-4957
Oleksandra Tomashevska
https://orcid.org/0000-0002-2164-9285

Конфлікт інтересів: Автори декларують, що немає конфлікту інтересів.

Особистий внесок авторів:
Ідея: *Є. Дзісь.*
Дослідження: *Є. Дзісь.*
Написання статті: *Є. Дзісь, О. Томашевська*
Редагування та затвердження остаточного варіанта статті: *О. Томашевська.*

Фінансування. Роботу виконано відповідно до плану наукових досліджень ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» як фрагмент теми «Вивчити особливості перебігу негоджкінських лімфом у дітей в залежності від морфоімунологічних характеристик і стадії з метою покращення їх діагностики та лікування» (№ державної реєстрації 0196U000993).

УДК 616–006.4–071:616–001.28

Проблеми верифікації гематологічних неоплазій, пов'язаних з Чорнобильською радіаційною катастрофою: огляд клінічних випадків

Євген Дзісь, Олександра Томашевська

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

Вступ: З'ясування впливу радіоактивного забруднення, спричиненого аварією на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС), на розвиток неоплазій гематогенного походження надалі залишається актуальною проблемою. Тому оцінювання онкологічної захворюваності внаслідок забрудненння великих територій радіонуклідами слід проводити не лише за епідеміологічними показниками, але й з врахуванням окремих клінічних випадків цієї патології як наслідок не тільки детерміністичних, але й стохастичних ефектів.

Мета: Проаналізувати клінічні випадки пухлин з кровотворних та лімфоїдних клітин, асоційованих з аварією на ЧАЕС. Виявити гематологічні неоплазії, спричинені дією радіації, та опрацювати критерії їх диференціації із спонтанною захворюваністю.

Методи дослідження: Ретроспективний аналіз доступної медичної документації пацієнтів з гематологічними неоплазіями, які проживають чи проживали на території Львівської області, та пухлини яких можуть бути асоційовані з аварією на ЧАЕС, за 25-річний період з1992 р. по 2017 р.

Результати: З'ясовано, що інформація про офіційно зареєстровані випадки гематологічних неоплазій в осіб, визнаних потерпілими від аварії на ЧАЕС, передусім у тих, хто брав участь у ліквідації наслідків аварії, їх дітей та переселених осіб, і надалі залишаєсь закритою. Лише в шести випадках вдалося провести ретроспективний аналіз медичної документації осіб з гематологічними новотворами, асоційованими з аварією на ЧАЕС. П'ятеро з них є дітьми ліквідаторів її наслідків, а одна – переселена з Київської області. В чотирьох випадках хворобу було діагностовано в дитячому, а в двох – в молодому віці (в 21 та 25 років). У чотирьох пацієнтів було діагностовано негоджкінську лімфому, а в двох інших – хворобу Годжкіна та гостру мієлобластну лейкемію. На підставі проведеного аналізу описано клінічний випадок негоджкінської лімфоми, яка найімовірніше пов'язана з аварією на ЧАЕС. В роботі аналізуються проблеми виявлення пухлин, спричинених забрудненням радіонуклідами внслідок аварії на ЧАЕС.

Висновки: Випадки неоплазій, які можуть бути асоційовані з аварією на ЧАЕС, потребують всебічного аналізу, довготривалого спостереження над пацієнтами та висвітлення в науковій літературі.

Ключові слова: гематологічні пухлини, негоджкінська лімфома, індуковані радіацією новоутворення, аварії на ядерних реакторах

Problems of verification of hematological neoplasms associated with Chornobyl radiation disaster: Case-based review

Yevhen Dzis, Oleksandra Tomashevska

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2019.02.09

For correspondence:
69, Pekarska St., Lviv, 79010
E-пошта: yevhendzis@gmail.com

Received: Nov, 11, 2019
Accepted: Dec, 17, 2019
Published online: Jen, 26, 2020

© Yevhen Dzis, Oleksandra Tomashevska, 2019

ORCID IDs
Yevhen Dzis
https://orcid.org/0000-0003-2064-4957
Oleksandra Tomashevska
https://orcid.org/0000-0002-2164-9285

Disclosures. No conflicts of interest, financial or otherwise, are declared by the author

Author Contributions:
Conceptualization: *Y. Dzis.*
Data curation and formal analysis: *Y. Dzis.*
Writing - original draft: *Y. Dzis, O. Tomashevska.*
Writing - review & editing: *O. Tomashevska.*

Funding. This work was performed in accordance with the plan of scientific research of State Institution «Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» as a part of the topic «To study peculiarities of the course of non-Hodgkin's lymphoma in children depending on the morpho/immunological data and stage in order to improve its diagnosis and treatment» (State registration number 0196U000993).

Introduction: The elucidation of the impact of radioactive contamination caused by the Chornobyl accident on the development of neoplasms of hematogenous origin remains an actual problem. Therefore, the assessment of cancer incidence due to contamination of large territories by radionuclides should be based not only on epidemiological data, but also by taking into account the individual clinical cases of these diseases as a consequence not only of deterministic but also stochastic effects. The aim of our study was to analyze clinical cases of hematopoietic and lymphoid cell tumors associated with the Chornobyl accident. To detect hematologic neoplasms caused by radiation and elaborate criteria for their differentiation with spontaneous morbidity.

Objectives: Retrospective analysis of available medical records of patients with hematologic neoplasms living or lived in the Lviv region, whose tumors may be associated with the Chornobyl accident, during the 25-year period from 1992 to 2017.

Results: We found that the information about officially registered cases of hematologic neoplasms in persons recognized as victims of the Chornobyl accident, first of all those who participated in the elimination of the consequences of the accident, their children and displaced persons, remains closed. Only in six cases we were able to make a retrospective analysis of medical records of persons with hematologic neoplasms associated with the Chornobyl accident. Five of these patients are children of liquidators and one person was resettled from Kyiv region. The disease was diagnosed in childhood in four cases and in young age in two cases (21 and 25 years old). It was diagnosed non-Hodgkin's lymphoma in four patients, Hodgkin's disease in one and acute myeloblastic leukemia in one patient. Based on the analysis, a clinical case of non-Hodgkin's lymphoma, most likely associated with the Chornobyl accident, was described. The paper analyzes the problems of detecting tumors caused by radionuclide contamination as a result of the Chornobyl accident.

Conclusion: Cases of neoplasms that may be associated with the Chernobyl disaster require a comprehensive analysis, long-term follow-up of patients and reporting in scientific publications.

Keywords: hematologic malignancies, non-Hodgkin's lymphoma, radiation-induced neoplasms, nuclear reactor accidents

Вступ**.** Адекватне розуміння катастрофічних наслідків радіаційного забруднення, спричиненого аварією на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС), надалі має велике медико-соціальне значення, передусім для опрацювання заходів, скерованих на мінімалізацію їх негативного впливу на здоров'я людей. Одним з найбільш дискусійних та нез'ясованих залишається питання впливу радіації внаслідок цієї аварії на розвиток злоякісних пухлин серед населення. Прогнозувалося, що радіація внаслідок аварії на ЧАЕС спричинила чи ще спричинить певне зростання захворюваності на злоякісні хвороби, передусім щитоподібної залози та кровотворної системи [1]. Наразі вважається загальновизнаним, що серед онкологічних хвороб лише рак щитоподібної залози в осіб, які були дітьми та підлітками на час аварії на ЧАЕС, спричинений впливом радіоактивного йоду [2-8]. Що ж стосується впливу радіації на розвиток гематологічних неоплазій, то переконливих доказів до цього часу немає [9-14]. В доповіді Наукового комітету ООН з оцінки впливу радіації взагалі сказано, що не прослідковується зв'язку між дією йонізуючого опромінення та розвитком негоджкінських лімфом (НГЛ) і множинної мієломи [15]. Однак, практично всі науковці, які займалися цією проблемою, вважають, що дослідження в цьому напрямку слід продовжувати [8-17]. Це потрібно як для розуміння причинного зв'язку розвитку гематоонкологічних хвороб з аварією на ЧАЕС, так і вдосконалення методологічних підходів щодо проведення медико-соціальної експертизи хворих з цією патологією [17].

Проведення широкомасштабних епідеміологічних досліджень щодо з'ясування зв'язків між дією малих доз йонізуючої радіації й поглинутих радіонуклідів та поширеністю неоплазій, зокрема серед осіб – ліквідаторів чи учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на ЧАЕС, переселенців з забруднених територій та народжених безпосередньо перед чи після аварії, є дуже важливим. Однак, як виявилося, лише на їх підставі складно зробити однозначні висновки щодо канцерогенних ефектів малих доз радіації [12, 13, 15, 16, 18]. В значній мірі це зумовлено складностями оцінки комбінованої дії зовнішнього та внутрішнього опромінення: потужності й величини поглинутої дози, одно- чи багаторазовості отриманої дози й тривалості дії, кількості й співвідношення поглинутих радіонуклідів, шляху їх потрапляння та розподілу в організмі. Окрім цього, існує низка й інших об'єктивних і суб'єктивних проблем, що стосуються адекватного аналізу епідеміологічних даних, а саме: 1) відсутність єдиного реєстру хворих на рак в Україні та статистичної звітності відповідно до сучасних класифікацій пухлин кровотворної та лімфоїдної систем, особливо в перші 10 років після аварії; 2) обмеження технологічних ресурсів в обстеженні хворих, зокрема, неможливість проводити високотехнологічні молекулярно-генетичні дослідження, виявлення характеру тропності до тканин та дози поглинутих радіонуклідів тощо; 3) планомірне відселення жителів не тільки забруднених і наближених до них територій, але й спонтанна міграція й еміграція громадян; 4) низька ефективність лікування хворих, зокрема дітей з гематологічними неоплазіями, в перші роки після аварії; так, дворічне виживання дітей з НГЛ кишок, які лікувалися впродовж 1989-1993 років в Українському НДІ онкології та радіаційної медицини МОЗ України, склало лише 14% [19]; 5) брак даних довготривалого спостереження над когортами пацієнтів, вилікуваних від неоплазій, асоційованих з дією радіації внаслідок аварії на ЧАЕС; 6) брак персоналізованої дозиметрії й регіональних мап радіонуклідного забруднення та їх динаміки на окремих територіях; 7) брак скоординованої міжнародної співпраці з виділенням груп спостереження над хворими з неоплазіями та аналізом досліджень «випадок-контроль» на територіях країн, накритих радіоактивною хмарою; 8) проблеми з доступом до існуючої архівної документації та з її об'єктивністю; зокрема, без існування власного архіву написання цієї статті було б неможливим.

Не дивлячись на великі втрати важливої інформації щодо з'ясування ролі радіоактивного забруднення внаслідок аварії на ЧАЕС в онкогенезі, всі випадки виявлення злоякісних пухлин гематогенного походження, передусім в осіб з груп ризику, потребують всебічного аналізу, а після їх вилікування - подальшого довготривалого спостереження [2, 7, 11, 17, 18].

Introduction. Adequate understanding of the catastrophic consequences of the radiation pollution caused by the Chornobyl Nuclear Power Plant (ChNPP) accident continues to be of great medical and social importance, primarily to address measures aimed at minimizing their negative impact on human health. One of the most controversial and unexplained questions is the impact of radiation from this accident on the development of malignant tumors in the population. It was predicted that radiation due to the Chornobyl accident caused or else will cause a certain increase in the incidence of malignancies, firstly tumors of the thyroid gland and hematopoietic system [1]. It is now generally accepted that among oncologic diseases, only thyroid cancer in persons who were children and adolescents at the time of the Chornobyl accident was caused by the effect of radioactive iodine [2-8]. As for the influence of radiation on the development of hematologic neoplasms, there is no convincing evidence to date [9-14]. The report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) generally states that there is no traceable link between the effect of ionizing radiation and the development of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and multiple myeloma [15]. However, practically all scientists who have dealt with this problem believe that research in this direction should be continued [8-17]. This is necessary both to understand the causal link between the development of oncohematologic diseases and the Chornobyl disaster, and to improve methodological approaches to conducting a medical and social expertise of patients with this pathology [17].

Carrying out of large-scale epidemiological studies to find out the links between small doses of ionizing radiation and absorbed radionuclides and the prevalence of neoplasms, in particular among participants in the elimination of Chornobyl accident consequences, migrants from the contaminated territories, and those born just before or after the accident, is very important. However, as it turned out, only on their basis, it is difficult to make unambiguous conclusions regarding the carcinogenic effects of small doses of radiation [12, 13, 15, 16, 18]. This is largely due to the complexity of evaluating the combined effect of external and internal radiation: the power and magnitude of the absorbed dose, the single or multiple doses received and the duration of action, the number and ratio of absorbed radionuclides, their path of entry and distribution in the body. In addition, there are a number of other objective and subjective issues regarding adequate analysis of epidemiological data, namely: 1) lack of a single registry of cancer patients in Ukraine and statistical reporting according to up-to-date classifications of tumors of hematopoietic and lymphoid systems, especially in the first 10 years after the accident; 2) limitation of technological resources in the examination of patients, in particular, inability to carry out high-tech molecular genetic studies, detection of tissue tropism and doses of absorbed radionuclides, etc.; 3) planned eviction of inhabitants not only from the contaminated and adjacent territories, but also spontaneous migration and emigration of citizens; 4) low efficiency of treatment of patients, including children with hematological neoplasms, in the first years after the accident; for example, the two-year survival of children with intestinal NHL treated in 1989-1993 at the Ukrainian Research Institute of Oncology and Radiology of the Ministry of Health of Ukraine was only 14% [19]; 5) lack of data of long-term follow-up on cohorts of patients cured for neoplasms associated with the action of radiation due to the Chornobyl accident; 6) lack of personalized dosimetry and regional maps of radionuclide contamination and their dynamics in certain territories; 7) lack of coordinated international cooperation with allocation of observation groups for patients with neoplasms and analysis of case-control studies in territories of countries covered by the radioactive cloud; 8) problems with access to and objectivity of existing archival documentation; in particular, it would not be possible to write this article without having our own archive.

Despite the large losses of important information on clarifying the role of radioactive contamination due to the Chornobyl accident in oncogenesis, all cases of detecting malignant tumors of hematogenous origin, especially in persons at risk, need a comprehensive analysis, and after their cure it needs further long-term follow up [2, 7, 11, 17, 18].

До цього часу не опрацьовано специфічних клініко-лабораторних маркерів гематологічних неоплазій, спричинених малими дозами радіації та інкорпорованими радіонуклідами. Тому їх виявлення на підставі лише радіаційно-епідемічного анамнезу не дозволяє з великим ступенем вірогідності стверджувати, що вони за своєю природою є стохастичними, а не спонтанними, бо їх розвиток не залежить від отриманої дози йонізуючого випромінювання та часу, який минув після опромінення [9, 15].

В доступній літературі ми не знайшли опису клінічних випадків пухлин кровотворної та лімфатичної систем, які б асоціювалися з радіоактивним забрудненням, спричиненим аварією на ЧАЕС, окрім описаних нами [20, 21].

Тому, в контексті вивчення стохастичних ефектів, пов'язаних з аварією на ЧАЕС, метою роботи став аналіз гематологічних неоплазій у дітей, народжених в короткому часі перед та після аварії на ЧАЕС, та їх порівняння з подібними випадками серед переселених дітей та дітей УЛНА на ЧАЕС. Це зумовлено тим, що в дитячому віці, з одного боку, є мінімальний вплив інших, ніж спадковість, канцерогенних чинників, а з іншого, є висока засвоюваність мікроелементів, в тім радіонуклідів, в процесі інтенсивного росту організму, вища порівняно з дорослими радіочутливість, а також переважання гематологічних пухлин, які зазвичай мають відносно короткий латентний період.

Матеріали й методи досліджень

Враховуючи те, що серед хворих на гематологічні неоплазії, які проживали чи проживають на території Львівської області, є особи, визнані потерпілими внаслідок аварії на ЧАЕС, ми намагалися проаналізувати та систематизувати такі окремі випадки. Опрацьовано архівні історії хвороб пацієнтів, лікованих в гематологічних відділах 5-ї міської комунальної лікарні м. Львова та Західноукраїнського спеціалізованого дитячого медичного центру.

Дозвіл комісії з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького: протокол № 4 від 22.04.2019 року.

Результати

На підставі медичної документації, якою ми володіємо, не прослідковується різниці в частоті та нозологічній характеристиці діагностованих гематологічних неоплазій у УЛНА на ЧАЕС, їх дітей чи переселених осіб у порівнянні з загальною популяцією. Ці дані ніби в цілому не перевищують стандартний рівень епідеміологічних показників захворю-

Таблиця 1

Випадки гематологічних неоплазій у осіб, визнаних потерпілими від аварії на Чорнобильській атомній електростанції, які проживають чи проживали у Львівській області

№ п/п	П.І.П.	Стать	Рік народження	Статус (№ посвідчення)	Діагноз	Рік встановлення діагнозу	Результат лікування
1.	Ш.А.Л.	Чол.	1988	Син ЛНАЧАЕС (15..10)	НГЛ	1992	Вилікуваний
2.	П.Р.В.	Чол.	1986	Переселенець (82..74)	НГЛ	1992	Вилікуваний
3.	Б.О.В.	Чол.	1987	Син ЛНАЧАЕС (12..46)	НГЛ	2016	Тривала ремісія
4	Х.М.Я.	Жін.	1994	Дочка ЛНАЧАЕС	Хвороба Годжкіна	2015	Вилікувана
5	Д.О.В.	Чол.	1993	Син ЛНАЧАЕ (40..74)	ГМЛ	1997	Помер у 1998 р.
6	Б.А.Ю.	Чол.	1992	Син ЛНАЧАЕ (59..11)	НГЛ	1997	Вилікуваний
ЛНАЧАЕС – ліквідатор наслідків аварії на Чорнобильській атомній електростанції, НГЛ – негоджкінська лімфома, ГМЛ – гостра мієлобластна лейкемія.							

To date, no specific clinical and laboratory markers for hematologic neoplasms caused by low doses of radiation and incorporated radionuclides have been elaborated. Therefore, their detection only on the basis of the history of exposure to radiation and epidemiologic data does not allow to confirm with a high level of significance that they are stochastic rather than spontaneous in nature, since their development is independent of the received dose of ionizing radiation and the time elapsed after irradiation [9, 15].

In the available literature, we have not found a description of clinical cases of tumors of hematopoietic and lymphatic systems that would be associated with radioactive contamination caused by the Chornobyl accident, other than those described by us [20, 21].

Therefore, in the context of studying the stochastic effects associated with the Chornobyl disaster, the aim was to analyze hematologic neoplasms in children born shortly before and after the Chernobyl accident, and to compare them with similar cases among displaced children and children of participants in the elimination of Chornobyl accident consequences. This is due to the fact that in childhood, on the one hand, there is a minimal influence of carcinogenic factors other than heredity, and on the other, there is a high digestibility of minerals, in those of radionuclides, in the process of intensive growth of the organism, higher in comparison with adults, and also the predominance of hematologic tumors, which usually have a relatively short latent period.

Materials and methods.
Considering that among the patients with hematological neoplasms who have lived or are living in the territory of Lviv region, there are persons recognized as victims of the Chernobyl accident, we have tried to analyze and systematize some cases. Archival medical records of patients treated at the Hematology Departmens of the 5th City Municipal Hospital in Lviv and the West Ukrainian Specialized Children's Medical Centre were worked out.

Permission of the Commission on Ethics of Research, Experimental Development and Scientific Works of Danylo Halytsky Lviv National Medical University: the protocol No 4 of April 22, 2019.

Results.
Based on the medical records we have, there is no difference in the frequency and nosological characteristics of diagnosed hematologic neoplasms in Chornobyl liquidators, their children or displaced persons compared to the general population. These data do not generally appear to exceed the standard level of epidemiological indicators of morbidity of these diseases (Table 1). From the analyzed medical records of these patients, only the tendency for the onset of the disease in

Table 1

Cases of hematologic neoplasms in persons recognized as victims of the Chornobyl accident who live or have lived in the Lviv region

No	Name	Gender	Year of birth	Status (Certificate Number)	Diagnosis	Year of diagnosis	The result of treatment
1.	Sh.A.L	male	1988	Son of PEChAC (15..10)	NHL	1992	Cured
2.	P.R.V.	male	1986	Resettled (82..74)	NHL	1992	Cured
3.	B.O.V.	male	1987	Son of PEChAC (12..46)	NHL	2016	Long-term remission
4	K.M.Y.	female	1994	Daughter of PEChAC	Hodgkin's disease	2015	Cured
5	D.O.V.	male	1993	Son of PEChAC (40..74)	AML	1997	Died in 1998.
6	B.A.Y.	male	1992	Son of PEChAC (59..11)	NHL	1997	Cured
PEChAC – a participant in the elimination of Chornobyl accident consequences, NHL – non-Hodgkin's lymphoma, AML – acute myeloblastic leukemia.							

ваності на ці хвороби (табл. 1). З проаналізованої медичної документації цих пацієнтів простежується лише тенденція щодо початку хвороби в дитячому та молодому віці, а серед нозологій – переважання НГЛ.

Клінічні випадки

Враховуючи сказане, заслуговує на увагу опис історії хвороби дівчинки З.О. (6 років) з Львівської області, яка була скерована в гематологічне відділення Обласної дитячої спеціалізованої лікарні у м. Львові в липні 1992 року. В процесі обстеження їй було встановлено діагноз В-клітинна НГЛ тонкої кишки, II В стадія, хронічна кишкова кровотеча, важка залізодефіцитна анемія, часткова кишкова непрохідність.

Зі слів батьків, симптоми хвороби, а саме: диспепсія, періодичні болі в животі та анемія, з'явилися на початку 1992 р., однак лікування за місцем проживання ефекту не давало. Пацієнтка 28.07.1992 р. звернулась на консультацію до гематолога із скаргами на наростання слабкості, блідість шкіри й слизових, болі в животі після вживання їжі. Родинний анамнез щодо онкологічних і спадкових хвороб не ускладнений. Проведено обстеження, а саме: клінічний аналіз крові від 29.07.92 р. (гемоглобін 58 г/л, еритроцити 3.78 × 10^{12}/л, лейкоцити 7.5 × 10^{9}/л, тромбоцити 411 × 10^{9}/л, ШОЕ 23 мм/год.), комп'ютерна томографія (справа біля пупка тканинний об'ємний утвір з нерівними та нечітко окресленими контурами негомогенної структури, 9.3×4.7 см), мієлограма (в межах норми). Дівчинці було проведено операцію – резекцію кишки та сальника (6.08.1992 р). Гістологічно – дифузна лімфома, цитологічно – L3 з ураженням лімфатичних вузлів брижі. Імуногістохімічних і молекулярно-генетичних досліджень, як і виявлення персистенції вірусу Епстайна-Барр, через обмежені діагностичні ресурси не проводилося. Після операції пацієнтка отримала повний курс цитостатичного лікування з опроміненням ділянки живота (18 Гр). Тоді підстав пов'язувати розвиток її пухлини з аварією на ЧАЕС, як і в багатьох інших дітей, ніби й не було. Але в цей сам час, а саме в серпні-вересні 1992 р., в цій лікарні ще в двох дітей, які були визнані потерпілими внаслідок аварії на ЧАЕС, було діагностовано НГЛ кишок (табл.), а саме:

1. Пацієнт П.Р., 6 років. Діагноз: НГЛ кишок, IV стадія, нейролейкемія, III група ризику. Переселений з Київської області в 1991 р. Діагноз встановлено під час операції лапаротомії з приводу гострого перитоніту, викликаного розривом пухлини (14.09.1992 р), з розвитком кишкової непрохідності та бластоматозу вісцеральної й парієтальної очеревини.
2. Пацієнт Ш.А., 4 роки. Діагноз: НГЛ кишок, II А стадія, I група ризику. Син УЛНА на ЧАЕС. Діагноз було запідозрено на підставі профілактичного ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини та фактично встановлено на доклінічні стадії на підставі лапароскопічної біопсії (21.08.1992 р).

Всі троє пацієнтів отримали лікування за програмою COPR-91 (в модифікації Центру дитячої онкології АМН, м. Москва) та були вилікувані [20, 21].

Втім, у пацієнтки З.О. в 2009 році під час УЗД щитоподібної залози було виявлено два вузли 12 мм і 4 мм, розташовані в різних частках, та діагностовано папілярно-фолікулярну карциному щитоподібної залози (T1N0M0). Хворій було проведено тиреоїдектомію (14.06.2009 р.), радіойодтерапію, і вона була вилікувана.

В 2012 р. пацієнтка З.О. вийшла заміж і в 2013 році народила хлопчика з природженими вадами: коарктація аорти та бронхо- й трахеомаляція. В тримісячному віці дитині було успішно проведено операцію на серці.

Слід зауважити, що вищезгаданий пацієнт П.Р. одружився в 2009 році. Перша вагітність його дружини закінчилася викиднем, а в 2011 році в нього народилася донька з природженою вадою – атрезія 12-палої кишки. В перші дні після народження дитину було успішно прооперовано.

На даний час стан всіх вищезгаданих пацієнтів та їх дітей задовільний.

Обговорення

Аналізуючи перебіг хвороби пацієнтів З.О. та П.Р., складається враження, що пухлини в них ніби виникли одночасно й росли «синхронно». Лише в пацієнтки З.О діагноз було встановлено на етапі виражених клінічних

childhood and young age to be revealed, and among the nosologies there is a prevalence of NHL.

Clinical cases

Against this background, the description of the medical history of the girl Z.O. (6 years old) from Lviv region, who was sent to the Hematology Department of the Regional Children's Specialized Hospital in Lviv on July 1992, merits attention. During the examination, she was diagnosed with B-cell NHL of the small intestine, II B stage, chronic intestinal bleeding, severe iron deficiency anemia, and partial intestinal obstruction.

According to her parents, the symptoms of the disease, namely, dyspepsia, recurrent abdominal pain and anemia, appeared in early 1992, but treatment at the place of residence did not give effect. On July 28, 1992, the patient was consulted by a hematologist due to complaints of weakness, paleness of the skin and mucous membranes, and abdominal pain after eating. There was no family history of cancer and hereditary diseases. The examination was done, namely: blood cell count (July 29, 1992, hemoglobin 58 g/L, RBC 3.78 × 10^{12}/L, WBC 7.5 × 10^{9}/L, platelets 411 × 10^{9}/L, ESR 23 mm/h), computed tomography (right at the navel there is a tissue mass with irregular and ill-defined contours, and a non-homogeneous structure, 9.3 × 4.7 cm), and bone marrow cytology (within normal ranges). The girl underwent surgery – resection of the intestine and omentum (August 6, 1992). Histologically – diffuse lymphoma, cytologically – L3 with involvement of the mesenteric lymph nodes. Immunohistochemical and molecular genetic studies, as well as the detection of the persistence of the Epstein-Barr virus, were not performed due to limited diagnostic resources. After surgery, the patient received a complete course of cytostatic treatment with radiotherapy of the abdomen (18 Gy). At that time, it was as if there were no reasons to associate the development of her tumor with the Chornobyl accident, as in many other children. But at the same time, namely in August-September 1992, in this hospital diagnosis of NHL of the intestine was established in two other children, who were recognized as victims of the Chornobyl accident (Table), namely:

1. The patient P.R., 6 years old. Diagnosis: intestinal NHL, stage IV, neuroleukemia, risk group III. Resettled from the Kiev region in 1991. The diagnosis was established during laparotomy for acute peritonitis caused by tumor rupture (September 14, 1992), with development of intestinal obstruction and blastomatosis of the visceral and parietal peritoneum.
2. The patient S.A., 4 years old. Diagnosis: intestinal NHL, stage II A, risk group I. The son of the participant in the elimination of Chornobyl accident consequences. The diagnosis was suspected on the basis of a preventive abdominal ultrasound examination and was actually established at the preclinical stage on the basis of a laparoscopic biopsy (August 21, 1992).

All three patients received treatment under the COPR-91 program (in a modification of the Children's Oncology Center, Academy of Medical Sciences, Moscow) and were cured [20, 21].

However, in the patient Z.O. in 2009, during thyroid ultrasound, two nodes 12 mm and 4 mm, located in the two lobes, were detected and papillary-follicular thyroid carcinoma (T1N0M0) was diagnosed. The patient underwent thyroidectomy (Jan 14, 2009), radioiodine therapy, and she was cured.

In 2012, the patient Z.O. married and in 2013 gave birth to a boy with congenital defects: coarctation of the aorta, broncho- and tracheomalacia. At the age of three months the baby successfully underwent heart surgery.

It should be noted that the above mentioned patient P.R. married in 2009. The first pregnancy of his wife ended in spontaneous abortion, and in 2011 he had a daughter with a congenital defect – atresia of the duodenum. In the first days after birth the baby underwent successful surgery.

At present, the condition of all the above patients and their children is satisfactory.

Discussion

Analyzing the course of a disease of patients Z.O. and P.R., it seems that their tumors developed ostensibly at the same time and grew

ознак хвороби (початок серпня 1992 р.), а в пацієнта П.Р. – у вересні 1992 р. під час невідкладної операції лапаротомії на фоні клініки гострого перитоніту, спричиненого розривом пухлини.

Абдомінальна форма В-клітинної НГЛ (лімфома Беркітта та беркіттоподібна лімфома) найчастіше зустрічається в дітей віком від 3 до 7 років, є дуже високого ступеня злоякісності, характеризуються швидким прогресуванням та проблематичною ранньою діагностикою. Хоча причина більшості випадків В-клітинних НГЛ кишок в дитячому віці невідома, однак встановлено, що ризик їх розвитку, як і ендемічної лімфоми Беркітта, пов›язаний з персистенцією в організмі вірусу Епстайна-Барр, який, може тривалий час персистувати, вбудовуючись в геном лімфоцитів, а під впливом дії на організм інших канцерогенних або імуносупресивних чинників, таких як йонізуюча радіація, хімічні канцерогени, чи у випадках генних спадкових хвороб цей герпевірус може активуватися та ініціювати мутагенну дію.

Попри мутагенні ефекти малі дози радіації та інкорпоровані радіонукліди здатні викликати розлади в інших, передусім регуляторних, системах організму, про що свідчить значне зростання хронічних хвороб у населення забруднених територій, переселених осіб, УЛНА та їх дітей народжених після ліквідації аварії на ЧАЕС [12, 22]. Зокрема, це призводить до порушень в імунній системі з розвитком імунодефіциту, що сприяє активації латентної вірусної інфекції, зниженню протипухлинного імунітету та ініціації онкогенезу [23, 24]. При цьому складно встановити, яка патогенетична ланка переважає в кожному окремому випадку. Найімовірніше канцерогені ефекти малих доз радіації є наслідком ізоадитивної дії кількох канцерогенних чинників і стосуються передусім осіб, у яких є спадкова геномна нестабільність, підвищена індивідуальна радіочутливість, інфікованість вірусами високого онкогенного ризику, та дітей. Зокрема показано, що вірус Епстайна-Барр виявляється не тільки в злоякісних клітинах хворих на НГЛ та лімфому Годжкіна з Чорнобильського регіону, але й у лімфоцитах їх периферичної крові [25].

Вважається, що радіаційно-індуковані мієло- та лімфоїдні неоплазії характеризуються відносно коротким латентним періодом (2-10 років), агресивністю та частою супутньою тиреоїдною патологією [7, 8, 16].

До групи підвищеного ризику розвитку злоякісних пухлин, зокрема НГЛ, лейкемій і карциноми щитоподібної залози, відносяться особи, які пережили атомне бомбардування та аварії ядерних реакторів на атомних електростанціях, а також ті, хто отримував променеву терапію з приводу інших пухлин, особливо в поєднанні з хіміотерапією [7].

Отже, аналізуючи життя пацієнтки З.О., найбільш правдивою причиною її хвороб є забруднення радіонуклідами, спричинене аварією на ЧАЕС. Про це свідчать: 1) дата народження пацієнтки 11.02.1986 р. – за 2.5 місяці до аварії; 2) час діагностики хвороби – біля 5 років після аварії; 3) місце народження та проживання пацієнтки – територія, ендемічна за зобом внаслідок нестачі йоду (Прикарпаття), а профілактики йододефіциту в пацієнтки не проводилось. Частота хромосомних аберацій у дітей, що зазнали комбінованого опромінення ^{131}I і ^{137}Cs в ендемічних зонах за йодом є високою [26]; 4) вигодовування пацієнтки домашнім коров'ячим молоком; 5) співставлення з іншими подібними випадками.

Діагностика раку щитоподібної залози в молодому віці 23 років, його макро- та мікроскопічна будова (папілярно-фолікулярна) та тривалість латентного періоду пухлини дають підстави вважати, що його причиною, як і щодо НГЛ, також є радіація, спричинена аварією на ЧАЕС, а не лікування НГЛ, оскільки пацієнтка отримувала променеву терапію лише на ділянку живота без опромінення голови та шиї [7].

Оцінюючи причину природжених вад у дитини, яку народила пацієнтка, важко дати однозначну відповідь, однак найімовірніше вони пов›язані з впливом радіації, бо опромінення через ініціювання мутацій може мати як канцерогенні, так і генетичні наслідки. Тому вроджені вади в її дитини могли бути спровоковані дією інкорпорованих радіонуклідів через потрапляння продуктів, забруднених

«synchronously». Only the diagnosis of the patient Z.O. was established at the stage of advanced clinical signs of the disease (beginning of August 1992), and the diagnosis of the patient P.R. was established in September 1992 during emergent laparotomy due to manifestations of acute peritonitis caused by a tumor rupture.

The abdominal form of B-cell NHL (Burkitt's lymphoma and Burkitt-like lymphoma) is most common in children aged 3 to 7 years, and it is a high-grade malignancy, characterized by rapid progression and problematic early diagnosis. Although the cause of most cases of intestinal B-cell NHL in childhood is unknown, however, the risk of their development, as well as Burkitt's endemic lymphoma development, has been found to be associated with persistence in the body of the Epstein-Barr virus, which may persist for a long time by being incorporated into the lymphocyte genome, and under the influence of other carcinogenic or immunosuppressive factors, such as ionizing radiation, chemicals, or in the case of inherited diseases, this herpes virus can be activated and initiate mutagenic action.

Despite the mutagenic effects, low doses of radiation and incorporated radionuclides are capable of causing disorders in other body systems, primarily regulatory ones, as evidenced by the significant increase in chronic diseases in the population of contaminated territories, displaced persons, participants in the elimination of Chornobyl accident consequences and their children born after the disaster [12, 22]. In particular, it leads to disorders in the immune system with the development of immunodeficiency, which promotes the activation of latent viral infection, the reduction of antitumor immunity and the initiation of oncogenesis [23, 24]. It is difficult to ascertain which pathogenic link prevails in each case. The most likely carcinogenic effects of low doses of radiation are due to the isoadditive effect of several carcinogenic factors and primarily concern individuals who have hereditary genomic instability, increased individual radiosensitivity, virus infection with high oncogenic risk, and children. In particular, it has been shown that Epstein-Barr virus is detected not only in malignant cells of patients from the Chornobyl region with NHL and Hodgkin's disease, but also in the lymphocytes of their peripheral blood [25].

It is believed that radiation-induced myeloid and lymphoid neoplasms are characterized by a relatively short latent period (2-10 years), aggressiveness and frequent concomitant thyroid diseases [7, 8, 16].

People who have experienced nuclear bombardments and nuclear reactor failures, and those who have received radiation therapy for other tumors, especially in combination with chemotherapy, belong to the high risk group of developing malignant tumors, including NHL, leukemias, and thyroid carcinoma, are those [7].

Therefore, analyzing life of the patient Z.O., the most true cause of her diseases is radionuclide contamination caused by the Chornobyl accident. This is evidenced by: 1) date of birth of the patient 11.02.1986 – 2.5 months before the accident; 2) time of disease diagnosis – about 5 years after the accident; 3) patient's place of birth and residence – the endemic goiter territory due to iodine deficiency (Carpathian region), but prevention of iodine deficiency in the patient was not performed. The frequency of chromosomal aberrations in children undergoing combined irradiation with ^{131}I i ^{137}Cs in endemic iodine deficiency areas is high [26]; 4) feeding the patient with homemade cow's milk; 5) comparison with other similar cases.

Diagnosis of thyroid cancer at the young age of 23 years, its macro- and microscopic structure (papillary-follicular) and the duration of the latent period of the tumor give reason to believe that its cause, as for NHL, is also radiation caused by the Chornobyl accident, and not treatment of NHL, because the patient received radiation therapy only on the abdomen without irradiation of the head and neck [7].

While evaluating the cause of congenital defects in a child born by this patient, it is difficult to give an unambiguous answer, but they are most likely related to the effects of radiation, because radiation through mutation initiation can have both carcinogenic and genetic consequences. Therefore, congenital defects

радіоізотопами стронцію, цезію та йоду, як і променевою та хіміотерапією в процесі лікування НГЛ, а також радіойодтерапією раку щитоподібної залози чи поєднанням вищезгаданих чинників. Слід відзначити, що за даними S.M. Chow et al. [27], A.M. Sawka et al. [28], в дітей жінок, які в минулому лікувалися радіоактивним йодом з приводу раку щитоподібної залози, природжені вади, звичайно, не розвиваються. Що ж стосується природженої вади в дитини пацієнта П.Р., то її безпосередньою чи посередньою причиною, на нашу думку, є аварія на ЧАЕС.

Проведений аналіз свідчить, що вивчення віддалених гематоонкологічних наслідків аварії на ЧАЕС залишається вельми проблематичним, передусім через брак комплексного методологічного підходу до формування груп підвищеного ризику гематологічних неоплазій. Крім цього, в багатьох випадках важко встановити залежності між величиною дози опромінення та розвитком пухлин. Тому формування груп пацієнтів з неоплазіями як потерпілих внаслідок аварії на ЧАЕС повинно проводитися з врахуванням не лише одного (УЛНА на ЧАЕС, їх діти та переселенці), а кількох чинників, таких як спадковість, вік, тривалість ймовірного латентного періоду та наявність інших хвороб, які можуть бути спричинені дією радіації. Зокрема, мають значення: 1) дата народження пацієнта (передусім, народжені впродовж року перед та двох років після аварії); 2) місце проживання з оцінкою можливого забруднення радіонуклідами, його динаміки та ендемічних територій, а не лише даних радіоаційного фону; 3) дані молекулярно-генетичних досліджень у випадках розвитку пухлин та після видужання для виявлення мутацій, зокрема в апоптоз-пов'язаних генах [29]; 4) інфікування онкогенними вірусами; 5) співставлення з іншими випадками діагностованих пухлин, асоційованих з аварією на ЧАЕС за вищезгаданими критеріями.

Вивчаючи гематоонкологічні наслідки аварії на ЧАЕС, слід проводити довгострокове спостереження «випадок-контроль» за пацієнтами з груп ризику та тими, хто перехворів [15, 18]. Лише на підставі співставлення подібних випадків з епідеміологічними даними можна буде зробити вірогідні висновки стосовно зв'язків між розвитком пухлин та радіоактивним забрудненням, спричиненним аварією на ЧАЕС. Отримані результати дозволяють зробити висновки, що випадки неоплазій, які можуть бути асоційовані з аварією на ЧАЕС, потребують всебічного аналізу, довготривалого спостереження над пацієнтами та висвітлення в науковій літературі з метою опрацювання комплексу заходів, скерованих на оптимальне їх лікування та реабілітацію не тільки до часу видужання чи повноліття, а й до кінця життя.

Прикінцеві зауваження. Складності проведення дослідження пов'язані з браком єдиного реєстру хворих на гематологічні неоплазії та, відповідно, даних довготривалого спостереження над цією категорією пацієнтів, а доступ до наявних джерел інормації є обмеженим і проблематичним.

Література / References

1. Gluzman DF, Simonet M-L, Moutet A, Pinchouk LB. Leykozy, indutsirovannyye ioniziruyushchimi izlucheniyami. [Ionizing radiation induced leukemias]. Exp Oncol. 1994;16:83-95. (In Russian).
2. International Programme on the Health Effects of the Chernobyl Accident & World Health Organization. (□1996)□. Health consequences of the Chernobyl accident : results of the IPHECA pilot projects and related national programmes : scientific report. World Health Organization. Available from: https://apps.who.int/iris/handle/10665/42261
3. Gapanovich LP, Shuvayeva GG, Vinokurova NM, Melchakova, Krivenko SI, Shapovalyuk NK, Yunussova DA. Oncohematological sickness rates of the Belarus population in the period before (1979-1985) and after the Chernobyl accident (1986-1999). 17 years after the Chernobyl' accident: problems and decisions. Proceedings of the International scientific and practical conference. Minsk 2003:180 (17-23). Available from: https://inis.iaea.org/search/search.aspx?orig_q=RN:34073714
4. Demidchik JE, Gedrevich ZE, Shepetko MN. Application of scientific developments into clinical practice. 17 years after the Chernobyl' accident: problems and decisions. Proceedings of the International

in her baby could be triggered by the action of incorporated radionuclides through the ingress of products contaminated with radioisotopes of strontium, cesium and iodine, as well as by radiation and chemotherapy in the treatment of NHL and radioiodine treatment of thyroid cancer or by a combination of the above factors. It should be noted that according to S.M. Chow et al. [27], A.M. Sawka et al. [28] in children of women who have been treated with radioactive iodine in the past for thyroid cancer, congenital defects usually do not develop. As for the birth defect in a child of the patient P.R., its direct or indirect cause, in our opinion, is a Chornobyl accident.

The analysis shows that the investigation of the remote oncohematological consequences of the Chornobyl accident remains highly problematic, primarily due to the lack of a comprehensive methodological approach to the formation of groups at increased risk of hematological neoplasms. In addition, in many cases it is difficult to determine the relationship between the radiation dose rate and the development of tumors. Therefore, the formation of groups of patients with neoplasms as victims of the Chornobyl disaster should be carried out with consideration of not only one factor (participants in the elimination of Chornobyl accident consequences, their children and displaced persons), but several factors, such as heredity, age, duration of the probable latent period and the presence of other diseases, which may be caused by radiation. In particular, the following matters: 1) date of birth of the patient (above all, born during the year before and two years after the accident); 2) a place of residence with estimation of the potential contamination by radionuclides, its dynamics and endemic areas, not just the data about background radiation; 3) data from molecular genetic studies in the cases of development of tumors and after recovery to detect mutations, particularly in apoptosis-related genes [29]; 4) infection with oncogenic viruses; 5) comparison with other cases of diagnosed tumors associated with the Chornobyl accident by the above criteria.

Studying the oncohematologic consequences of the Chornobyl accident, long-term case-control monitoring of patients at risk and those who recovered should be made [15, 18]. Only by comparing similar cases with epidemiological data it will be possible to draw plausible conclusions regarding the links between tumor development and radioactive contamination caused by the Chornobyl accident. The obtained results suggest that the cases of neoplasms that may be associated with the Chornobyl disaster require comprehensive analysis, long-term follow-up of patients and reporting in scientific publications in order to work out a set of measures aimed at their optimal treatment and rehabilitation not only before achieving recovery or adulthood, but also to the end of life.

Study limitations. The difficulties in conducting this study are due to the lack of a unified register of patients with hematologic neoplasms and, accordingly, to the lack of long-term follow-up data for this category of patients, and access to available sources of information is limited and problematic.

scientific and practical conference. Minsk 2003:180 (23-24). Available from: https://inis.iaea.org/search/search.aspx?orig_q=RN:34073715

5. Titov LP, Gurmanchuk IE, Kiriltchik EYu, Charnashey DA, Capron M, Muller V, Schroeder H. Molecular-genetic damages of children immune system under influence of Chernobyl accident factors. 17 years after the Chernobyl' accident: problems and decisions. Proceedings of the International scientific and practical conference. Minsk 2003:180 (74-76). Available from: https://inis.iaea.org/search/search.aspx?orig_q=RN:34073733
6. Zelenkevich IB, Orekhovskiy VM, Ostapenko VA. Meditsinskiye posledstviya Chernobyl'skoy katastrofy [Medical consequences of the Chernobyl disaster]. Belarus' i Chernobyl' 15 trudnykh let. Materialy Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Meditsinskiye posledstviya Chernobyl'skoy katastrofy. 15 let spustya» (4-6 aprelya 2001 g., g.Gomel'). Tom 1. Minsk:3-7. (In Russian). Available from: https://dfedbees.livejournal.com/15665.html
7. Demina E.A. Radiogennyy rak: epidemiologiya i pervichnaya profilaktika. [Radiogenic cancer: epidemiology and primary prevention]. Kiev: Nauk. dumka, 2016:195 p. (In Russian). Available from: http://iepor.org.ua/monographs/radiogenic-cancer-epidemiology-and-primary-prevention.html

8. Fuzik MM, Prysyazhnyuk AYe, Bazyka DA, Romanenko AYu, Fedorenko ZP, Gudzenko NA, Gulak LO. Zakhvoryuvanist′ na rak shchytopodibnoyi zalozy naselennya Ukrayiny pislya avariyi na CHAES. [Thyroid cancer incidence in the population of Ukraine after the Chornobyl accident]. Environment & Helth. 2014;2:62-69. (In Ukrainian). Available from: http://www.dovkil-zdorov.kiev.ua/publ/dovkil.nsf/all/cnum?opendocument&stype=0F7FBD2A1A17F3B8C2257D8B0036114F
9. Gluzman DF. Approaches for studying radiation□induced leukemia. Stem Cells. 1997; 15 Suppl 2:243□249. Available from: https://stemcellsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/stem.5530150732 DOI: 10.1002/stem.5530150732
10. Ivanov Ye, Aleynikova O, Parkin D, Tolochko G, Shuvaeva L, Ivanov V, Yaroshevich R. Leykemiya u detey Belarusi za 8 let posle Chernobyl′skoy avarii. [Leukemia in children of Belarus for 8 years after the Chernobyl accident]. Gematologiya i transfuziologiya. 1995;2:31-32. (In Russian).
11. Gluzman DF, Abramenko IV, Sklyarenko LM, Nadgornaya VA, Zavelevich MP, Bilous NI, Poludnenko LY. Acute leukemias in children from the city of Kiev and Kiev region after the Chernobyl NPP catastrophe. Pediatr Hematol Oncol. 1999;16(4):355-360. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/088800199277191 DOI: 10.1080/088800199277191
12. Trydtsyat′ rokiv Chornobyl′s′koyi katastrofy: radiolohichni ta medychni naslidky : Natsional′na dopovid′ Ukrayiny. [Thirty years of the Chornobyl disaster: radiological and medical implications : National Report of Ukraine]. - Kyiv, 2016. - 177 p.]. Kyiv, 2016:177 p. (In Ukrainian). Available from: http://dazv.gov.ua/novini-ta-media/periodichni-vidannya-dazv/natsionalna-dopovid-tridtsyat-rokiv-chornobilskoji-katastrofi-radiologichni-ta-medichni-naslidki.html
13. Bebeshko VH, Bruslova KM, Kuznyetsova OYe, Tsvyetkova NM, Honchar LO, Yatsemyrs′kyy SM, Samson YuM, Pushkar′ova TI. Rol′ radiatsiynykh ta neradiatsiynykh faktoriv u rozvytku ta perebihu hostroyi leykemiyi u ditey. [The role of radiation and non-radiation factors in the development and course of acute leukemia in children]. Likars′ka sprava = Vrachebnoye delo. 2012;8:29-36. (In Ukrainian). Available from: http://www.medlib.dp.gov.ua/jirbis2/ua/medical-periodes/fond-publications-list/208-likarska-sprava-vrachebnoe-delo.html
14. Guslitser LN, Zavelevich MP, Koval SV, Sklyarenko LM, Gluzman DF, Philchenkov AA. Deskriptivnaya epidemiologiya onkogematologicheskikh posledstviy avarii na CHAES dlya detskogo naseleniya Ukrainy, respubliki Belarus' I Rossiyskoy Federatsii [Descriptive epidemiology of oncohematological consequences of Chernobyl accident for children population of Ukraine, Republic of Belarus and Russian Federation]. Onkologiya 2018;20(3):165-176. (In Russian). Available from: https://www.researchgate.net/publication/328655225_Descriptive_epidemiology_of_oncohematological_consequences_of_Chernobyl_accident_for_children_population_of_Ukraine_Republic_of_Belarus_and_Russian_Federation
15. Medychni naslidky avariyi na Chornobyl′s′kiy atomniy elektrostantsiyi / Akad. med. nauk Ukrayiny, Nauk. tsentr radiats. medytsyny. [Medical consequences of the accident at the Chernobyl nuclear power plant. Acad. Med. Sciences of Ukraine, Scientific Center of Radiation Medicine]. Ed. Vozianov OF, Bebeshko VH, Bazyka DA. Kyyiv : DIA, 2007:800 p. (In Ukrainian).
16. UNSCEAR 2000 report Vol. II. Sources and effects of ionizing rediation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly, with scientific annexes. Volume II: EFFECTS. Available from: https://www.unscear.org/unscear/en/publications/2000_2.html.
17. Sushko VO, Tatarenko OM, Berestyana ZhM. Aktual′ni pytannya udoskonalennya systemy ekspertyzy po vstanovlennyu prychynnoho zv□yazku khvorob z diyeyu ionizuyuchoho vyprominennya ta inshykh shkidlyvykh chynnykiv vnaslidok avariyi na Chornobyl′s′kiy AES u viddalenomu pislyaavariynomu periodi. [Actual issues of improving the expertise system for establishing causality of illnesses with the effect of ionizing radiation and other harmful factors as a result of the Chernobyl accident in the remote post-accident period]. Problemy radiatsiynoyi medytsyny ta radiobiolohiyi : zbirnyk naukovykh prats′. 2012;17:297-307. (In Ukrainian). Available from: http://radiationproblems.org.ua/arhiv.html#17
18. WHO report on Health effects of the Chernobyl accident and special health care programmes (2006). Report of the UN Chernobyl Forum Expert Group 'Health'. Bennett B, Repacholi M, Carr Z. https://inis.iaea.org/search/search.aspx?orig_q=RN:43050685
19. Balitskaya OV, Klimnyuk GI, Shayda YeV, Glukhovskaya IYu, Kobys' VL. Rezul'taty lecheniya B-kletochnykh nekhodzhkinskikh limfom u detey po protokolu BFM v modifikatsii BFM-92. [The results of treatment of B-cell non-Hodgkin lymphomas in children according to the BFM protocol in the modification of BFM-92] : Suchasni aspekty diahnostyky ta likuvannya limfom. Mat.nauk.-prakt. konf. (m. Chernihiv, 23-24 veresnya 1999 r.) Kyyiv, 1999:9-12. (In Russian).
20. Dzis E. Cases of lymphoma in children associated with the Chernobyl accident. Abstracts of the 18th UICC International Cancer Congress. 30 Jan-5 July 2002. Oslo, Norway. Int J Cancer Suppl. 2002;13:410. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12108431

21. Dzis' Ye.I. Rezul'taty lecheniya B-kletochnoy limfomy (B-KL) kishechnika u detey po protokolu COPR-91. [The results of treatment of B-cell lymphoma (B-CL) of the intestines in children according to the COPR-91 protocol]. Problemy gematologii i perelivaniya krovi. 2002;1:22. (In Russian).
22. Dvadtsat' pyat' let Chernobyl'skoy katastrofy. Bezopasnost' budushchego. Natsional'nyy doklad Ukrainy. [Twenty-five years of the Chernobyl disaster. Future security. National Report of Ukraine]. Kyiv: KIM; 2011:368. (In Russian).
23. Frolov VM, Peresadin MA, Khripko SV, Kuzyuberdin TM. Stan khromosomnoho aparata ta imunnoyi systemy u ditey, bat'ky yakykh buly likvidatoramy avariyi na CHAES [The state of the chromosomal system and the immune system in children whose parents were liquidators of the Chernobyl accident]. Pediatriya, akusherstvo i hinekolohiya. 1994;6:23–25. (In Ukrainian).
24. Weinberg HSh, Korol A, Nevo E, Shapiro S, Rennert G. Povysheniye chastoty mutatsiy u detey likvidatorov Chernobyl'skoy katastrofy [Increased mutation rate in offspring of the Chernobyl accident liquidators]. Mezhdunarodnyy zhurnal radiatsionnoy meditsiny. 1999;2(2):67–70. (In Russian). Available from: http://www.physiciansofchernobyl.org.ua/magazine/rus/issue_2_99.html
25. Butenko AK, Smirnova IA, Kashinskaya YEG. Opredeleniye genoma virusa Epshteyna-Barr v kletkakh limfaticheskikh uzlov i krovi bol'nykh zlokachestvennymi limfomami iz Chernobyl'skogo regiona. [Determination of the Epstein-Barr virus genome in the cells of the lymph nodes and blood of patients with malignant lymphomas from the Chernobyl region]. Eksperimental'naya onkologiya. 1994;16:164-168. (In Russian).
26. Tkachenko MM, Liubarets TF. Henetychni naslidky viddalenykh stokhastychnykh efektiv. [Genetic aspects of indeterministic effects of ionizing radiation]. Fiziolohichnyy zhurnal. 2012;58(5):78-85. (In Ukrainian). Available from: https://fz.kiev.ua/index.php?abs=975
27. Chow SM, Yau S, Lee SH, Leung WM, Law SC. Pregnancy outcome after diagnosis of differentiated thyroid carcinoma: no deleterious effect after radioactive iodine treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;59(4):992-1000. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2003.12.023
28. Sawka AM, Lakra DC, Lea J, Alshehri B, Tsang RW, Brierley JD, Straus S, Thabane L, Gafni A, Ezzat S, George SR, Goldstein DP. A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors. Clin Endocrinol (Oxf). 2008;69(3):479-490. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03222.x
29. Savli H, Gluzman DF, Sunnetci D, Zavelevich MP, Sklyarenko LM, Nadgornaya VA, Koval SV.Quantitative real time PCR analysis of apoptosis-related gene expression in leukemias in Ukrainian patients. Exp Oncol. 2011;33(2):104-106. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Quantitative+real+time+PCR+analysis+of+apoptosis-related+gene+expression+in+leukemias+in+Ukrainian+patients

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2019.02.10

Для листування:
м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010
Е-пошта: yevhendzis@gmail.com

Стаття надійшла: 7.11.2019
Прийнята до друку: 17.12.2019
Опублікована онлайн: 26.01.2020

© Анастасія Фуртак, Хайді Дж. Хан, Дарій Бідюк, 2019

ORCID IDs
Dariy Bidyuk:
https://orcid.org/0000-0003-0476-6516
Anastasiia Furtak
http://orcid.org/0000-0001-6728-4798
Heidi Haun
https://orcid.org/0000-0001-9503-6644

Конфлікт інтересів: Автори декларують, що немає конфлікту інтересів.

Особистий внесок авторів:
Ідея: *А. Фуртак.*
Дослідження: *А. Фуртак, Х. Дж. Хан.*
Написання статті: *А. Фуртак, Х. Дж. Хан, Д. Бідюк*
Редагування та затвердження остаточного варіанта статті: *Д. Бідюк.*

Фінансування. Виконано згідно науково-дослідницької теми (2015-2020 рр.) кафедри загальної хірургії ЛНМУ "Розробити діагностичну та сучасну хірургічну тактику лікування хворих на гострий панкреатит та гнійно-некротичні ураження м'яких тканин різної топографо-анатомічної локалізації на підставі оцінки етіологічних, морфоло-бливостей даних видів патології".

УДК: 616.37-002-036.12-079.4(=1:6=013)(6)

Рідкісне пізнє ускладнення гострого панкреатиту серед чорношкірого населення Африки (опис клінічного випадку)

Анастасія Фуртак, Хайді Хан, Дарій Бідюк[1]

Баптистський Медичний Центр, Налерігу, Північний регіон, Гана
[1]Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

Вступ. Гострий панкреатит вважається непоширеним захворюванням серед населення країн Африки – 1% від усіх загальнохірургічних захворювань. Хірурги пов'язують такі показники з відсутністю або обмеженістю методів лабораторної та інструментальної діагностики і відповідних спеціалістів. Більшість випадків гострого панкреатиту та його ускладнень маскується під іншими хибними діагнозами й успішно лікується консервативно при легкому перебігу захворювання. Діагноз гострого панкреатиту середнього та важкого ступеня встановлюється при діагностичній лапаротомії у попередньому діагнозі «гострий живіт».

Мета: аналіз випадку пізнього укладнення гострого панкреатиту – нагноєної постнекротичної псевдокісти підшлункової залози у пацієнта, який перебував на лікуванні у Баптистському Медичному Центрі, Налерігу, Північно-Східна Гана

Матеріали і методи. Подано опис особливостей клінічного перебігу, діагностики й успішного лікування рідкісного для африканського регіону ускладнення гострого панкреатиту – нагноєної постнекротичної псевдокісти підшлункової залози – в Баптистському Медичному Центрі (Налерігу, Північний регіон, Гана).

Результати. Діагноз поставлено на основі клінічної симптоматики, методів апаратної діагностики та телемедичної консультативної допомоги клініки загальної хірургії міста Львова. Діагностична та лікувальна програма описаного випадку зіставлена з сучасними даними літератури.

Висновки. Розставлено акценти на особливості діагностики та лікування захворювання в специфічних умовах африканського регіону.

Ключові слова: гострі хірургічні стани, підшлункова залоза, псевдокіста, диференціальна діагностика, гострий панкреатит, африканський регіон

Rare late complications of acute pancreatitis among coloured population in africa (clinical case description)

Anastasiia Furtak, Heidi Haun, Dariy Bidyuk[1]

Baptist Medical Centre, Nalerigu, North-Esten Region Ghana
[1]Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2019.02.10

For correspondence:
69, Pekarska St., Lviv, 79010
E-пошта: dariy.bidyuk@gmail.com

Received: Now 7, 2019
Accepted: Dec 17, 2019
Published online: Jan 26, 2019

© Anastasiya Furtak, Heidi Haun, Dariy Bidyuk, 2019

ORCID IDs
Dariy Bidyuk:
https://orcid.org/0000-0003-0476-6516
Anastasiia Furtak
http://orcid.org/0000-0001-6728-4798
Heidi Haun
https://orcid.org/0000-0001-9503-6644

Disclosures. No conflicts of interest, financial or otherwise, are declared by the author

Author Contributions:
Conceptualization: *A. Furtak.*
Data curation and formal analysis: *A. Furtak, H. Haun.*
Writing - original draft: *A. Furtak, Х. Дж. Хан, D. Bidyuk*
Writing - review & editing: *D. Bidyuk.*

Funding. This work was performed in accordance with scientific research of Surgery Department in Danylo Halytsky Lviv National Medical University: "To elaborate diagnostic and modern surgical tactics of treatment of the acute pancreatitis and purulent - necrotic damages of the soft tissues of different topographic - anatomic arrangement (localization) on the basis of evaluation of etiologic, morphologic, pathogenetic and clinical peculiarities of these pathologies".

Introduction. Acute pancreatitis is deemed the non-common diesease among the population of African countries – 1% of all general surgical conditions. Surgeons attribute these indicators to no or limited methods of laboratory and instrumental diagnostics and lack of respective professional diagnosticians. Moderate and severe acute pancreatitis is diagnosed by explorative laparotomy with a preliminary diagnosis of the "burst abdomen". These reasons lead to limited literature data in African countries.

Aim. To describe and study peculiarities of the clinical course, diagnosis, and treatment of acute pancreatitis complication, which is rare in the African region – infected post-necrotic pancreatic pseudocyst.

Materials and methods. A clinical case of a late complication of acute pancreatitis – infected post-necrotic pancreatic pseudocyst in a patient treated at the Baptist Medical Centre, Nalerigu, North-Eastern Ghana.

Results. The diagnosis was made based on clinical symptoms, computer diagnostics, and consultative telemedical healthcare at the general surgery clinic in Lviv where authors of this article used to work (A. Furtak), and are still working (D. Bidiuk). A programme for diagnostics and treatment of the described case is compared against the modern literature data.

Conclusions: The article highlights the peculiarities of diagnosing and treating the disease under specific conditions of the African region.

Keywords: acute pancreatitis, infected post-necrotic pancreatic pseudocyst, African region

Гострий панкреатит (ГП) – важке хірургічне захворювання, яке часто супроводжується ускладненнями, інвалідизацією та високою летальністю. У структурі загальної хірургічної патології ГП займає 2-3 місце, а частка його деструктивних форм становить 15-20% серед усіх випадків захворювання. Захворюваність на ГП має стабільну тенденцію до росту в більшості економічно розвинених країн світу, а також – в Україні [14, 15]. Летальність при деструктивних формах ГП становить 20-45%, а у разі важкого перебігу з розвитком гнійно-септичних ускладнень сягає 80-85% [6, 14]. Сучасний стан проблеми пов'язаний зі збільшенням захворюваності та високою летальністю при ГП, змушує хірургів до постійного пошуку оптимальної діагностично-лікувальної тактики [5, 15, 21].

Сучасна діагностична програма та консервативна терапія ГП об'єктивно засвідчила свою ефективність і обмежила показання до оперативного лікування [9, 15]. Сучасні показання до хірургічних інтервенцій формуються переважно в терміни 2-4 тижні від початку захворювання на фоні демаркації та секвестрації некротичних вогнищ у зоні підшлункової залози [5, 7, 15, 9, 13, 16, 21]. Суть тактики ґрунтується на верифікації форми та ускладнень захворювання з оцінкою результативності інтенсивної консервативної терапії. Це стало можливим з появою інструментальних методів діагностики: УЗД, КТ, МРТ, ЕРХПГ, ангіоконтрастування, пункційної діагностики некротичних і рідинних скупчень, шкали оцінки важкості перебігу захворювання [1, 4, 10, 17, 19, 20]. Розширення можливостей сучасного ініціального консервативного лікування ГП слугує на користь загально-прийнятої тактики максимально відстроченого оперативного лікування для безпечної та радикальної санації вогнищ некрозу [7, 13, 20]. Розвиток медикаментного лікування з ситуаційним доповненням пункційними методиками дав змогу відтермінувати хірургічне втручання навіть при встановленому факті панкреонекрозу та його інфікування. Лікувальна програма визначається не стільки патологічним субстратом у заочеревинному просторі, як динамічною об'єктивною констатацією факту погіршення клінічного стану хворого. Тобто, після використання стандартизованих методик діагностики, консервативного лікування та малоінвазивної хірургії упродовж 3-4 тижнів захворювання має бути стверджене видужання пацієнта або погіршення його стану. Погіршення стану є показанням до оперативного втручання [5,14]. Попри результативність сучасної тактики при ГП, виявляються хворі з постнекротичними змінами у пішлунковій залозі, які розвинулися в терміни понад вирішальні 4 тижні від початку захворювання, які діагностуються вже після поліпшення стану хворого та виписки. В подальшому у таких пацієнтів маніфестують «заліковані» ускладнення, які нерідко потребують хірургічної допомоги [7, 8, 18, 22, 23]. Ускладнює діагностично-лікувальну програму вихід пацієнта за межі спеціалізованого центру та відсутність достатньої міждисциплінарної взаємодії [3, 25]. Особливу проблему створюють зміни в епідеміології гострого панкреатиту та його ускладнень, поява його в нетипових світових регіонах, зокрема в Африці, де діагностичний і терапевтичний ресурс для їхнього лікування обмежений. Саме тому, метою роботи став аналіз випадку пізнього укладнення гострого панкреатиту – нагноєної постнекротичної псевдокісти підшлункової залози у пацієнта, який перебував на лікуванні у Баптистському Медичному Центрі, Налерігу, Північно-Східна Гана.

Матеріали та методи

Клінічний випадок пізнього укладнення гострого панкреатиту – нагноєної постнекротичної псевдокісти підшлункової залози у пацієнта, який перебував на лікуванні у Баптистському Медичному Центрі (БМС), Налерігу, Пн.-Сх. Гана. Опис клінічного випадку проведено відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками (2000, з поправками 2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997).

Результати і обговореня

Хворий, А.І., 30р., уродженець Пн. Гани, вперше оглянутий хірургом 3/05/19 у зв'язку із скаргами на гарячку, біль у нижніх відділах грудної клітки з іррадіацією у спину та поступовим поширенням у нижні відділи живота, діарею невеликою кількістю сірих випорожнень без домішок слизу та крові. Вперше подібні скарги відмічав 1 рік тому, до лікаря не звернувся. Виразкову хворобу шлунка та дванад-

Acute pancreatitis (AP) is a severe surgical condition that is often accompanied by complications, disability, and high mortality. AP is among 2-3 top pathologies within the structure of the general surgical pathologies, and the share of its destructive forms constitutes 15 to 20% of all disease occurrences. AP incidence has a sustainable tendency to increase in the majority of economically developed world countries, as well as in Ukraine [14, 15]. The mortality rate in case of destructive forms of AP is 20-45%, while in case of severe disease course with the appearance of purulent-septic complications it reaches 80-85% [6, 14]. The current state of the issue that is associated with increased morbidity and high mortality in case of AP, forces surgeons to continuously search for the best diagnostic and therapeutic tactics [5, 15, 21].

A modern diagnostic program and conservative AP therapy objectively showed their efficiency and limited surgical indications [9,15]. Modern surgical indications are mainly formulated within 2 to 4 weeks from the disease onset against the background of demarcation and sequestration of necrotic foci in the pancreas area [5, 7, 15, 9, 13, 16, 21]. Such tactic is based on verification of the disease form and complications with subsequent assessment of intensive conservative therapy efficiency. This became possible with the advent of instrumental diagnostic methods: ultrasound, CT, MRI, ERCP, contrast CT, puncture diagnostics of necrotic and liquid clusters, the scale of disease morbidity [1, 4, 10, 17, 19, 20]. Expanding the possibilities of modern initial conservative AP treatment is beneficial for generally accepted tactics consisting in a maximum delay of surgical treatment for the purpose of safe and radical sanitation of necrosis foci [7, 13, 20]. The development of medical treatment with a case-based supplementation with puncture methods allowed to delay a surgery even when pancreonecrosis and its infection are an established fact. A treatment program shall be determined not so much by the pathological substrate in the retroperitoneal space, as by a dynamic objective confirmation of the patient's deteriorated clinical condition. That is, after using standardized diagnostics methods, conservative treatment, and minimally invasive surgery for 3-4 weeks, a steady patient's recovery or his/her deteriorated condition must be confirmed. The latter is an indication for surgical intervention [5, 14]. Despite the effectiveness of modern AP treatment tactics, there are patients with post-necrotic changes in the pancreas, which had developed beyond the decisive 4 weeks from the disease onset and were diagnosed already after patient's condition improvement and discharge. In the future, these patients suffer from "healed" complications, which often require surgical intervention [7, 8, 18, 22, 23]. It is even more complicated to fulfil the diagnostic and treatment programme when the patient leaves a specialized centre or there is insufficient interdisciplinary interaction [3, 25]. Changes in the epidemiology of acute pancreatitis and its complications, as well as its appearance in atypical world regions, particularly in Africa, where diagnostic and therapeutic resources for their treatment are limited, pose a problem. Therefore, the aim of this article was to analyse a clinical case of the late acute pancreatitis complication – infected post-necrotic pancreatic pseudocyst in a patient treated at the Baptist Medical Centre, Nalerigu, North-Eastern Ghana.

Materials and methods

A clinical case of the late acute pancreatitis complication – infected post-necrotic pancreatic pseudocyst in a patient treated at the Baptist Medical Centre, Nalerigu, North-Eastern Ghana. This clinical case was described in accordance with basic bioethical norms of the Declaration of Helsinki made by the World Medical Association concerning ethical principles on scientific and medical research, revised (2000, as amended in 2008), and the Universal Declaration on Bioethics and Human Rights (1997).

Results and discussion

The patient, A. I., 30 years old, a native of North Ghana. He was first examined by a surgeon on May 3, 2019, due to his complaints of fever, pain in the lower chest with irradiation in the back and its gradual spreading to the lower abdomen, diarrhoea with a small amount of grey stool without mucus or blood. These complaints had been first noted a 1 year before, yet he did not go to the doctor. He denies gastric and duodenal ulcers. On April 27, 2019, he came to the polyclinic of the medical

цятипалої кишки заперечує. 27/04/19 вперше звернувся у поліклініку медичного центру, звідки відправили на амбулаторне лікування. У зв'язку з погіршенням стану 01/05/19 звернувся повторно, госпіталізований із діагнозом «черевний тиф» на лікування терапевтом.

Загальний огляд. У свідомості, адекватний, температура – 39.9 С, пульс – 120, артеріальний тиск – 130/90 мм.рт.ст., сатурація О2-97%. Дихання у легенях везикулярне. Живіт слабо здутий, напружений, болісний, із помірним захисним напруженням м'язів передньої черевної стінки. Перистальтика виражено ослаблена. Грижі передньої черевної стінки немає.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини виконав лікар-хірург на портативному ультразвуковому апараті. Виявлено дещо набряклі стінки тонкого кишківника, просвіт не дилятований, перистальтика присутня. Вільна однорідна рідина в малому тазу.

Рентгенографічне обстеження органів черевної порожнини (трактоване лікарем-хірургом) : вільний газ під куполами діафрагми не візуалізується.

Попередній діагноз: Черевний тиф із перфорацією? Гастроентерит? Гострий панкреатит?

Лікування: масивна інфузійна терапія, антибіотикотерапія, наркотичні анальгетики, інгібітори протонної помпи, серотонінові агоністи, назогастральний зонд.

На першу добу констатовано поліпшення загального стану: температура – 37.7 С, пульс – 105, відсутність абдомінального болю у стані спокою, випорожнення 4 рази, живіт не здутий, напружений і болючий в епігастрії та лівій підреберній ділянці. По назогастральному зонда – невелика кількість шлункового вмісту зеленого кольору. Діурез – 1л/12год (83мл/год).

Діагноз звужено до гострого панкреатиту та продовжено лікування.

Впродовж наступних чотирьох днів скарги та загальний стан без позитивної динаміки, визначались епізоди підвищення температури тіла до 39 С. Повторне ультразвукове обстеження органів черевної порожнини: неоднорідне двокамерне рідинне скупчення медіально від воріт селезінки, яке тісно прилягає до неї (рис. 1), розмірами 2.25Х4.45см та 3.78Х3.14см (рис. 2).

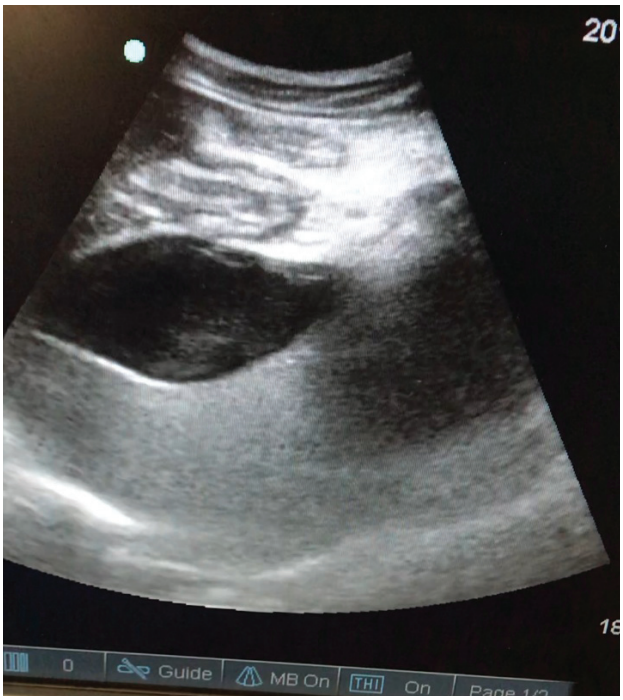


Рис. 1. Ультразвукове обстеження органів черевної порожнини

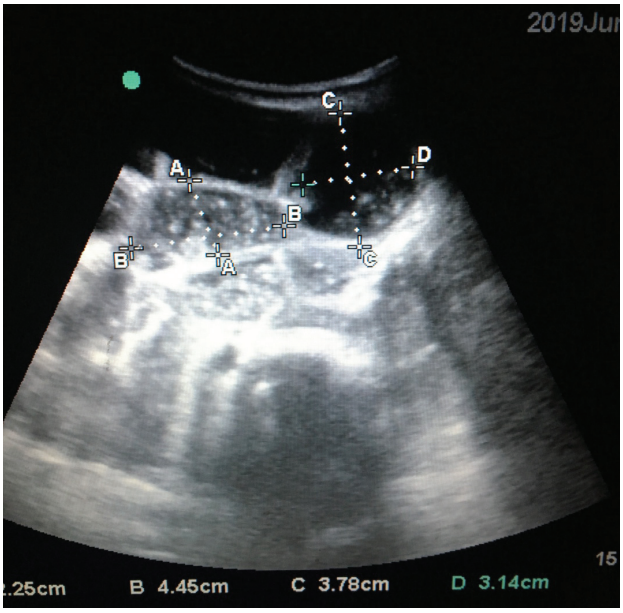


Рис. 2. Ультразвукове обстеження органів черевної порожнини з верифікацією рідинного скупчення

Хворий кваліфікований до діагностичної лапаротомії на чотирнадцяту добу від первинного звернення.

centre for the first time, from where he was referred for the outpatient treatment. Due to deterioration in his condition, on May 1, 2019, he was re-hospitalized with typhoid fever.

General overview. The patient is conscious, adequate behaviour, body temperature constitutes 39.9°C, heart rate – 120, blood pressure – 130/90mm Hg, O2 saturation – 97%. Vesicular breathing in the lungs. The abdomen is slightly bloated, tense, painful, with moderate protective muscle tension in the anterior abdominal wall. Peristalsis is significantly weakened. There are no hernias of the anterior abdominal wall.

A surgeon performed the ultrasound scan of abdominal organs using a portable ultrasound device. It was detected that small intestine walls were somewhat swollen, the lumen was not dilated, peristalsis was present. There was free homogeneous liquid in the lower pelvis.

X-ray of abdominal organs (interpreted by a surgeon): free gas is not visualized under the cupula of the diaphragm.

Preliminary diagnosis: typhoid fever with perforation? Gastroenteritis? Acute pancreatitis?

Treatment: massive fluid therapy, antibiotic treatment, narcotic analgesics, proton pump inhibitors, serotonin receptor agonists, nasogastric tube.

In the first day, the general condition improved: body temperature constituted 37.7°C, heart rate – 105, there was no abdominal pain at rest, defecation – 4 times, the stomach was not bloated, but tense and painful in the upper abdomen and the left hypochondrium. The nasogastric tube contains a small amount of green gastric material. Diuresis – 1l/12h (83ml/h).

The diagnosis was narrowed down to acute pancreatitis and treatment was continued.

Over the next four days, complaints and the general condition had no positive dynamics, there were episodes of fever up to 39°C. Repeated ultrasound scan of abdominal organs: heterogeneous two-chamber fluid cluster located medially from the spleen entry and closely adjacent to it (Fig. 1) with a size of 2.25x4.45cm and 3.78x3.14cm (Fig . 2).

Fig. 1. Ultrasound scan of abdominal organs

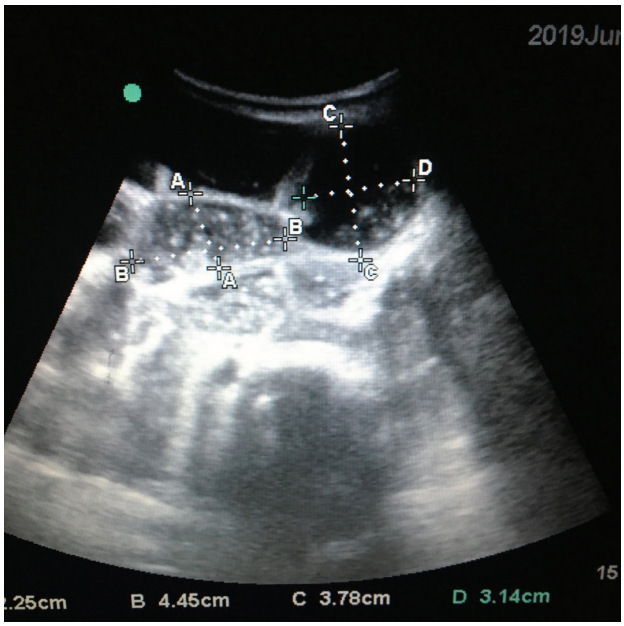


Fig. 2. Ultrasound scan of abdominal organs with fluid cluster

The patient qualified for explorative laparotomy on the fourteenth day from the initial presentation.

Інтраопераційні знахідки: у черевній порожнині помірний запальний спайковий процес, ділянки «старих» кальцифікованих стеатонекрозів на великому сальнику, у порожнині малого тазу виявлено абсцес із рідким гнійно-кров'янистим ексудатом із характерним «панкреатичним» запахом, у лівому верхньому квадранті виявлено капсулу псевдокісти, у стінки якої втягнуті ліва частка печінки, шлунок і медіальна поверхня селезінки (рис. 3). Проведено висічення передньої «вільної» стінки псевдокісти в безпечних межах, здреновано гнійний вміст із некротизованими тканинами (рис. 4). Порожнину малого сальника розкрито: підшлункова залоза індурована, запально-змінена, зон секвестрації не виявлено. Виконано перитонельний лаваж. Здреновано малий таз, порожнину малого сальника та порожнину псевдокісти.

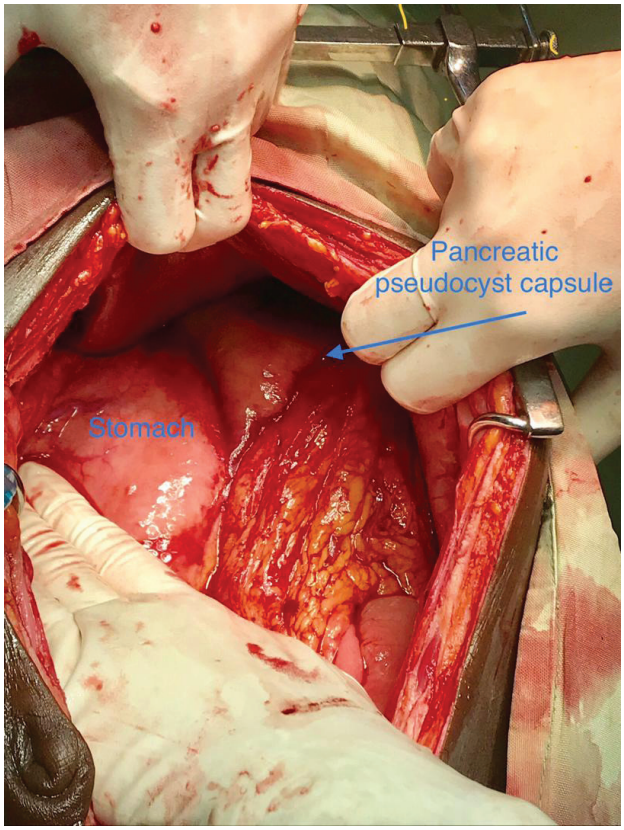


Рис. 3. Інтраопераційні знахідки 1

Післяопераційний діагноз: гострий панкреатит, нагноєна псевдокіста підшлункової залози, абсцес порожнини малого тазу.

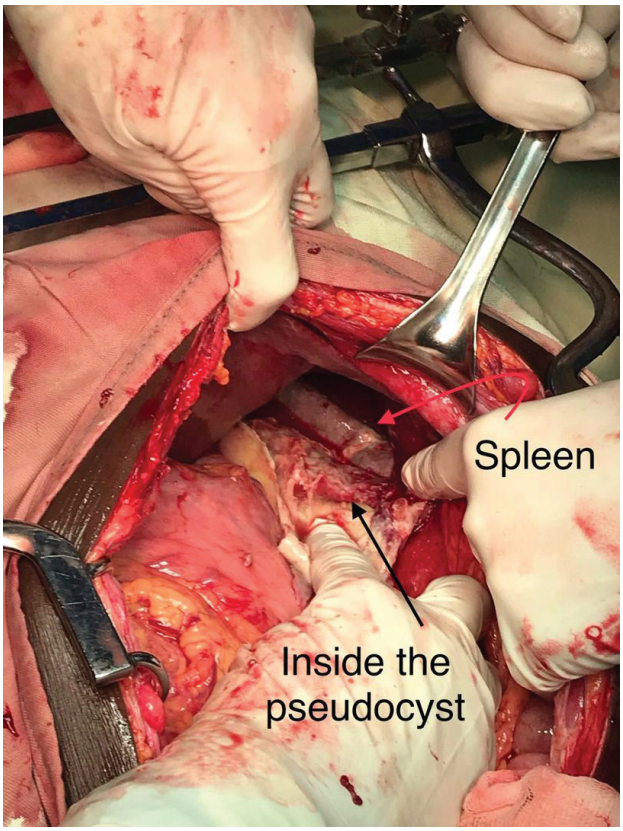


Рис. 4. Інтраопераційні знахідки 2

Перебіг післяопераційного періоду з позитивною динамікою, дренажі видалено на сьому, восьму та десяту доби післяопераційного періоду. Виписаний на тринадцяту добу.

Повторний огляд через тридцять днів після операції: скарги на дискомфорт у верхніх відділах живота. Контрольне ультразвукове дослідження органів черевної порожнини – рідинних скупчень не виявлено.

Представленні матеріали і аналіз наведеного клінічного випадку та даних літератури дає змогу аргументовано стверджувати, що загальноприйнята ініціальна консервативна терапія гострого панкреатиту, контроль за морфологічними та мікробіологічними змінами в підшлунковій залозі, використання апаратних і пункційних методів діагностики та лікування дає підстави точно діагностувати гострий панкреатит, лікувати його успішно консервативно навіть при некротичних формах з моніфестною абдомінальною симптоматикою. Очевидно, що в більшості випадків вдається перевести деструктивний процес у підшлунковій залозі в демарковані рідин-

Intraoperative findings: moderate inflammatory adhesive process in the abdominal cavity, areas of "old" calcareous steatonecrosis in the greater omentum, an abscess with a liquid saniopurulent exudate with a characteristic "pancreatic" smell was discovered in the lower pelvic cavity, a pseudocyst capsule with the left hemiliver, stomach, and medial surface of the spleen sucked into its walls was found in the left upper quadrant (Fig.3). The anterior "free" wall of the pseudocyst was removed surgically within safe limits, and purulent contents with necrotized tissue were drained (Fig.4). The lesser omentum cavity was opened: the pancreas was indurated, changed by the inflammation, no sequestration areas were detected. Peritoneal lavage was performed. The lower pelvis, the lesser omentum cavity, and the pseudocyst cavity were drained.

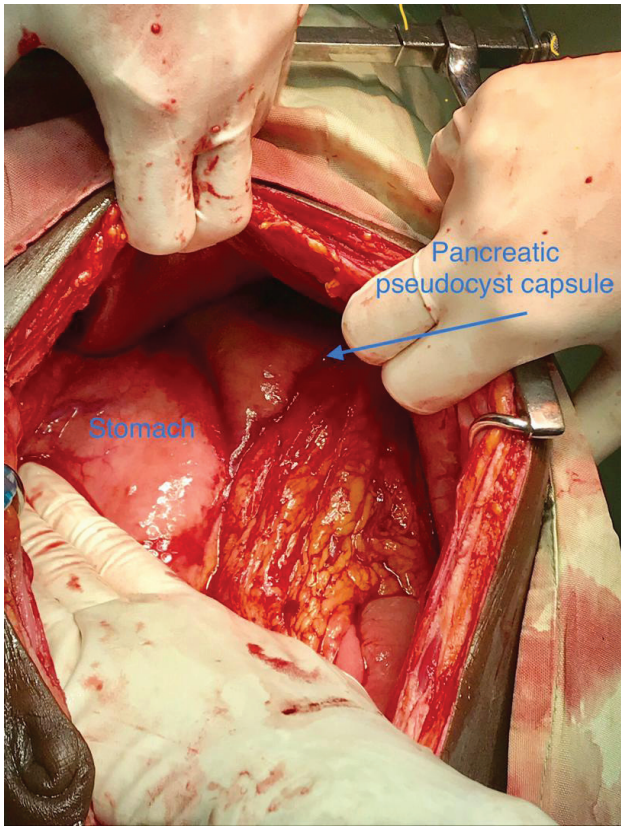


Fig. 3. Intraoperative findings 1

Postoperative diagnosis: Acute pancreatitis, infected pancreatic pseudocyst, abscess of the lower pelvic cavity.

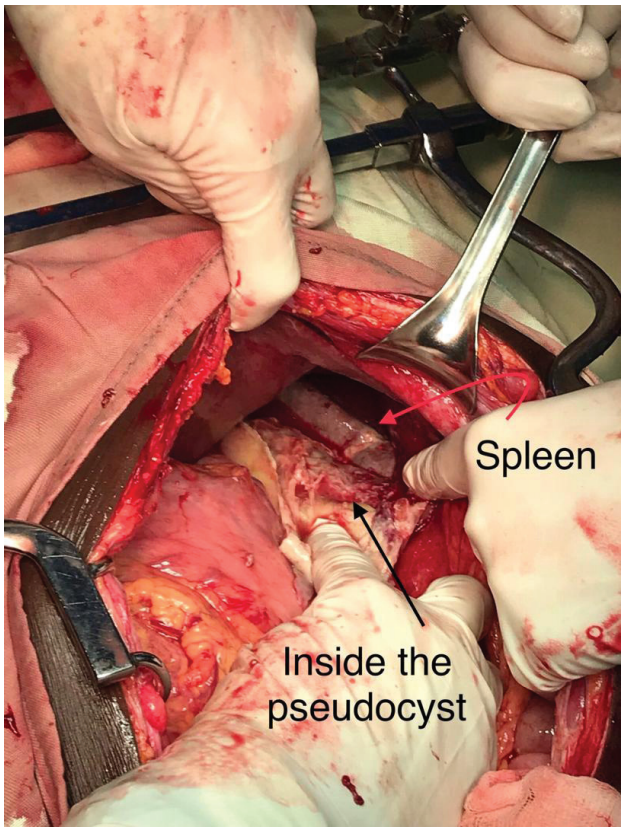


Fig. 4. Intraoperative findings 2

The postoperative period had positive dynamics; drainage tubes were removed on the seventh, eighth, and tenth days of the postoperative period. The patient was discharged on the thirteenth day.

Repeated examination thirty days after the surgery: complaints of discomfort in the upper abdomen. Follow-up ultrasound scan of abdominal organs – no liquid accumulations were detected.

Results and discussion. The analysis of the above clinical case and literature data allows us to argue that the generally accepted initial conservative therapy of acute pancreatitis, follow-up of morphological and microbiological changes in the pancreas, the use of computer and puncture diagnostic and treatment methods enable accurate diagnosis of acute pancreatitis, its successful conservative treatment even in case of necrotic forms with manifested abdominal symptoms. It is obvious that in most cases, it is possible to move destructive processes in the pancreas into demarcated liquid clusters (abscesses, pseudocysts),

ні скупчення (абсцеси, псевдокісти), які сануються у відстроченому порядку малоінвазивно або «відкритими» оперативними методами. Але асимптоматичний період формування абсцесів і псевдокіст, що триває нерідко понад місяць від первинного приступу, є ознакою демаркації процесу, але не завжди – видужання. Наступна хвиля симптоматики може характеризуватись ознаками перфорацій рідинних скупчень та інтоксикації, які не завжди пов'язують з минулою атакою гострого панкреатиту. Сучасні візуалізуючі методи допомагають уникнути таких помилок, але за умови наявності центрів з відповідним досвідом та оснащеністю.

Появу таких пізніх ускладнень ГП серед пацієнтів країн Африки треба розглядати як випадки, що потребують опису й аналізу для їх успішного лікування в умовах вкрай обмеженого медичного ресурсу.

Література / References

1. Al-Haddad, M., Wallace, M.B., 2008. Diagnostic approach to patients with acute idiopathic pancreatitis, what should be done? World J Gastroenterol.14, 1007–10.
2. Anderson F., Thomson S. R., Clarke D.R., Loots E. Acute Pancreatitis: Demographics, aetiological factors and outcomes in a reagional hospital in South Africa. SAJS, Vol. 46., 83-86, August 2008
3. Andriushchenko D.V. Hostryi pankreatyt yak multydystsyplinarna problema nevidkladnoi abdominalnoi khirurhii. Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu. Medytsyna. 2014, 2(50):26 - 30.
4. Arvanitakis, M., Delhaye, M., Maertelaere, V.D. et al., 2004. Computed tomography and MRI in the assessment of acute pancreatitis. Gastroenterology. 126, 715–23.
5. Banks, P.A., Bollen, Th.L., Dervenis, Ch., Gooszen, H.G., Johnson, C.D., Sarr, M.G., Tsiotos, G.G., Vege, S.Sw., Acute Pancreatitis Classification Working Group, 2013. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut.62, 102-111.
6. Beger H.G. Matsuno S., Cameron J.L. 2008. Disease of the Pancreas. Berlin: Springer-Verlag. P. 905.
7. Bidiuk D.M., Furtak A.I. Kliniko-epidemiolohichni kharakterystyky piznikh uskladnen hostroho pankreatytu. Pratsi NTSh. Med. Nauky. 2015, 43(27):94-100.
8. Bidiuk, D.M., Furtak, A.I., Mykush, A.M., 2016. Rare combinations of late complications of acute pancreatitis with other diseases. GalicianMedJ.23(3) [електроннийресурс http://ojs.ifnmu.edu.ua/index.php/gmj/article/view/564/538]
9. Bradley, E.L.III, 2014. The Natural and Unnatural History of Pancreatic Fluid Collections Associated with Acute Pancreatitis. Dig Dis Sci J. 59(5), 908-910.
10. Bollen, T.L., Singh, V.K., Maurer, R. et al., 2011. Comparative evaluation of the modified CT severity index and CT severity index in assessing severity of acute pancreatitis. AJR Am J Roentgenol.197, 386–92.
11. Götzinger, P., 2010. Management der akuten Pankreatitis. J Gastroenterol Hepatol Erkr. 8(1), 14-18.
12. John K.D, Segan I., Hassan H., Levy R.D., Amin M. Acute Pancreatitis in Sowetan Africans. A disease with high mortality and morbidity. Int J Pancreatol. 1997 Apr; 20(2): 149-55.
13. Kleespies, A., Thasler, W.E., Schäfer, C., Meimarakis, G., Eichhorn, M.E., Bruns, C.J., Jauch, K.-W., Zügel, N., 2008. Akute Pankreatitis: Wann ist der Chirurg gefragt?.Z Gastroenterol.46, 790-798
14. Kopchak V.M., Khomiak I.V., Shevchenko V.M., ta in. Alhorytm khirurhichnoho likuvannia hostroho pankreatytu. Klinichna khirurhiia. 2014, 9(2):21-24.
15. Kryvoruchko I.A., Kopchak V.M., Usenko O.Yu. Klasyfikatsiia hostroho pankreatytu: perehliad internatsionalnym konsensusom u 2012 r., klasyfikatsii, pryiniatoi v Atlanti. Klinichna khirurhiia. 2014, 9:19-24.
16. Mei Lan Cui, Kook Hyun Kim, Ho Gak Kim, Jimin Han, Hyunsoo Kim, Kwang Bum Cho, Min Kyu Jung, Chang Min Cho, Tae Nyeun Kim Incidence, 2013. Risk Factors and Clinical Course of Pancreatic Fluid Collections in Acute Pancreatitis.Dig Dis Sci J. 59(5), 1055-1062.
17. Pappas, T., 2005. Is CT guided fine needle aspiration helpful in patients with infected necrosis. Am J Gastroenterol.100, 2371–4.
18. Patil, P. V., Khalil, A., Thaha, M. A. 2011. Splenic Parenchymal Complications in Pancreatitis. J Pancr. 12(3), 287-291.
19. Stimac, D., Miletic, D., Radic, M. et al., 2007. The role of non enhanced mangetic resonance imaging in the early assessment of acute pancreatitis. Am J Gastroenterol. 102, 997–1004
20. Tandon, M., Topazian, M., 2001. Endoscopic ultrasound in idiopathic acute pancreatitis. Am J Gastroenterol.96, 705–9.

which can be sanitated in a delayed manner using minimally invasive or "open" surgical methods. However, the asymptomatic period of abscess and pseudocyst formation, which often lasts more than a month from the initial attack, is a sign of the demarcation process, but not always a sign of recovery. The next wave of symptoms may be characterized by signs of liquid cluster perforations and intoxication, which are not always associated with the previous acute pancreatitis attack. Modern methods allow avoiding such mistakes, subject to the availability of centres with the appropriate experience and equipment.

The occurrence of these late AP complications among African patients should be considered as cases requiring description and analysis in order to treat them successfully under conditions of very limited medical resources.

21. Tenner, S., Baillie, J., DeWitt, J., Swaroop Vege, S.2013. Management of Acute Pancreatitis. Am J Gastroenterol.108(9), 1400-1415.
22. Tsai, Sh., Yabar, C., Chan, Je., Ortiz, Jo., Joshi, A.R.T., 2014. Superior mesenteric vein aneurysm associated with necrotizing pancreatitis. Am Surg J.80(12), 348-349.
23. Trivedi, H., Shuja, A., Shah, B. B., 2015. Intrasplenic Pancreatic Pseudocyst: A Rare Complication of Acute Pancreatitis. ACG Case Rep J. 2(4), 202-203
24. Ugwu B. T., Obekpa P. O., Kidmas A. T. Acute Pancreatitis at Jos University Teaching Hospital. Nig. J. Surg., Vol. 4, No. 2, 58-62, December 1997.
25. Zimpfer, M., Beger, H.G., Rau, B., Bradley, E.L. und and., 1999. Interdisziplinäres Gespräch. Akute Pankreatitis. Chir Gastroenterol. 15, 369 – 382.

Праці НТШ Медичні науки
2019, Том 57, № 2
ISSN 1563-3950 www.mspsss.org.ua

Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci
2019, Vol. 57, 2
www.mspsss.org.ua ISSN 1563-3950

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2019.02.11

Для листування:
м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010
Е-пошта: dr.kowalska.marta@gmail.com

Стаття надійшла: 25.11.2019
Прийнята до друку: 17.12.2019
Опублікована онлайн: 26.01.2020

© Марта Ковальська, 2019

ORCID ID
Marta Kovalska:
https://orcid.org/0000-0002-6232-3951

Конфлікт інтересів: Автори декларують, що немає конфлікту інтересів.

UDC: 616.24-002-008.6-056.3-092:
(612.24.015.11+612.014.484)]-092.9

Functional status of prooxidant and antioxidant systems in the lungs under experimental allergic alveolitis and stress

Marta Kovalska

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

ABSTRACT

We have analysed the results of the study of alterations in indices of pro-oxidant (conjugated diene and malondialdehyde) and antioxidant (superoxide dismutase, ceruloplasmin, catalase) systems in guinea pigs' lungs in experimental allergic alveolitis in the dynamics of EAA development under the conditions of immobilization stress. The study included 62 female guinea pigs weighing 180-220 g, divided into 4 groups: 1 – intact guinea pigs (n=20); 2 – guinea pigs (n=14) with EAA under conditions of IS (1st day); 3 – guinea pigs (n=14) with EAA under conditions of IS (2nd day); 4 – guinea pigs (n=14) with EAA under conditions of IS (34th day). The results of the experimental study showed that a significant increase in conjugated diene level in animal lungs was observed at all stages of EAA development under conditions of immobilization stress as compared to a control group, indicating the activation of this marker. The same changes occurred with MDA content, indicating excessive accumulation of this lipid peroxidation product in lung tissue. Intensive synthesis of free radical compounds caused activation of some components of the enzymatic system of antioxidant defence. In particular, a moderate decrease in superoxide dismutase activity in lung tissue is observed in response to an increased level of LOPs at early stages of EAA and immobilization stress development as compared to these indices in intact animals. The same situation is observed with catalase and ceruloplasmin activity in the lungs of guinea pigs with modelled AA and IS.

Keywords: experimental allergic alveolitis, immobilization stress, peroxide lipid oxidation, antioxidant system

УДК: 616.24-002-008.6-056.3-092:
(612.24.015.11+612.014.484)]-092.9

Функціональний стан прооксидантної та антиоксидантної систем у легенях за умов експериментального альвеоліту і стресу

Марта Ковальська

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2019.02.11

For correspondence:
69, Pekarska St., Lviv, 79010
E-пошта: dr.kowalska.marta@gmail.com

Received: Now 25, 2019
Accepted: Dec 17, 2019
Published online: Jan 26, 2019

© Marta Kovalska, 2019

ORCID ID
Marta Kovalska:
https://orcid.org/0000-0002-6232-3951

Disclosures. No conflicts of interest, financial or otherwise, are declared by the author

РЕЗЮМЕ

Проаналізувавши результати дослідження змін у показниках прооксидантної системи (дія нових кон'югат і малоновогодіальдегіду) та антиоксидантних (супероксиддисмутази, церулоплазміну та каталази) в легенях морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті в динаміці розвитку та в умовах іммобілізаційного стресу.

Дослідження проводили на 62 самках морських свинках вагою 180-220г. Поділено на чотири групи: *перша група* – інтактні морські свинки (n=20); *друга група* – морські свинки (n=14), з експериментальним алергічним альвеолітом в умовах іммобілізаційного стресу (1-й день); *третя група* – морські свинки (n=14), з експериментальним алергічним альвеолітом в умовах іммобілізаційного стресу (2-й день); *четверта група* – морські свинки (n=14), з експериментальним алергічним альвеолітом в умовах іммобілізаційного стресу (34-й день).

Результати експериментального дослідження виявили, що значне підвищення рівня дієнових кон'югат у легенях тварин спостерігалося на всіх стадіях розвитку експериментального алергічного альвеоліту в умовах іммобілізаційного стресу порівнянно з контрольною групою, що свідчить про активацію цього маркера. Такі ж зміни відбувались з вмістом малоновогодіальдегіду, що свідчить про надмірне накопичення цього продукту перекисного окислення ліпідів у легеневій тканині. Інтенсивний синтез вільно радикальних сполук спричинив активацію деяких компонентів ферментативної системи антиоксидантного захисту. Зокрема, спостерігається помірне зниження активності супероксиддесмутази в легеневій тканині у відповідь на підвищення рівня антиоксидантної системи на ранніх стадіях експериментального алергічного альвеоліту та розвиток іммобілізаційного стресу порівняно з показниками інтактних тварин. Така ж ситуація спостерігається з активністю каталази та церулоплазміну в легенях морських свинок з моделюванням експериментального алергічного альвеоліту та іммобілізаційного стресу.

***Ключові слова**:* експериментальний алергічний альвеоліт, іммобілізаційний стрес, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантна система

Introduction. Among urgent problems of health care worldwide, a significant place is occupied by exogenous allergic alveolitis (EAA), which attracts attention of internists and allergists and is associated with a high incidence of this pathology in the structure of allergic diseases and an increase in severe complicated forms of this disease [1-4]. Currently, EAA is regarded as the pathology, associated with the risk of disability, manifested by chronic respiratory insufficiency, pulmonary heart or pneumosclerosis [5].

Besides, at present there are hardly any individuals, especially in ecologically unfriendly industrial regions of Ukraine, who do not experience any signs of allergic diseases. Thus, taking into account such facts, etiopathogenic peculiarities of this nosological form of the disease should be more thoroughly studied by both clinical pulmonologists and scientists.

The problem of combined pathology is also very topical in contemporary medicine, the basic features of which being difficulties with diagnosis, especially at the initial stage of the disease, comorbid clinical course and, as a result, complicated treatment of such patients. In particular, combination of stress with other diseases is very common [3, 6-8]. In recent decades, many investigations have shown association between the nervous system and the lungs [7]. Functioning mechanisms of both systems are characterized by common pathogenic peculiarities acting in synergism, since the lungs play one of the leading roles in adaptation reactions of the body to stressful influences of various origins [5]. This is caused by the fact that the lungs are a target organ for «adaptation» hormones, because they are responsible for a large number of clearing (clearance) processes [9-15]. Accordingly, they are an optimal organ for the study of various effects, occurring due to stress and allergic processes by hypersensitivity types. Thus, the aim of the research was to study lipid peroxidation processes and the condition of antioxidant protection in guinea pigs' lungs in different periods of experimental allergic alveolitis (EAA) formation under the conditions of IS.

MATERIALS AND METHODS

All experiments on laboratory animals were conducted following the principles of bioethics according to the regulations of *European Convention for the protection of vertebrate animals* used for experimental and other scientific purposes (Strasbourg, 1986), European Union Directive 2010/63/EU, Law of Ukraine № 3447-IV «On protection of animals from cruel treatment», general ethic principles of experiments on animals, approved by the first national congress of Ukraine on bioethics (2001).

The experiment was conducted on 62 female guinea pigs weighing 0.18-0.20 kg. The animals were divided into 4 groups:

1 – intact guinea pigs (п=20);
2 – guinea pigs (п=14) with EAA under the conditions of IS (1st day from the start of injecting antigen);
3 – guinea pigs (п=14) with EAA under the conditions of IS (2nd day from the start of injecting antigen);
4 – guinea pigs (п=14) with EAA under the conditions of IS (34th day from the start of injecting antigen).

Experimental allergic alveolitis (EAA) was induced by the method of O.O. Orehov and Y.A. Kyrylov [16]. Prior, the animals had been immunized with Freund's c*omplete* adjuvant (0.2 ml intramuscularly into a hind leg). In 2 weeks, 0.2 ml of 1% BCG solution was introduced intravenously every 10th day. Experimental model of immobilization stress was induced by the following principle – the animals were immobilized on the back on an operation table, with atraumatic fixing of the extremities. Duration of immobilization lasted two hours. Immobilization stress was imitated by P.D.Horizontov method [17]. Later, the animals were decapitated; the level of LOPs and activity of antioxidant system enzymes were detected in lung homogenate on the 1st, 2nd, 34th days after EAA and stress activity. The content of conjugated dienes was determined by the method of V.B. Havrylov and M.I. Myshkorudina [18], malondialdehyde (MDA) – by E.N. Korobeinikov method [19], superoxide dismutase activity – by R.Fried method [20], catalase activity – by R. Holmes [21], and ceruloplasmin – by V.H. Kolb and V.S. Kamyshnikov method [22].

All digital results were statistically processed using arithmetical mean (M), margin of error of arithmetical mean (m), and Student's criterion «t». The calculations were performed using means of statistical and graphic analysis of electron tables Microsoft Excel (Microsoft office programs). Statistically reliable were the results with P≤0.05.

RESULTS AND DISCUSSION

The results of our experimental investigations showed that a significant increase in conjugated dienes in the lungs was observed on the 1st, 2nd and 34th day of EAA under the conditions of immobilization stress by 250.74 % (P<0.05), 151.74 % (P<0.05) and 217.68 % (P<0.05), respectively, in comparison with the control, indicating an intensive formation of free radical compounds (table 1).

The changes similar to conjugated dienes occurred with MDA. Thus, a gradual elevation of MDA level in the lungs was recorded on the 1st, 3rd and 34th days of EAA under the conditions of stress development by 118.22 % (P<0.05), 89.57 % (P<0.05) and 119.57

Table 1

Content of conjugated dienes in guinea pigs' lungs in EAA under the conditions of IS (M±m)

Form of experiment	Duration of the experiment	Number of animals	Conjugated dienes in nmol/ml (g)
Intact guinea pigs	Control	20	12.1±0.6
EAA under the conditions of IS	1st day	14	42.44±0.3 P<0.05
	2nd day	14	30.46±0.3 P<0.05
	34th day	14	38.44±0.3 P<0.05

Note. P – statistical significance of indices difference in comparison with the results in control group.

Table 2

Content of MDA in guinea pigs' lungs in EAA under the conditions of IS (M±m)

Form of experiment	Duration of the experiment	Number of animals	MDA in nmol/ml (g)
Intact guinea pigs	Control	20	20.8±0.8
EAA under the conditions of stress	1st day	14	45.39±0.4 P<0.05
	2nd day	14	39.43±0.3 P<0.05
	34th day	14	45.67±0.3 P<0.05

Note. P – statistical significance of indices difference in comparison with the results in control group.

Table 3

Content of superoxide dismutase in guinea pigs' lungs in EAA under the conditions of IS (M±m)

Form of experiment	Duration of the experiment	Number of animals	Superoxide dismutase in CU/ml (g)
Intact guinea pigs	Control	20	128.1±3.2
EAA under the conditions of stress	1st day	14	90.29±0.4 P<0.05
	2nd day	14	87.33±0.4 P<0.05
	34th day	14	70.43±0.5 P<0.05

Table 4

Catalase activity in guinea pigs' lungs in EAA under the conditions of IS (M±m)

Form of experiment	Duration of the experiment	Number of animals	Catalase activity in IU/ml (g)
Intact guinea pigs	Control	20	47.7±2.5
EAA under the conditions of stress	1st day	14	39.44±0.4 P<0.05
	2nd day	14	21.5±0.4 P<0.05
	34th day	14	18.35±0.3 P<0.05

Note. P – statistical significance of indices difference in comparison with the results in control group.

% (P<0.05), respectively, in comparison with intact animals, indicating excessive accumulation of lipid peroxidation products (table 2).

Intensive formation of free radical compounds caused compensatory activation of some components of antioxidant defense system. Thus, as a response to increased level of LOPs at early stages of EAA development and immobilization stress (1st day), a moderate reduction of superoxide dismutase activity in the lungs by 29.52 % (P<0.05) was observed. Further, the activity of the enzyme gradually decreased by 31.83 % (P<0.05) and 45.19 % (P<0.05), respectively, in comparison with the control indices (table 3).

Condition of pro-oxidant and antioxidant systems in the animals' lungs in EAA under the conditions of IS (in % of control)

Similar situation occurred with catalase activity in the lungs. Analysis of enzymatic activity of this marker in animals' lungs showed that a decreased in catalase activity by 17.32 % (P<0.05) was noticed in the dynamics of EAA development and stress (on the 1st day). Further (on the 2nd and 34th days), a gradual decrease in its activity was observed by 54.93 % (P<0.05) and 61.57 % (P<0.05), respectively, in comparison with the data of intact animals (table 4).

Intensive accumulation of LOPs caused depression of ceruloplasmin activity in the lungs. It decreased by 17.97 % (P<0.05) on the 1st day of EAA development and immobilization stress in comparison with the group of intact animals. Further, a reliable reduction of ceruloplasmin activity was observed on the 2nd and 34th days of the experiment by 37.32 % (P<0.05) and 48.54 % (P<0.05), respectively, in comparison with the data of intact animals (table 5).

The obtained results indicate that a gradual accumulation of LOPs occurs in EAA under the conditions of immobilization stress, reaching its peak on the 34th day of the experiment. In its turn, at the initial stages of EAA development and stress, it caused a compensatory reaction, characterized by the activity of all investigated enzymes with their further exhaustion on the 2nd and especially 34th day of the experiment.

Table 5

Ceruloplasmin activity in guinea pigs' lungs in EAA under the conditions of IS(M±m)

Form of experiment	Duration of the experiment	Number of animals	ceruloplasmin in mg/l
Intact guinea pigs	Control	20	26.1±0.7
EAA under the conditions of stress	1st day	14	21.41±1.1 P<0.05
	2nd day	14	16.36±0.5 P<0.05
	34th day	14	13.43±0.3 P<0.05

Note. P – statistical significance of indices difference in comparison with the results in control group.

REFERENCES

1. Barisione G., Brusasco C., Garlaschi A. Lung diffusing capacity for nitric oxide as a marker of fibrotic changes in idiopathic interstitial pneumonias. J Appl Physiol. 2016. Vol. 120. P. 1029-1038.
2. Barlas F.B., Erdoğan S. Caffeic acid phenethyl ester protects lung alveolar epithelial cells from cigarette smoke-induced damage. Turk J Med Sci. 2015. Vol. 45. P. 534-541.
3. Calkovska A., Uhliarova B., Joskova M. Pulmonary surfactant in the airway physiology: a direct relaxing effect on the smooth muscle. Respir Physiol Neurobiol. 2015. Vol. 209. P. 95-105.
4. Lacasse Y., Selman M., Costabel U. et al.; for the HP Study Group Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2003. Vol. 168: 952-958.
5. Reed C.E., Barbee R.A. Pigeon-breeders' lung: a newly observed interstitial pulmonary disease. JAMA. 1965. Vol. 193: 261-265.
6. Deppisch C., Herrmann G., Graepler-Mainka U. Gaseous nitric oxide to treat antibiotic resistant bacterial and fungal lung infections in patients with cystic fibrosis: a phase I clinical study. Infection. 2016. Vol. 44. P. 513-520.
7. Elremaly W., Mohamed I., Rouleau T. Adding glutathione to parenteral nutrition prevents alveolar loss in newborn Guinea pig. Free Radic Biol Med. 2015. Vol. 87. P. 274-281.
8. Fraternale A., Brundu S., Magnani M. Glutathione and glutathione derivatives in immunotherapy. Biological chemistry. 2016. P. hsz-2016-0202.
9. Gender differences in prevalence, diagnosis and incidence of allergic and non-allergic asthma: a population-based cohort. B. Leynaert, J. Sunyer, R. Garcia-Esteban et al. Thorax. 2012. Vol. 67. P. 625-631.
10. Ghorbani P., Santhakumar P., Hu Q. Short-chain fatty acids affect cystic fibrosis airway inflammation and bacterial growth. Eur Respir J. 2015. Vol. 46. P. 1033-1045.
11. Gilinskiy M.A., Lunte C.E. Norepinephrine of the rat myocardium during repeated ischemia. Ross. Fiziol. Zh. im I. M. Sechenova. 2007. Vol. 93, № 8. 860–869.
12. Gök M., Ulusu NN., Tarhan N. Flaxseed protects against diabetes-induced glucotoxicity by modulating pentose phosphate pathway and glutathione-dependent enzyme activities in rats. Diet Suppl. 2016. Vol. 13. P. 339-351.
13. Grasemann H., Gonska T., Avolio J. Effect of ivacaftor therapy on exhaled nitric oxide in patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2015. Vol. 14. P. 727-732.
14. Guilleminault L., Saint-Hilaire A., Favelle O. Can exhaled nitric oxide differentiate causes of pulmonary fibrosis? Respir Med. 2013. Vol. 107(11). P. 1789-1796.
15. Guzel A., Kayhan S., Tutuncu S. Attenuation of bleomycin induced lung fibrosis by erdosteine and inhibition of the inducible nitricoxide synthase. Bratisl Lek Listy. 2015. Vol. 116. P. 196-202.
16. Orekhov O. O. Kirilov YU. A. Patomorfologiya legkikh i mikrotsirkulyatornogo rusla malogo kruga krovoobrashcheniya pri khronicheskom eksperimental'nom allergicheskom al'veolite. Arkhiv patologii. 1985.Vol. 10. P.54-61 [in Rusian].
17. Gorizontov P.D., Belousova O.I., Fedotov M.I. Stress i sistema krovi. M.: Meditsina, 1983. P.338 [in Rusian].
18. Gavrilov A.B., Myshkorudnaya M.I. Spektrofotometricheskoye opredeleniye soderzhaniya gidroperekisey lipidov v plazme. Laboratornaya diagnostika ishemicheskoy bolezni serdtsa. K.: Zdorov'ya. 1989. P.170-171[in Rusian].
19. Korobeynikov E.N. Modifikatsiya opredeleniya produktov POL v reaktsii s tiobarbiturovoy kislotoy Lab. Delo. 1989. P.7,8-10[in Rusian].
20. Fried, R. Enzymatic and non-enzymatic assay of super oxide dismutase. Biochemie, 1975. Vol. (57), 65. P. 657-660.
21. Holmes, R. & Masters, C. (1970). Epigenetic interconversions of the multiple forms of mouse liver catalase. FEBS Lett. 1970. Vol. 11. P. 45-48.
22. Kolb V.G., Kamyshnikov V.S. Opredeleniye aktivnosti tseruloplazmina v krovi. Spravochnik po klinicheskoy khimii. Minsk: Bela rus'. 1982. P. 290-291 [in Rusian].

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2019.02.13

Для листування:
м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010
Е-пошта: ydmarta79@gmail.com

Стаття надійшла: 17.11.2019
Прийнята до друку: 17.12.2019
Опублікована онлайн: 26.01.2020

© Марта Ломіковська, Ірина Кріль, Галина Потьомкіна, Валентина Чопяк, 2019

ORCID IDs
М.П. Ломіковська
https://orcid.org/0000-0002-9850-069X
І. Й. Кріль
http://orcid.org/0000-0002-6728-5827
Г.О. Потьомкіна
https://orcid.org/0000-0003-0193-8394
В. В. Чопяк
http://orcid.org/0000-0003-3127-2028

Конфлікт інтересів: дослідження проводили за відсутності будь-яких комерційних або фінансових відносин, які могли б розглядатися як потенційний конфлікт інтересів.

Author Contributions:
Ідея: *В. Чопяк*
Виконання досліджень: *М. Ломіковська, І.Кріль*
Написання статті: *І. Кріль, М. Ломіковська*
Редагування: *Г.Потьомкіна, В. Чопяк*
Остаточне затвердження: *В. Чопяк*

Цитокіновий профіль у пацієнтів з реактивним артритом, спричиненим Chlamydia trachomatis і вірусом Епштейна-Барра*

Марта Ломіковська, Ірина Кріль, Галина Потьомкіна, Валентина Чопяк

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

Вступ. Реактивний артрит – найпоширеніше захворювання суглобів серед осіб працездатного віку. Запальний процес виникає не лише у разі бактерійної інфекції (урогенітальній, кишковій чи респіраторній), але спричиняється і вірусами (віруси гепатиту, краснухи, герпесвіруси, особливо EBV та ін.).

Мета. Саме тому, метою нашого дослідження стало – дослідити рівень цитокінів (TNF-α, IL-17, IL-23, INF-γ, IL-10) у пацієнтів з реактивним артритом, спричиненими хламідійною та EBV-інфекцією.

Методи. Обстежено 97 хворих на РеА (28 хворих – з C. Trachomatis, 33 хворих – з EBV, 19 хворих – з подвійним інфікуванням EBV та C. Trachomatis, 17 – з тонзилогенною інфекцією). Концентрацію цитокінів IL-10, IL-17, IL-23, TNF-α та IFN-γ оцінювали у дублікатах сироваток крові методом проточної цитометрії, використовуючи магнітні мікросфери, кон'юговані з моноклональними антитілами, за допомогою платформи BioPlex 200 з HRF (Bio-Rad, США), використовуючи технологію Luminex xMAP® та відповідні спеціальні набори.

Результати. Ми виявили достовірне зростання концентрації TNF-α, IL-17, IL-23 та INF-γ і зниження концентрації IL-10 у всіх досліджуваних групах хворих у комбінованій інфекції EBV та C. trachomatis, при EBV, при C. trachomatis, при РеА, зумовленому тонзилогенною інфекцією порівняно з контрольною групою здорових пацієнтів.

Висновки. Оцінка рівня активності запального процесу за допомогою визначення концентрації цитокінів у хворих з РеА дає змогу прогнозувати в подальшому ризик розвитку ревматоїдного артриту чи іншої системної аутоімунної патології.

Ключові слова: реактивний артрит, *Chlamydia trachomatis*, вірус Епштейна-Барра, цитокіни

* Оприлюднено під час SMART LION 2019, 18-20 вересня, Львів

Cytokine profile in patients with reactive artнritis caused by Epstein-Barr viral and Chlamydial trachomatis infections **

Marta Lomikovska, Iryna Kril, Halyna Potomkina, Valentyna Chopyak

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2019.02.13

For correspondence:
69, Pekarska St., Lviv, 79010
E-пошта: ydmarta79@gmail.com

Received: Apr 13, 2019
Accepted: May 17, 2019
Published online: Jan 26, 2019

© Marta Lomikovska, Iryna Kril, Halyna Potomkina, Valentyna Chopyak, 2019

ORCID IDs
Marta Lomikovska
https://orcid.org/0000-0002-9850-069X
Iryna Kril
http://orcid.org/0000-0002-6728-5827
Halyna Potomkina
https://orcid.org/0000-0003-0193-8394
Valentyna Chopyak
http://orcid.org/0000-0003-3127-2028

Disclosures. No conflicts of interest, financial or otherwise, are declared by the author

Author Contributions:
Conceptualization: *V. Chopyak*
Investigation: *M. Lomikovska, I. Kril*
Writing - *original draft: M. Lomikovska*
Writing - *review and editing: H.Potomkina, V. Chopyak*

Introduction. Currently, reactive arthritis is the most common joint disorder among people of working age. The inflammatory process occurs not only as a result of bacterial infection (urogenital, intestinal or respiratory), but is also caused by viruses (viruses of hepatitis, rubella, herpesviruses, especially EBV, etc.).

Methods. 97 patients with ReA have been examined (28 patients with C. Trachomatis, 33 patients with EBV, 19 patients with combined EBV and C. Trachomatis infection, 17 patients ReA with induced by tonsillitis). The level of IL-10, IL-17, IL-23, TNF-α and IFN-γ cytokines has been evaluated in duplicates in blood serum by flow cytometry technique, using magnetic microspheres conjugated to monoclonal antibodies with the help of the BioPlex 200 platform with HRF (Bio-Rad, USA) using Luminex xMAP® technology and relevant special kits.

Results. We have found a significant increase in the level of TNF-α, IL-17, IL-23 and INF-γ and a decrease in the level of IL-10 in all study groups of patients with combined EBV and C. Trachomatis infection, EBV, C. Trachomatis, ReA induced by tonsillitis as compared with the control group of healthy patients.

Conclusions. Assessment of the inflammatory process activity level by determining the concentration of cytokines enables to predict the risk of rheumatoid arthritis or other systemic autoimmune pathology in the future.

Keywords: Reactive arthritis, *Chlamydia trachomatis*, Epstein-Barr virus, cytokines

** Presented as a lecture during SMART LION 2019, Lviv, September, 18-20, 2019

Рис. 1. Марта Ломніковська доповідає під час SMART LION 2019, (Львів, 2019)

Реактивний артрит (РеА) – найбільш розповсюджена ревматологічна хвороба з частим запальним процесом суглобів населення (рис. 1). Ураження суглобів при РеА розвивається внаслідок імунних порушень після перенесеної урогенітальної, кишкової, респіраторної та тонзилогенної інфекцій [1]. Сьогодні роль *Chlamydia trachomatis (C. trachomatis)* у розвитку РеА не викликає сумнівів. *C. trachomatis* є облігатною внутрішньоклітинною бактерійною інвазією, що спричиняє потужну імунопатологічну відповідь. Проте особливу увагу в розвитку РеА приділяють ролі вірусної інфекції передусім Епштейна-Барр вірусу (EBV). Хвороби, спричинені EBV, є частими та здебільшого асимптоматичними, активують імунну систему на тлі періодичної реактивації вірусу, що може провокувати та посилити патологічний процес [2]. Важливу роль у розвитку РеА відіграють цитокіни, які регулюють розвиток захисних реакцій імунної системи шляхом формування запальної реакції у відповідь на проникнення в тканини патогенів, а також у відповідь на пошкодження тканин [3]. Прозапальні цитокіни відіграють вирішальну роль в ініціюванні РеА, яке виникає внаслідок нерегульованої самонаправленої імунної відповіді. Регулювання прозапальної активності цих цитокінів зазвичай забезпечується протизапальними та регуляторними цитокінами [4]. У пацієнтів з РеА спостерігається дисбаланс продукції цитокінів і у підсумку формується патологічна імунна відповідь [5].

Матеріали та методи

Ми спостерігали 97 хворих на РеА (28 хворих – з C. Trachomatis, 33 хворих – з EBV, 19 хворих – з подвійним інфікуванням EBV та C. Trachomatis, 17– з тонзилогенною інфекцією), які перебували на амбулаторному лікуванні в Регіональному медичному центрі клінічної імунології та алергології та на стаціонарному лікуванні в ревматологічному відділенні Львівської обласної клінічної лікарні (дозвіл біоетичного комітету Львівського національного медичного університету №5 віл 10.05.2016 р.). Серед 28 пацієнтів з РеА хламідійного генезу чоловіки становили 23 (82.1%), жінки – 4 (17.9%); середній вік – 31±4.5 років. Серед 33 хворих на РеА, спричинених EBV, чоловіки становили 19 (57.6%), жінки – 14 (42.4%); середній вік – 26.5±7.4 років. Серед 19 хворих на РеА з подвійним інфікуванням – EBV та C. Trachomatis, чоловіків – 10 (52.6%), жінок – 9 (47.4%); середній вік – 39.5±9.4 років. Серед 17 пацієнтів з РеА на ґрунті тонзилогенної інфекції було 11 жінок (64.7%) і 6 чоловіків (35.3%); середній вік – 21±6.8 років. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб відповідного віку та статі.

Верифікацію РеА проводили на підставі клінічних даних, лабораторних та інструментальних досліджень. Хворі на РеА відповідали діагностичним критеріям згідно з протоколом МОЗ України від 12.10.2006 року. EBV-інфекцію верифікували на підставі клініко-лабораторних, серологічних (ідентифікація специфічних IgM, IgG до різних антигенів EBV), молекулярно-генетичних (виявлення ДНК вірусу) досліджень. Для діагностики хламідійної інфекції досліджували наявність специфічних антитіл IgM, IgG, IgA до C-Trachomatis і ДНК бактерії. У всіх хворих провели бактеріологічні дослідження посіву з зіву для ідентифікації ймовірного інфікування бактерійними збудниками, які традиційно викликають тонзиліт (стрептококи, стафілококи тощо). Виявлення специфічних антитіл відбувалося методом імуноферментного аналізу з використанням тест-систем «Euroimmun» (Німеччина). ДНК EBV у сироватці крові, слині, зішкрябах слизової задньої стінки глотки та ДНК *C. Trachomatis* в

сироватці крові та урогенітальному зішкрябі визначали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з використанням діагностикуму «Ampli Sens» (РФ) на «Rotor Geen 6000» (Corbett Recearch, Австралія). Циркулюючі цитокіни оцінювали у дублікатах сироваток крові методом проточної цитометрії, використовуючи магнітні мікросфери, кон'юговані з моноклональними антитілами, за допомогою платформи BioPlex 200 з HRF (Bio-Rad, США), використовуючи технологію Luminex xMAP® та відповідні спеціальні набори, що дають змогу одночасно вимірювати TNF-α, IL-17, IL-23, INF-γ, IL-10. Стандартні криві були зображені за допомогою логістичної регресії 4- або 5-PL. Отримані дані проаналізували за допомогою програмного забезпечення BioPlex Manager 6.0 (Bio-Rad, США) [6].

Статистичний аналіз проводили за допомогою програм Statistica 6.0.

Результати і обговорення

Рівень концентрації досліджуваних цитокінів зображено на рис. 2. Порівняно з контрольною групою здорових осіб ми виявили зростання рівня TNF-α у всіх дослідних групах практично удвічі: при комбінованій інфекції EBV та C. trachomatis (17.9±2.39 пг/мл, P<0.05), при EBV (18.9±2.51 пг/мл, P<0.05), при C. trachomatis (18.1±2.67 пг/мл, P<0.05), при РеА, спричиненому тонзилогенною інфекцією (20.3±2.21 пг/мл, P<0.05).

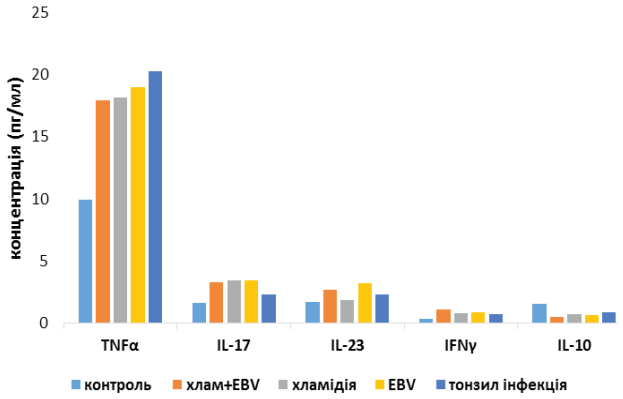


Рис. 2. Концентрація TNF-α, IL-17, IL-23, IFN-γ та IL-10 у пацієнтів з реактивним артритом, спричиненим Chlamydia trachomatis і вірусом Епштейна-Барр

Рівень IL-17 достовірно зростав у всіх групах хворих: у разі комбінованої інфекції EBV та C. trachomatis (3.25±0.79 пг/мл), при EBV (3.42±0.81 пг/мл), при C. trachomatis (3.41±0.64 пг/мл), при РеА, спричиненому тонзилогенною інфекцією (2.32±0.21 пг/мл) пацієнтів (1.65±0.12 пг/мл, P<0.05) порівняно з контрольною групою здорових осіб. Як видно з рис., рівень IL-23 збільшився в усіх дослідних групах хворих на РеА при комбінованій інфекції EBV та *C. trachomatis* (2.68±0.22 пг/мл), при EBV (3.17±0.43 пг/мл), на ґрунті тонзилогенної інфекції (2.33±0.17 пг/мл) порівняно з контрольною групою здорових осіб (1.74±0.22 пг/мл, P<0.05). Також ми виявили (порівняно з контрольною групою здорових осіб) значне зростання рівня IFN-γ у всіх дослідних групах: при EBV - в 2.4 раза, при *C. trachomatis* - в 2.1 раза, при РеА, викликаному тонзилогенною інфекцією в 1.9 раза та особливо при комбінованому інфікуванню EBV та C. trachomatis втричі. Натомість рівень IL-10 порівняно з контрольною групою здорових пацієнтів виявився нижчим у всіх пацієнтів дослідних груп: при комбінованій інфекції EBV та C. trachomatis в 3.4 раза, при EBV в 2.5 раза, при C. trachomatis в 2.3 раза, при РеА, викликаному тонзилогенною інфекцією в 1.8 раза.

Як відомо, рівень TNF-α підвищується при різних неспецифічних та інфекційних запальних станах. У літературі описано, що на початку ReA може спостерігатись низька продукція TNF-α в периферичній крові [4]. Низька концентрація TNF-α відіграє ключову роль у розвитку ReA, оскільки дефіцит продукції TNF-α може пригнітити елімінацію інфекційних агентів, що призводить до персистенції збудника на ранніх стадіях хвороби. Проте, з іншого боку TNF-α відіграє патологічну роль під час хронічної стадії ReA. У деяких дослідженнях виявили значне зростання продукції TNF-α при хронічному ReA [5]. Відомо, що TNF-α – найважливіший цитокін, який бере участь у розвитку запального процесу і при ревматоїдному артриті (РА). Зазначені дані підтверджують думку про можливість ефективного лікування хронічної фази РеА з використанням моноклональних антитіл анти-TNF-α, як це проводять при РА [5]. Крім того, ймовірність такого підходу до лікування підтверджується іншими дослідженнями, які засвідчують, що при ReA CD4+ клітини демонструють Th1 профіль з більшою продукцією TNF-α, сприяючи патогенезу захворювання через індукцію прозапальних цитокінів [6].

Збільшення рівня прозпального цитокіну IL-17 у дослідних групах хворих свідчить, що цей інтерлейкін відіграє важливу роль у патогенезі РеА. IL-17 сприяє розвитку багатьох запальних та аутоімунних хвороб [7]. Дослідження виявило, що в пацієнтів із ReA, спричиненим C. Trachomatis, спостерігається підвищена концентрація IL-17 в синовіальній рідині [5]. У літературі описано, що рівень IL-17 позитивно корелює з деструкцією колагену, збільшує ресорбцію кісток за рахунок остеокластогенезу, знищує хрящ людини, а також активує синовіальні фібробласти для продукції прозапальних цитокінів [8]. IL-17 синергічно з іншими прозапальними цитокінами може зумовити деструкцію протеоглікану хряща та розпад колагену. У відповідь на антигени бактерійних чи вірусних інфекцій, що ініціюють хронічне запалення IL-17 через Th17 клітини, активує систему IL-23, яка є ключовим учасником центральної регуляції клітинних механізмів запалення. Підвищений рівень IL-17, виявлений у синовіальній рідині та сироватці пацієнтів з ReA, може свідчити про активність IL-23. Останні дані засвідчують домінуючу роль IL-23, що контролює запалення в периферичних тканинах і суглобах [9]. Крім того, IL-23 продукується макрофагами й активованими дендритними клітинами та відіграє вирішальну роль у генерації Th17 клітин. У літературі описано, що рівень IL-23 у сироватці та синовіальній рідині позитивно корелює не тільки з IL-17, а й з IL-1b та TNF-α, що свідчить про тісний зв'язок синтезу IL-23 з продукцією інших прозапальних і протизапальних цитокінів при РА.

Для посилення Th1-відповіді IL-23 та IFN-γ координуються між собою для розпізнавання збудника клітинами вродженого імунітету й індукції специфічного імунітету [10]. Крім того, підвищений рівень IFN-γ може регулювати запалення, зумовлене – Th17лімфоцитами, оскільки ці клітини інгібуються IFN-γ [11]. Дослідження виявило, що у пацієнтів із ReA, спричиненим *C. Trachomatis* концентрація IFN-γ у синовіальній рідині була значно вищою, ніж у пацієнтів з остеоартрозом (ОА), однак без суттєвих відмінностей між РеА та РА пацієнтами [12]. Проте кількість IFN-γ позитивних CD3 + клітин була значно вищою в периферичній крові та синовіальній рідині хворих на хронічний РеА. Збільшення рівня IFN-γ у дослідних групах хворих особливо при комбінованій інфекції в наших дослідженнях свідчить про те, що IFN-γ спочатку виконує істотну захисну та імунорегуляторну роль при розвитку РеА [13]. Однак надалі компенсаторне збільшення цього цитокіну, як і при РА, може сприяти посиленню патологічного запального процесу.

Баланс протизапальних і прозапальних цитокінів у синовіальній рідині та сироватці крові у хворих на РеА виявився дуже важливим. IL-10 – протизапальний цитокін, що відіграє головну роль у запобіганні запальних та аутоімунних патологій [14]. На підставі великої кількості досліджень Т-клітини вважають основним джерелом IL-10, який пригнічує прозапальні функції антиген-презентуючих клітин (АПК) і виділення прозапальних цитокінів. Крім блокування дозрівання АПК IL-10, посилює їхню здатність поглинати антигени з одночасною затримкою їхньої міграції у лімфатичні вузли. Якщо патоген не нейтралізувався під час ранньої відповіді, то запальний процес прогресує, даючи додаткові сигнали, які сприяють подальшому дозріванню АПК і залученню адаптивних імунологічних ефектів. IL-10, який секретується CD4+Т-клітинами, має подібні ефекти у пізній фазі імунної відповіді, знижуючи вираженість запальної реакції за допомогою сильних антиген-специфічних ефекторних механізмів, зменшуючи прозапальний стимул, який індукується патогеном. Дослідження виявили, що IL-10, гальмуючи виробництво прозапальних цитокінів і хемокінів, інгібує проліферацію CD4 + Т-клітин, що може обмежити специфічну імунну відповідь і запалення [15]. Тому виявлене нами зниження рівня IL-10 може сприяти посиленню запалення і стати підґрунтям трансформації в аутоімунний процес.

Отже, підсумовуючи результати нашої роботи, можна зробити висновки, що цитокіни TNF-α, IL-17, IL-23, INF-γ та IL-10 відіграють важливу роль у розвитку РеА, спричиненого окремими інфекціями EBV чи C. Trachomatis, й особливо при їх комбінації. Подальше вивчення їхнього рівня в різних стадіях захворювання допоможе визначити ступінь активності запального процесу та прогнозувати ризик розвитку ревматоїдного артриту чи іншої системної аутоімунної патології.

Література/References

1. Spaska GO. Clinical and epidemiological analysis hospitalization indicators Ministry's of Defense of Ukraine servicemen with reactive arthritis. Lik Sprava 2011; 3-4:143-9.
2. Posnett DN, Yarilin D. Amplification of autoimmune disease by infection Arthritis Res Ther 2005; 7: 74-84.
3. Driyanska VE, Drannik GN, Gaisenuk FZ. et al. Positive effects of modern immunocorrection according to the analysis of cytokines and SLPI in patients with pyelonephritis. Lik Sprava 2014; 12:45-56.
4. Kim T-H, Uhm W-S and. Inman R D. Pathogenesis of ankylosing spondylitis and reactive arthritis Curr Opinion Rheumatology 2005; 17:400-405.
5. Eliçabe R J, Di Genaro M S. Immunopathogenesis of reactive arthritis: Role of the cytokines World J Immunol 2014; July 27; 4(2): 78-87.
6. Krzystek-Korpacka M., Diakowska D., Neubauer K., Gamian A. Circulating midkine in malignant and non-malignant colorectal diseases. Cytokine, 2013; 64:158-164.
7. Robert M and Miossec P. IL-17 in Rheumatoid Arthritis and Precision Medicine: From Synovitis Expression to Circulating Bioactive Levels. Front Med (Lausanne) 2018;5: 364.
8. Lee Y. The role of interleukin-17 in bone metabolism and inflammatory skeletal diseases BMB Rep. 2013; Oct; 46(10): 479-483.
9. Tang C, Chen S, Qian H, et al. Interleukin-23: as a drug target for autoimmune inflammatory diseases. Blackwell Publishing Ltd, Immunology, 2011; 135: 112-124.
10. Hickman-Brecks CL, Racz JL, Meyer DM, LaBranche TP, Allen PM. Th17 cells can provide B cell help in autoantibody induced arthritis. J Autoimmun; 2011; 36: 65-75.
11. Singh R, Singh A, Aggarwal A, Aggarwal R, Misra R. Th1/Th17 cytokine profiles in patients with reactive arthritis/undifferentiated spondyloarthropathy. J Rheumatol. 2007; 34(11):2285-90.
12. Bas S, Neff L, Viatte S, Vuillet M, Spenato U, Guerne PA, Michel M, Tiercy JM, Butrimiene I, Gabay C. Relationship between gamma-interferon and interleukin-17 in Chlamydia trachomatis reactive arthritis. Clin Exp Rheumatol; 2009; 27: 885-886.
13. Eliçabe RJ, Cargnelutti E, Serer MI, Stege PW, Valdez SR, Toscano MA et al. Lack of TNFR p55 results in heightened expression of IFN-γ and IL-17 during the development of reactive arthritis. J Immunol 2010$ 185: 4485-4495.
14. O'Garra A, Barrat FJ, Castro AG, Vicari A, Hawrylowicz C. Strategies for use of IL-10 or its antagonists in human disease. Immunol Rev 2008$ 223: 114-131.
15. Chuklin SM, Pereiaslov AA, Posivnych MM. Pathogenesis and treatment of hemocoagulation disorders in an acute necrotic pancreatitis. Klin Khir. 2006;10:26-9.

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2019.02.12

Для листування:
м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010
Е-пошта: n.horbal@ukr.net

Стаття надійшла: 17.11.2019
Прийнята до друку: 17.12.2019
Опублікована онлайн: 26.01.2020

© Наталя Горбаль, 2019

ORCID ID
Horbal N.M.
https://orcid.org/0000-0002-1115-1539

Конфлікт інтересів: дослідження проводили за відсутності будь-яких комерційних або фінансових відносин, які могли б розглядатися як потенційний конфлікт інтересів.

Застосування противірусної терапії у пацієнтів із простою герпесвірусною інфекцією та системними захворюваннями сполучної тканини*

Наталя Горбаль

Львівський національний медичний університет імені Д.Галицького, м. Львів, Україна

Вступ. Враховуючи важливість простої герпесвірусної інфекції як одного з тригерів у розвитку системних захворювань сполучної тканини, вивчення і оцінка ефективності противірусного лікування є важливим питанням для цієї групи пацієнтів.

Метою роботи було дослідження клінічної ефективності противірусної терапії у пацієнтів із системними хворобами сполучної тканини та простою рецидивуючою герпесвірусною інфекцією під час, після лікування та у віддалений період, в залежності від отриманої терапії.

Матеріали і методи. У дослідженні брали участь 59 пацієнтів, які перебували на амбулаторному та стаціонарному лікуванні у Львівському обласному клінічному діагностичному центрі та Львівській обласній клінічній лікарні – клінічних базах кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Результати. На основі отриманих даних була розрахована клінічна ефективність лікування Інозину пранобексу (Новірину) у пацієнтів із легким, середньо-тяжким та тяжким перебігом простої герпесвірусної інфекції та системними захворюваннями сполучної тканини. Отримані результати свідчать, що застосування Інозину пранобексу у пацієнтів із легким перебігом простої герпесвірусної інфекції сприяло зменшенню головного болю у 82.4%, нормалізації температури – у 75.0%, зменшенню втоми – у 72.2% випадків. У групі пацієнтів із середньо-тяжким та тяжким перебігом простої герпесвірусної інфекції, які окрім терапії Інозином Пранобексу отримували ще додатково Ацикловір, зменшенню головного болю спостерігалося у 73.9%, нормалізація температури – у 66.6%, зменшення втоми – у 65.5% випадків.

Висновки. Застосування противірусної терапії у пацієнтів із системними захворюваннями сполучної тканин та простою рецидивуючою герпесвірусною інфекцією виявляло позитивний вплив на загальний стан пацієнтів, що було представлено у зменшенні інтенсивності та частоти виникнення головного болю, вираженості загальної втоми та нормалізації температури тіла у всіх групах пацієнтів. Тому застосування противірусної терапії у даної групи пацієнтів може бути рекомендоване у складі комплексної терапії та застосоване в якості персоніфікованого підходу до кожного пацієнта, який передбачає індивідуалізацію лікування.

Ключові слова: проста герпесвірусна інфекція, системні захворювання сполучної тканини, клінічні прояви, противірусна та імунотропна терапія

* Оприлюднено під час SMART LION 2019, 18-20 вересня, Львів

Peculiarities of of immunological parameters in patients with recurrent herpes simplex virus infection**

Natalia Horbal

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2019.02.12

For correspondence:
69, Pekarska St., Lviv, 79010
E-пошта: n.horbal@ukr.net

Received: Now 17, 2019
Accepted: Dec 17, 2019
Published online: Jan 26, 2019

© Natalia Horbal, 2019

ORCID ID
Horbal N.M.
https://orcid.org/0000-0002-1115-1539

Disclosures. No conflicts of interest, financial or otherwise, are declared by the author

Introduction. Considering the importance of herpes simplex virus infection as one of the triggers in the development of systemic connective tissue diseases, studying and evaluating the effectiveness of antiviral treatment is an important issue in this group of patients.

Aim. The investigation of clinical efficacy of antiviral therapy in patients with systemic connective tissue disease and chronic recurrent herpes during and after treatment and in the long term, depending on the therapy received.

Materials and methods. The study involved 59 patients who were treated at Lviv Regional Clinical Diagnostic Center and Lviv Regional Clinical Hospital - clinical centres of the Department of Clinical Immunology and Allergology of Danylo Halytsky Lviv National Medical University.

Results. Based on the data obtained, the clinical efficacy of Inosine pranobex (Novirini) in groups of patients with mild, moderate and severe herpes simplex infection and systemic connective tissue disease was calculated. The results show that use of Inosine Pranobex in patients with a mild course HSV 1/2 infection contributed to headache relief in 82.4%, temperature normalization in 75.0%, and decreases fatigue in 72.2%. In the group of patients with moderate to severe herpes virus infection, who received Acyclovir in addition to Inosine Pranobex, headache was reduced in 73.9%, temperature normalization in 66.6%, fatigue reduction in 65.5% of cases.

Conclusion. The use of antiviral therapy in patients with systemic connective tissue disease and recurrent herpes simplex virus infection had a positive effect on patients' general condition, which was manifested by reduced intensity and frequency of headaches, the severity of fatigue and normalization of body temperature in all patients. Therefore, we can recommend antiviral therapy for this group of patients as part of the complex therapy involving an individual approach to each patient, which presupposes personalized treatment.

Keywords: herpes simplex infection, connective tissue disease, clinical manifestation, antiviral and immunotropic therapy

** Presented as a lecture during SMART LION 2019, Lviv, September, 18-20, 2019

Introduction. Herpes infection is one of the most common infections, which is referred to a group of diseases that determine the future of infectious pathology according to the WHO [1]. Herpes simplex virus belongs to alpha herpesvirus subfamily with the large genome [2]. This is a type of microorganisms that a person contacts in early childhood. Most people carry on the primary infection without symptoms, and these viruses remain in the latent condition during a person's entire life [3]. So, HSV-1 is well known for its ability to establish lifelong latent infection in neurons and trigger reactivation and lytic infection mainly in epithelial or mucosal cells with frequent long exacerbations and high resistance to therapy [4, 5, 6, 7]. However, clinical manifestations of the infection, recurrence, and progression of the disease are determined not only by the efficient functioning of specific antiviral immunity but also by general reactivity of a macroorganism [8]. The interaction between the virus and the human body is a crucial step in the development of herpes infection. When immune surveillance disorder develops, the latent herpetic infection becomes active with frequent relapses and prolonged manifestations, which is associated with the immune system dysfunction - impaired antiviral surveillance with the subsequent possible hyperactivation of some parts of the immune system and its dysregulation [9].

General clinical manifestations include skin and mucosal infection, orofacial herpes, genital herpes, herpetic whitlow, herpes encephalitis, neonatal herpes acquired at the time of childbirth (although rare but a serious condition), herpes keratitis (damages eyes), and Alzheimer's disease [10, 11, 12].

Materials and methods. The study was conducted in accordance with the permission of the Bioethics Committee of Danylo Halytsky Lviv National Medical University (LNMU), protocol № 5 of 16.05.16. The study included 59 patients with different rheumatoid diseases: 27 patients with rheumatoid arthritis, 15 patients with systemic lupus erythematosus and mixed connective tissue disease, 11 patients with ankylosing spondylitis, 6 patients with systemic scleroderma. Considering the recurrence rate, all patients were divided into three groups - mild, moderate, and

Рис.1. Доповідає Наталя Горбаль під час SMART LION 2019 (Львів, 2019)

severe (mild - 1-2 recurrence cases per year; moderate - 3-5 cases per year with the complications or atypical course, and severe-more than 6 cases of HSV 1/2 per year with complications or atypical course). Patients of subgroup 1 (with a mild course of infection) received a therapeutic dose of Inosine pranobex (Novirin) 100 mg/kg/day during 1-14 days, and subsequently a maintenance dose of 50 mg/kg/day – 15th to 90th day. Patients of subgroup 2 (with a moderate and severe course of infection) received 100 mg/kg/day of Inosine pranobex (Novirin) and 1600 mg/day of Acyclovir during 14 days, followed by a maintenance dose of Inosine pranobex 50 mg/kg/day during up to 3 months.

Results. Patients with a mild course of recurrent HSV1/2 infection complained of vesicular rashes on lips, nose, chin, and cheeks; periodic headache, fatigue and fever within 37.3-37.7 °C. Patients with moderate and severe course of recurrent HSV1/2 infection complained not only of vesicular rash on the face but also on the skin of the perineum, buttocks, back, mucosa of the mouth, genital organs, which often have a generalized nature; complaints also included dizziness, intensive headache; fatigue, general

weakness, fever in the range of 37.5-37.9 °C or periodic fever above 38.5 °C; enlargement of lymph nodes, neuralgic pain, etc.

We analysed the dynamics of complaints from patients with recurrent HSV1/2-infection, such as headache, subfebrile temperature, increased fatigue after antiviral treatment and in the long term.

Out of patients with a mild course of recurrent HSV1/2 infection, before treatment headache (of low intensity) was observed in 13 (22.0%) patients; then it decreased gradually and disturbed four (6.8 %) patients by the end of treatment; in the long term - only two (3.4%) people complained of headache. In the group of patients with a moderate and severe course of infection, before treatment moderate or intense headache was observed in 32 (54.2%) patients, after treatment - in 8 (13.5%), and in the long term - in 7 (11.86%) patients.

In the group of patients with a mild course of HSV1/2 infection, subfebrile temperature (37.1 to 38.5 °C) before treatment was observed in 18 (30.5%) patients, after treatment - in three (5.1%), and in the long term - in one (1.7%) patient. In the group of patients with a moderate and severe course of HSV 1/2 infection, subfebrile temperature was registered in 25 (42.4%) patients, after treatment - in 8 (13.5%), and in the long term - in five (8.5%) patients.

Intensive fatigue in patients with a mild course of recurrent HSV1/2 infection was observed in 23 (39%) patients, after treatment - in 8 (13.5%), and in the long term - in 6 (10.2%) patients. In the group of patients with moderate and severe recurrent HSV1/2 infection, intense fatigue was observed in 30 (50.8%) patients, after treatment - in 14 (23.7%), and in the long term - in 12 (20.3%) patients.

In a group of patients with a mild course of recurrent HSV1/2 infection, lymphadenopathy was not observed before treatment. In the group of patients with a moderate and severe course of HSV1/2 infection, before treatment, an increase in submandibular lymph nodes (1.2-2.0 cm in diameter, mobile, slightly painful or painless) was observed in 7 (11.9%) patients. The size of lymph nodes normalized after treatment.

Summary: in the group of patients with a mild course of recurrent HSV1/2-infection, the treatment by Inosine Pranobex resulted in the relief in headache by 4 times, subfebrility by 5.7 and fatigue by 3.9 times respectively; in patients with moderate and severe infection, after the treatment with Inosine Pranobex + Acyclovir, headache was relieved by 3.8 times, subfebrility by 3 and fatigue by 2.9 times respectively.

Conclusion. Based on the data obtained, we have calculated the clinical efficacy of Inosine Pranobex. The use of Novirin in patients with a mild course HSV 1/2 infection contributed to headache relief in 82.4%, temperature normalization in 75.0%, and decreases fatigue in 72.2%, in patients with moderate and severe infection – in 73.9%, 66.6%, 65.5% respectively

References

1. Vyhovska O.V. Herpes virus infections in children: classification, clinical forms, manifestations, socio-medical aspects. Dutychyy likar. 2016; 4(49):41-51.
2. Su C, Zhang J, Zheng C. Herpes simplex virus 1 UL41 protein abrogates the antiviral activity of hZAP by degradingitsm RNA.Virol J. 2015; Dec 1;12:203.
3. Shmyha T.V., Hayevska V.Y., Hayevskyy V.Y. Features of the immune response in recurrent herpes virus infections of the first and second types. Klinichna ta eksperymentalna patolohiya. 2017; Tom XVI, №1 (59):190-194.
4. Su Chenhe, Zhan Guoqing, Zheng Chunfu. Evasion of host antiviral innate immunity by HSV-1, an update. Virology Journal. 2016;13:38.
5. Miranda-Saksena M., Denes E. C., Diefenbachand J. R., Cunningham L. A. Infection and Transport of Herpes Simplex Virus Type 1 in Neurons: Role of the Cytoskeleton. Viruses. 2018 Feb; 10(2): 92.
6. Belikova E.A., Ivanova G.F. Modern concepts of herpetic infection. Lakarstvennyy vestnik. 2015;3(59), tom 9:22-27.

7. You Yi, Wang Li, Yafei LI, Wang Qianqiu, Cao Shuanglin, Tu Yating [at all]. Multicenter randomized study of inosine pranobex versus acyclovir in the treatment of recurrent herpes labialis and recurrent herpes genitalis in Chinese patients. Journal of Dermatology. 2015;42:1-6.
8. Zlotnikova M. V., Novikova I. A. The mechanisms of natural and adaptive immunity in infections caused by herpes simplex viruses type 1 and 2 (lecture). Problemy zdorov'ya i ekologii. 2014:7-14.
9. Zhang Jie, Liu Huan, Wei Bin. Immune response of T cells during herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection. J Zhejiang UnivSci B. 2017 Apr.;18(4):277-288.
10. Murtaza M., Illzam Em., Muniandy Rk., Sharifah Am., Nang Mk., Ramesh B. Herpes simplex virus infections, Pathophysiology and Management. IOSR Journal of Dental and Medical Sciences. 2016;15(07):85-91.
11. Tognarelli I. E., Palomino F. T., Corrales N., Bueno M. S., Kalergis M. A., González1 A. P. Herpes Simplex Virus Evasion of Early Host Antiviral Responses. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.2019; Volume 9, Article 127:1-24.
12. Chopyak V.V. Lectures of clinical immunology and allergology for practitioners doctors. 2018;124-148.

Праці НТШ Медичні науки
2019, Том 55, № 1
ISSN 1563-3950 www.mspsss.org.ua

Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci
2019, Vol. 55, 1
www.mspsss.org.ua ISSN 1563-3950

Тридцять років відновленого Наукового Товариства Шевченка. Лікарська комісія – перші кроки

Олександр Кіцера

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

Документальні факти очевидців українського національного відродження 1980-х-1990-х років, процес відродження і перші кроки найстарішої української академічної наукової організації, передусім – її лікарської комісії Наукового Товариства Шевченка (ЛКНТШ), які відбувалися в останні роки існування Радянського Союзу на тлі, знаменних для науково - медичного суспільства подій того часу. Підкреслюється тісна співпраця лікарів – активних членів ЛКНТШ у всенародних патріотичних заходах того часу.

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2019.02.06

Для листування:
м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010
Е-пошта: ookitsera@gmail.com

Стаття надійшла: 7.11.2019
Прийнята до друку: 17.12.2019
Опублікована онлайн: 26.01.2020

© Oleksandr Kitsera, 2019

ORCID ID
Oleksandr Kitsera,
https://orcid.org/0000-0002-4457-6410

Конфлікт інтересів: Автор декларує відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: національне відродження, лікарська комісія, Львів, Наукове Товариство імені Шевченка, Українське Лікарське Товариство, Народна Лічниця

Thirtieth Anniversary of the Renewed Shevchenko Scientific Society. Medical Commission - the First Steps

Oleksandr Kitsera

Danylo Halytsky National Medical University, Lviv, Ukraine

The revival of several Ukrainian public organizations took place against the background of changes inherent in the national policy of the Soviet Union in the last years of its existence.

The author, one of the participants of the Ukrainian national revival of the 1880-1990s, describes the process of revival and the first steps of the oldest Ukrainian academic scientific organization - Shevchenko Scientific Society, and first of all - its medical committee, among other manifestations of national revival in the late 1980s in Lviv and Ukraine in general.

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2019.02.05

For correspondence:
69, Pekarska St., Lviv, 79010
Е-пошта: ookitsera@gmail.com

Received: Nov, 7, 2019
Accepted: Dec, 17, 2019
Published online: Jan, 26, 2019

© Oleksandr Kitsera, 2019

ORCID ID
Oleksandr Kitsera,
https://orcid.org/0000-0002-4457-6410

Disclosures. No conflicts of interest, financial or otherwise, are declared by the author

The restoration of non-governmental Ukrainian organizations whose activities ceased in 1939-1940, took place against the backdrop of other events of that time that were significant for the medical community. Close cooperation among doctors, active members of the Society, in national patriotic events of that time, and the restoration of printed media of the Society is emphasized.

Keywords: national revival, medical commission, Lviv, Shevchenko Scientific Society, Ukrainian Medical Society, Narodna Lichnytsya.

Рис. 1. Доповідає Олександр Кіцера під час семінару «Здобутки членів відновленого НТШ в Україні в царині природничих наук» (Львів, 2019)

Мою розповідь належалось би розпочати з подій тридцятирічної давності (рис. 1). А проте…Я повертаюся до далекого вже 1964 року. 150 років від дня народження патрона ЛКНТШ. Національно свідомим львівським гірським туристам і альпіністам вдається добитися у комсомольського керівництва області дозволу відзначити цю дату масовим сходженням на панівну вершину українських Карпат Говерлу. Перша «Говерляна»… На вершину підіймається 600 осіб, серед яких і автор публікації. В наплечнику одного з них – погруддя Шевченка, дбайливо загорнене в м’яку тканину. Співаємо «Заповіт» (незабаром його виконання надовго заборонять). Серед керівного складу Шевченківської «Говерляни» - молоді науковці – майбутні дійсні члени НТШ: альпіністи Борис Білинський, Роман Базилевич і Олександра Кіцери – того часу – голова клубу спортивного туризму. Погруддя зняли наступного дня, чого і слід було чекати.

Кінець 1980-х. До мене на кафедру заходить той-таки Борис Білинський і запитує: «Як би ти подивився на відновлення діяльності Наукового Товариства імені Шевченка?». А мені ще не віриться, що це можливе. Хоча..ніби ж уже йде «перебудова». Наступного тижня приходить професор Ярослав Ганіткевич, вже з конкретними планами діяльності лікарської комісії ще, de facto, неіснуючого НТШ.

І, нарешті, 21 жовтня 1989 року. Зала Львівської обласної організації охорони пам’яток історії та культури переповнена. Серед делегатів та гостей – 4 академіки, два члени-кореспонденти, 29 докторів та 47 кандидатів наук. Тут і там –сиві голови «дорадянських» членів НТШ, науковці з української діаспори. Із лікарів-науковців присутні Борис Білинський, Ярослав Ганіткевич, Юрій Коржинський, Степан Мартинів, Анна Рудницька, Павло Скочій (Скочій, Кіцера, 1989)

На трибуну виходить секретар Львівського обкому компартії Володимир Гончарук. Ну, звісно, а як же тут без компартії? А проте пан, вибачте ще товариш Гончарук «курує науку» і його сприймають прихильно. Чи не вперше з уст компартійного діяча звучать слова про українське національне відродження, українську національну науку. Виступають академік АН України (натоді ще УРСР) Р.Кучер. ветеран української науки Северин Пастернак, преставник американської асоціації музеїв доктор Мирон Стадник, літературознавець і історик з Варшави Євген Місило, професор з Канади Олег Ільницький, поет Роман Лубківський. Від лікарів-науковців слово бере професор Ярослав Ганіткевич. Він розповів про працю заснованої 1898 року лікарської комісії НТШ (ЛКНТШ) та представив програму роботи відновленої комісії.

Головою відродженого НТШ обрано члена-кореспондента АН України Олега Романіва (рис. 2) його заступниками – Юлія Бабея та Ярослава Ісаєвича. Головою лікарської комісії обрано професора Ярослава Ганіткевича (Скочій, Кіцера, 1989; Падох, 1990) (рис. 3).

Рис. 2. Перший голова Наукового Товариства імені Шевченка, професор Олег Романів

Рис. 3. Члени лікарської комісії НТШ з головою НТШ Олегом Романівим, 90-і роки. Анна Рудницька, Ярема Томашевський, невідома, Ірина Даценко, Олег Романів, Наталя Виноград (1 ряд зліва направо), Олег Кіцера, невідома, Ярослав Ганіткевич (2 ряд зліва направо)

Дещо пізніше, 20 листопада 1989 року у великій авдиторії Анатомічного корпусу Львівського медичного інституту відбулося засідання ініціативної групи ЛК НТШ. Обговорено і схвалено програму діяльности Лікарської Комісії. Обрано заступника голови Олександра Кіцеру і секретаря Анну Рудницьку.

Вже через тиждень відбулося розширене засідання ЛК НТШ з участю голови НТШ члена-кореспондента АН України Олега Романіва та понад 100 викладачів, лікарів, студентів. Заслухано доповіді «З історії Наукового Товариства імені Шевченка» (О.Кіцера), «Історія лікарської комісії НТШ (А.Рудницька), розповідь Б.Білинського про поїздку у США, прийнято програму діяльності ЛК НТШ.

Наступне розширене засідання відбулося напередодні Різдвяних свят - 4 січня 1990 року. В ньому взяв участь гість із Києва, отоневролог, старший науковий співробітник Костянтин Тринус. Він поділився враженнями від наукової поїздки до США і передав у дар НТШ книгу, яка зберігалася в його сім'ї авторства Кирила Студинського, видану 1916 року «Діяльність Львівської духовної семінарії в часи Маркіяна Шашкевича». З доповіддю «Спадщина НТШ та її доля» виступив письменник Роман Горак. З різдвяними колядками та віншуваннями виступила студентська група «Медікус».

Члени ЛК НТШ взяли активну участь в «Українській хвилі» на честь Злуки ЗУНР і УНР, забезпечуючи нерозривність живого ланцюга на Золочівській частині траси (рис. 4).

Рис. 4. Афіша «Української хвилі» у 1990 році

На наступному засіданні ЛК НТШ склад Товариства поповнився новими достойними членами, відомими науковими меликами: Юліаном Дециком, Романом Рудим, Романом Орачем, Романом Дуткою, Михайлом Нетлюхом, Михайлом Подільчаком, Василем Боянівським та двома київськими вченими – Любомиром Пирогом і Костянтином Тринусом. Власне на цьому засіданні гостро поставлено питання підготовки україномовних підручників для студентів та українського медичного тлумачного словника. Вирішено звернутися до Міністерства Охорони Здоров'я та Ради Міністрів УРСР відновити видання українською мовою «Медичного журналу» та часопису «Українські Медичні вісті». Згодом до цієї діяльності долучився д-р Павло Джуль з США (рис. 5).

У березні 1990 року ЛК НТШ відгукнулася на заклик Ради Студентського Братства підтримати загальноінститутський страйк з вимогою звільнити заарештованих в Києві студентів. Цього ж часу члени ЛК НТШ активно включилися до боротьби за збереження і відновлення стрілецьких поховань на Збоїщах у Львові.

Продовженням «словникової теми» стала зустріч членів ЛК НТШ 19 березня 1990 року з професором Сорбони, директором Інституту Енциклопедії Українознавства, президентом Европейського осередку НТШ Аркадієм Жуковським, який розповів про

працю керованих ним установ та відповів на численні запитання слухачів.

Рис. 5. Професори О.Кіцера (ліворуч) і Є.Панасюк (у центрі), д-р П.Джуль (праворуч)

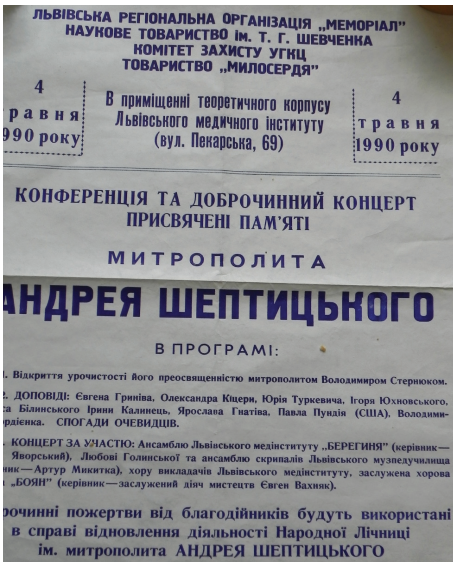
23 березня того ж таки 1990 року можна уважати днем народження, чи радше відродження видання «Лікарського збірника». Є.Озаркевичем у 1998 р. обрано редакційну колегію у складі професорів Ярослава Ганіткевича, Михайла Дубового, Михайла Подільчака та доцента Анни Рудницької. Подальшій праці над збірником присвячено і засідання 21 травня.

Упродовж 1990 – початку 1991 року лікарська комісія проводила конкурс на найкращу працю молодих лікарів-науковців з питань історії медицини в Україні, сучасних проблем охорони здоров'я в Україні.

16-17 березня 1990р. відбулася перша наукова сесія НТШ у Львові на тему «Наукове товариство імені Шевченка та українське національне відродження». Вперше за історію радянської України в цій конференції взяли участь численні делегації зарубіжних організацій НТШ за ініціативи Є.Озаркевича.

28 квітня 1990 року відродилося Українське Лікарське Товариство, яке постало 1910 року і насильно припинило свою діяльність «золотого вересня»1939 року. Як новообраний Голова УЛТ у Львові я склав присягу на Св. Письмі і національному прапорі України. Головою Суду Лікарської чести обрано ветерана УЛТ всіма шанованого доктора Богдана Надрагу. В квітні 1990 року ми з професором Юрієм Туркевичем виступили з ініціативою вшанування Князя Української Греко-Католицької церкви, доброчинця і мецената української медицини, почесного члена НТШ митрополита Андрея Шептицького. Конференція готувалася в обстановці строгої секретності. До організації Урочистої Академії залучено, окрім ЛК НТШ, регіональну організацію «Меморіал», комітет захисту УГКЦ та товариство «Милосердя» (рис.6) Дійсний член НТШ, ректор професор Павловський дозволив провести захід в актовому залі Львівського медичного інституту. Оголошення про захід розповсюджено Львовом після обіду 3 травня (рис.7)

Рис. 6. На Урочистій Академії на пошану Митрополита Андрея Шептицького, Львів, 1990 р.



ЛЬВІВСЬКА РЕГІОНАЛЬНА ОРГАНІЗАЦІЯ „МЕМОРІАЛ"
НАУКОВЕ ТОВАРИСТВО ім. Т. Г. ШЕВЧЕНКА
КОМІТЕТ ЗАХИСТУ УГКЦ
ТОВАРИСТВО „МИЛОСЕРДЯ"

4 травня 1990 року

В приміщенні теоретичного корпусу Львівського медичного інституту (вул. Пекарська, 69)

4 травня 1990 року

КОНФЕРЕНЦІЯ ТА ДОБРОЧИННИЙ КОНЦЕРТ ПРИСВЯЧЕНІ ПАМ'ЯТІ

МИТРОПОЛИТА

АНДРЕЯ ШЕПТИЦЬКОГО

В ПРОГРАМІ:

1. Відкриття урочистості його преосвященністю митрополитом Володимиром Стернюком.
2. ДОПОВІДІ: Євгена Гриніва, Олександра Кіцери, Юрія Туркевича, Ігоря Юхновського, Ірини Калинець, Ярослава Гнатіва, Павла Пундія (США), Володимира Білинського, Ірини Калинець, Ярослава Гнатіва, Павла Пундія (США), Володимирдієнка. СПОГАДИ ОЧЕВИДЦІВ.
3. КОНЦЕРТ ЗА УЧАСТЮ: Ансамблю Львівського медінституту „БЕРЕГИНЯ" (керівник—Яворський), Любові Голинської та ансамблю скрипалів Львівського музпедучилища (керівник—Артур Микитка), хору викладачів Львівського медінституту, заслужена хорова „БОЯН" (керівник—заслужений діяч мистецтв Євген Вахняк).

Урочинні пожертви від благодійників будуть використані в справі відновлення діяльності Народної Лічниці ім. митрополита АНДРЕЯ ШЕПТИЦЬКОГО

Рис. 7. Афіша першої конференції пам'яті Митрополита Андрея Шептицького

4 травня відбулася урочиста академія, поєднана з доброчинним концертом за участі містоблюстителя митрополичого престолу архиєпископа Володимира Стернюка. Тран-

сляцію слухали на прилеглій площі ті, кого не вмістила переповнена актова зала.

Того ж часу організовано Медичну комісію Крайової ради Народного Руху України, яку очолив дійсний член НТШ професор Борис Білинський (рис. 8)

Рис. 8. Виступає Борис Білинський, голова Медичної Комісії РУХу

9 червня в Палаці Культури ім. Ґаґаріна за широкої участі громадськості і духовенства відбулися установчі збори товариства «Народна Лічниця». Головою Ради товариства став лікар Юрій Дашо (рис. 9)

Рис. 9. На установчих зборах товариства «Народна лічниця», 9 червня 1990 р.

Наприкінці буремного 1990 року Лікарська Комісія НТШ, група науковців Львівського медичного інституту та Президія НТШ звернулися до Ради Міністрів УРСР і міністра охорони здоров'я України з проханням відновити видання україномовних медичних фахових журналів та часописів (Нечаєв, Библюк, Кіцера та ін.1991).

Того ж часу Українське Лікарське Товариство у Львові і Львівський державний медичний інститут виступили з ініціативою складання оновленого тексту присяги лікаря України. Ми, разом з Михайлом Павловським склали оновлений, українізований та християнський варіант клятви Гіпократа. На жаль, владні структури його відхилили, як надто патріотичний і надто християнський (Павловський, Кіцера, 1992).

1991 рік відзначився виходом в світ оновленого «Лікарського Збірника» НТШ, обсягом в 96 сторінок, позначеного 1 числом нової серії (рис. 10).

Збірник містив Відозву до лікарської громадськості, 9 наукових статей, огляд, три статті з історії НТШ та УЛТ, матеріали «Із спадщини НТШ, 8 ювілейних статей, хроніку подій та «Наш календар» (Лікарський Збірник, 1991).

Рис. 10. Обкладинка 1 числа нової серії «Лікарського збірника», 1991 р.

Того ж таки 1990 року у Львові та Києві (вперше в Україні) відбувся Третій Конгрес Світової Федерації Українських лікарських товариств (рис. 5). Українське лікарське Товариство у Львові, ядро якого складали

члени Лікарської Комісії НТШ успішно виграло боротьбу у компартійного керівництва за виконання на відкритті Конгресу українського нацонального гімну та встановлення на сцені Національного прапора, створило алтернативну культурну програму Конгресу (Корчак-Гординський, 1990; Програма культурних заходів, 1991).

Рис.11. На одному з засідань Лікарської Комісії НТШ: Р.Дутка, О.Кіцера, Б.Білинський (зліва направо)

В часі серпневого путчу ГКЧП Українське Лікарське Товариство у Львові за участі активістів Лікарської Комісії НТШ готували сітку пунктів надання медичної допомоги учасникам актів непокори.

Потрібно відзначити, що становлення Лікарської Комісії НТШ відбувалося у тісній взаємодії інших українських патріотичних організацій, передусім Українського Лікарського Товариства (рис. 11). Нині ми, ветерани, з ностальгією згадуємо події тридцятирічної давності і покладаємо надії на нові успіхи молодого поповнення Товариства.

Література/References

1. Holubets M. Narodnyi Ruh Ukrainy [National Movement of Ukraine]. Lvivshchyna. Rik pershyi. Lviv-«Polli», 1988, 32 p [In Ukrainian].
2. Hotsko-Nei L. Ukrainske Likarske Tovarystvo u Lvovi [Ukrainian Medical Association in Lviv] (dijalnist u 1990-2000 rokakh).-Lviv-2000, 67p [In Ukrainian].
3. Korchak-Hordynskyi O. Tretii zjizd Svitovoi Federatsii Ukrainskykh Likarskykh Tovarystv u Kyievi i Lvovi v dniah vid 3-ho do 16 serpnia 1990 r. [Third Congress of the World Federation of Ukrainian Medical Societies in Kyiv and Lviv] Ukrainskyi Holos/Kanadiiskyi Farmer.-1990, november 19. [In Ukrainian].
4. Kosiv M. Informatsijne povidomlennia (pro ustanovchu konferentsiiu Narodnoho Ruhu Ukrainy za perebudovu) [Information message (on the constituent conference of Ukraine National Movement for restructuring]: «Viche», 1989, №1 [In Ukrainian].
5. Likarskyi zbirnyk Nova seriia [Medical Collection New Series] Tom1 Lviv-1991, 96 p. [In Ukrainian].
6. Nechaiev S., Bybliuk O., Kitsera O., Komorovskyj R., Mialkovskyj V., Dushkevych I., Huk I., Shtul A., Prypko M. Zvernennia uchasnykiv i hostei 1 Europeiskoho konhresu Ukrainskykh Likarskyh Tovarystv do demokratychnyh Rad narodnyh deputativ Lvova ta Lvivskoi oblasti; Vytiah z rezoliutsii Yevropeiskoho Konhresu Ukrainskykh Likarskykh Tovarystv [Appeal of participants and guests of the 1st European Congress of Ukrainian Medical Societies to the Democratic Councils of People's Deputies Lviv and Lviv region; Excerpt from the European Congress resolution of Ukrainian Medicinal Societies: National Health]. Narodne Zdorovia.-1991, №7, p.1-2; [In Ukrainian].
7. Pavlovskyi M., Kitsera O. Kazhu te, shcho dumaiu (interviu) [I say what I think (interview)]: Narodne Zdorovia.-1992.-№1 (13).-p.2-2; [In Ukrainian].
8. Pavlovskyi M., Kitsera O. Kliatva likaria Ukrainy (proekt) [Oath of the Doctor of Ukraine (project)] Narodne Zdorovia.-1992.-№1 (13).-p.1-1; [In Ukrainian].
9. Padokh Ya. Rozpovid pro vidvidyny Lvova i vidrodzhennia Lvivskoho NTSh [Visits and the Revival of the Lviv NTSh] - Svoboda (USA).-1990, Jan 5th, 3 №105, 3p.
10. Panchyshyn A. Muzei istorii halytskoji medytsyny [History Museum of Galician Medicine]: Medychna Gazeta.-1994, 333-34 (34-35), p.4-4. [In Ukrainian].
11. Prohrama Kongresu (Europeiskyi Kongres Ukrainskyh Likarskyh Tovarystv; Ukrainske Likarske Tovarystvo

Ivano-Frankivshchyny [European Congress of Ukrainian Medical Societies Program; Ukrainian Medical Society of Ivano-Frankivsk].- 1991,may 23-28.-Ivano-frankivsk-1991.-8 p. [In Ukrainian].
12. Programa kulturnykh zahodiv (Tretii Konhres Svitovoi Federatsii Ukrainskyh Likarskyh Tovarystv)-1990, august 11-16.-Lviv, 8 p. [In Ukrainian].
13. Lvivskyi Derzhavnyi medychnyi instytut, Ukrainske Likarske Tovarystvo u Lvovi, Naukove Tovarystvo im. T.Shevchenka u Lvovi. Prohrama naukovoi konferentsii «Aktualni problemy ukrainskoi medychnoi terminologii». [Program of Cultural Events (Third Congress of the World Federation of Ukrainian Medical Societies)] Lviv-1993, may 27-29, 12 p. [In Ukrainian].
14. Skochii P., Kitsera O. Vidrodzhennia Naukovoho tovarystva im. Shevchenka u Lvovi: [Revival of the Shevchenko Scientific Society in Lviv]: Medychni Kadry.-1989, №31 (1362).-p.1. [In Ukrainian].
15. Stetsiv H. Vidrodzhennia hramu nauky i kultury: [The Revival of Science and Culture Temple].- Leninska Molod, 1989. October 26; [In Ukrainian].
16. Turkevych Yu., Boryskevych M. Myloserdia povertaietsia (Vidnovleno tovarystvo «Narodna Lichnytsia» imeni mytropolyta Andreia Sheptytskoho): [Charity Returns (Metropolitan Andrey Sheptytsky's «National Hospital» Society restored)] .- Medychni Kadry, 1990, №21(1359), p.1-2. [In Ukrainian].

Alta alatis patent
[Небо для тих, хто має крила]
(з нагоди ювілею д-ра Василя Лончини)

Уляна Підвальна

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2019.02.07

Для листування:
м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010
Е-пошта: uljaska.p@gmail.com

Стаття надійшла: 12.12.2019
Прийнята до друку: 20.12.2019
Опублікована онлайн: 26.01.2020

© Uliana Pidvalna, 2019

ORCID ID
Uliana Pidvalna:
https://orcid.org/0000-0001-7360-8111

Конфлікт інтересів: Автор декларує відсутність конфлікту інтересів.

Доктор Василь Андрій Лончина (06.10.1949) – американець, українського походження. Лікар, серцево-торакальний хірург в Університеті Чикаго (до 2014 р.). Стипендіат програми Фулбрайт (2016-2017) в Україні. Редактор книги «Важкі рішення в кардіоторакальній хірургії в невідкладних станах» (Springer, 2019). Член Пласту, Наукового товариства Шевченка (НТШ), Європейської асоціації кардіо-торакальних хірургів (EACTS), Американського коледжу хірургів (ACS) та Американського коледжу кардіологів (ACC). Багатогранна особистість із 45-річним стажем лікаря у клініках США. Сьогодні: заступник головного редактора журналу «Праці Наукового Товариства ім. Шеченка Медичні науки», лектор курсу «Етика лікаря» у Школі біоетики Українського Католицького Університету, поплічник відділення серцевої хірургії Львівської обласної клінічної лікарні. У статті коротко подано біографічні відомості з нагоди 70-річного ювілею пана Василя Лончини.

Ключові слова: Василь Лончина, кардіо-торакальний хірург, українці Америки.

Alta alatis patent
[The sky for those who have wings]
(on the occasion of Dr. Vassyl Lonchyna's anniversary)

Uliana Pidvalna

Danylo Halytsky National Medical University, Lviv, Ukraine

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2019.02.07

For correspondence:
69, Pekarska St., Lviv, 79010
Е-пошта: uljaska.p@gmail.com

Received: Dec 12, 2019
Accepted: Dec 20, 2019
Published online: Jan 26, 2019

© Uliana Pidvalna, 2019

ORCID ID
Uliana Pidvalna:
https://orcid.org/0000-0001-7360-8111

Disclosures. No conflicts of interest, financial or otherwise, are declared by the author

Dr. Vassyl Andriy Lonchyna (October 6, 1949), an American of Ukrainian descent, is a cardio-thoracic surgeon and critical care specialist at the University of Chicago (until 2014). In 2016-2017 he was a US Fulbright Scholar in Ukraine, studying the medical education system. In 2017-2018 he completed a fellowship at The MacLean Center for Medical Ethics at The University of Chicago and edited the book «Difficult Decisions in Cardiothoracic Critical Care Surgery» (Springer, 2019). He is a member of Plast, The Shevchenko Scientific Society (SSS), The Society of Thoracic Surgeons (STS), The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), The American College of Surgeons (ACS) and The American College of Cardiology (ACC). He has a multifaceted personality with 45 years of physician experience at US clinics. Today, he is an Associate Editor of the journal «Proceedings of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences.», a lecturer of «Ethics for the physician» course at the School of Bioethics of the Ukrainian Catholic University (Lviv), and an associate of the Cardiac Surgery Department of the Lviv Regional Clinical Hospital. The article briefly presents biographical information on the occasion of Mr. Vassyl Lonchyna's 70th anniversary.

Key words: Vassyl Lonchyna, cardiothoracic surgeon, Ukrainians of America.

«Моїм батькам, Богдану та Орисі, що приготували до мандрівки життям, моїй дружині та найкращому другу, Роксоляні, з ким я розділяю життєвий шлях та моїм доням, Меланії та Інні, які створюють цю подорож прекрасною».

Рис. 1. Д-р Василь Андрій Лончина

У руках тримаю книгу «Важкі рішення в кардіоторакальній хірургії в невідкладних станах» за редакцією Василя Лончини (Springer, 2019) – 719 сторінок рекомендацій, порад, пояснень, обговорень, прикладів, які ґрунтуються на засадах доказової медицини [1]. Десятки років практики у нелегких відділеннях, сотні, а може й тисячі, безсонних нічних чергувань, складні кардіо-торакальні операції, повторні заїзди в операційну, непланові ЕКМО, повторні стернотомії, дренажі, перев'язки, одужання, ускладнення, летальності.... Це рутинна діяльність лікаря, який відповідально виконує свою роботу (рис. 1). Лікар, який вкладає свої знання, вміння, досвід у кожного пацієнта, щоб допомогти, зарадити, врятувати.... Гортаючи сторінки, розумію, які складні рішення доводиться приймати хірургу, який оперує. Починаю припускати, що це шалений тиск, який змушує Тебе подумки повертатися до пацієнта, перегортувати у пам'яті хід операції, сумніватися чи запевняти себе, що це було найліпщим рішенням. Пізніми ночами гортати книжки, вивчати нові рекомендації, радитися з колегами, писати статті....

Мій розум (як читача) прагне повернутися на початок – до прологу, до слів, які перекладені та запозичені з книжки «Важкі рішення в кардіоторакальній хірургії в невідкладних станах». Кілька речень, що якнайглибше пояснють сутність людини, яка це написала. Я б схарактеризувала автора прологу як доброго сина, люблячого чоловіка та прекрасного батька.

Доктор Василь Лончина – це та людина, знати яку – щастя.

Василь Андрій Лончина народився 6 жовтня 1949 р. у Сполучених Штатах Америки у родині українців, які змушені були залишити Львів (Україна) 1944 р. перед наступом більшовиків (час радянської окупації). Батьки – Богдан та Орися виховували п'ятеро дітей. Перша локація сім'ї – невеличке містечко Стюбенвіл (штат Огайо), згодом перебралися до Детройту, до численної української громади [2]. Родина Лончини – активні громадські діячі, учасники «Пласту», випускники Католицької вищої школи Детройту.

Паростки бажання стати лікарем з'явилися ще в дитинстві. Крок за кроком: від бакалаврату з біології (University of Detroit BS,1971), медичної школи (Wayne State University MD, 1975) до резидентури (Duke University General Surgery Residency, 1975-1977; Loyola University General Surgery Residency, 1977-1980). Опісля чотири роки військової служби у Військово-повітряних силах США (USAF Military Service 1980-1984), чергове продовження резидентури як кардіоторакальний хірург (Loyola University Cardiothoracic Residency 1984-1987). Далі університет Лайоли (Loyola University Faculty 1987-1998), Тюлану (Tulane University, Professor and Chief, Division of Cardiothoracic Surgery, 1998-1999), Чикаго (Chicago, 2000-2005), Строгер (Stroger Hospital, IL, 2006-2010), на завершення Університет Чикаго (University of Chicago, 2011-2014) [3].

Величезним досвідом і вміннями пан Василь щиро ділиться, продовжує поширювати свій досвід серед колег в Україні. Розпочалося це ще 25 років тому, у 90-х роках, коли дружина Василя Лончини – пані Роксоляна Тим'як-Лончина вперше відвідала Україну з місією «Медицина на колесах». Відтоді подружжя зробило чимало: у медичному аспекті (п. Роксоляна – стоматолог) і в громадському,

соціальному, політичному, навчальному та науковому. Помаранчева революція (2004), Революції Гідності (2014), спостерігачі під час виборів у східних і південних областях (Донецьк, Одеса, Полтава, Дніпро) [4].

Як кардіохірург пан Василь щоразу у Львові відвідує відділення серцевої хірургії Львівської обласної клінічної лікарні. Допомогає інструментарієм, розхідниками, апаратами штучного кровообігу, англомовними книгами (коли були недоступні в Україні). Завдяки його порадам лікарі відділення зареєструвалися та стали членами Європейської асоціації серцево-судинних хірургів (EACTS), що дає доступ до нових методик і величезної бази даних. З розповідей пана Василя довідалися, що численна громада Чикаго роками збирала медичне устаткування, орендувала фургони для зберігання, відправляла великі партії гуманітарної допомоги в Україну.

Новим етапом у житті родини Василя Лончини стала його участь у програмі Фулбрайт (Fulbright U.S. Scholar Program, 2016-2017). Науково-дослідницький проект стосувався революції у навчальній програмі медичної школи України (Revolution in Medical School Curriculum is Long Overdue in Ukraine in the 21st Century). Десятки університетів, відвідування лекцій, розмови з професорсько-викладацьким штатом і студентами. Вивчення проблеми у системі освіти, щоб зрозуміти як її змінити. Вагомою діяльністю д-ра В. Лончини стала співпраця з лікарською комісією НТШ (рис. 2). Є люди, які лише критикують, а є, які аналізують і змінюють. У стінах Українського Католицького Університету (УКУ) доктор Лончина прочитав перші лекції з етичних аспектів діяльності медичних працівників, що стало початком курсу лекцій «Етика лікаря» у Школі біоетики УКУ [5].

Попри лаконічно подані внески – їх ще десятки, сотні, тисячі.... Більш чи менш значущі, глобальні та локальні.... Та це, без сумніву, Людина, яка змінює світ, починаючи з себе.

Переглядаючи інтерв'ю з представниками діаспори, натрапляєш на запитання: «Ким відчуває себе Ваша родина: українцями, які втілили американську мрію чи американцями»? Намагаючись роздобути біографічні дані про пана Василя, натрапила в пошуковику на репліку, яка точно описує сутність

Рис. 2. Голова НТШ Роман Кушнір (ліворуч) і д-р Василь Лончина (праворуч), Львів, 2019 р.

родини Василя Лончини: «Син Богдана-Івана, брат Гліба, внук Василя Лончин» [7]. Кожне з цих імен має посилання на сторінку в «Енциклопедії сучасної України».

Я насправді пишаюся такими Людьми. Горда, коли бачу як пан Василь і його дружина (Рис. 3) – пані Роксоляна – носять національний стрій, колядують, експонують вишиванки зі сімейної колекції (Рис. 4), друкують книги про українців і для українців, не втомлюються приїжджати до України, не критикувати, а радити. Люди, які тішаться нашими здобутками, щиро радіють успіхам, завжди посміхаються й обіймають, щоб підтримати. Організовують благодійні вечори, збирають та інвестують кошти на підтримку сиротинців, воїнів, стипендійних програм, потребуючих...

Лікарська комісія Наукового товариства Шевченка дякує редакторові журналу «Медичні науки (НТШ). Праці НТШ» панові Василю Лончині за багаторічну кропітку працю у рецензуванні статей, просуванні ідей в рамках симпозіуму SMART LION, підтримку

Рис. 3. Д-р Василь Лончина з дружиною д-р Роксоляною Тим'як-Лончина (2017)

Рис. 3. Різдвяна виставка вишиванок, які створили чотири покоління родини Роксоляни Тим'як-Лончини. Український національний музей (2018 р., Чикаго)

та поради. З нагоди ювілею прийміть наші найщиріші вітання! Невтомності на шляху до мрії! Нехай задуми стають реальністю. Довгих здорових років життя для Вас, Вашої чудової дружини, нашого щирого друга, пані Роксоляни, та доброї долі Вашій сім'ї.

Многая Літа! СКОБ!

У вірші «Крила» Ліна Костенко писала: «А й правда, крилатим ґрунту не треба…». Високих польотів!

Alta alatis patent

[Небо для тих, хто має крила (лат.)].

Подяка:
Автор висловлює подяку журналістам, матеріали яких використано для написання статті.

Літератури/References

1. Lonchyna V.A. Introduction. In: Lonchyna VA, editor. Difficult Decisions in Cardiothoracic Critical Care Surgery. Springer, Cham, Switzerland: Springer Nature; 2019:1-11.
2. Vassyl Lonchyna: «Ethics, it is like cement, which consolidates knowledge». 19 October 2017. Available at: https://zbruc.eu/node/72004. Accessed on 11/5/2019.
3. Vassyl A. Lonchyna, M.D. CTS. Available at: https://www.ctsnet.org/home/vlonchyna. Accessed on 11/5/2019.
4. When things are more eloquent than words. 31.10.2017. Available at: https://photo-lviv.in.ua/koly-spravy-krasnomovnishi-za-bud-yaki-slova/. Accessed on 11/5/2019.
5. Lonchyna Vassyl. Fulbright Scholar Program. Available at: https://www.cies.org/grantee/vassyl-lonchyna. Accessed on 11/6/2019.
6. Lonchyna V. School of Bioethics. Available at: http://bioethics.ucu.edu.ua/coaches/. Accessed on 11/6/2019.
7. Lonchyna Vassyl. Encyclopedia of modern Ukraine. 2016. Available at: http://esu.com.ua/search_articles.php?id=56400. Accessed on 11/6/2019.

Цервікальний скринінг від «Ескулаб»

Сьогодні українці, усвідомлюючи цінність власного здоров'я, набагато частіше звертаються для отримання діагностичних послуг і обирають для цього приватні медичні лабораторії, бо на практиці виявляється, що саме вони мають достатні можливості для проведення комплексних, деталізованих і високоточних досліджень.

Одним із беззаперечних лідерів на цьому ринку є медична лабораторія «Ескулаб», яка була заснована у 2009 році, та налічує найбільшу мережу відділень у Західній Україні. За роки успішної діяльності лабораторія завоювала довіру клієнтів і медичних працівників, пропонуючи понад 820 видів різноманітних лабораторних досліджень, серед яких – низка унікальних для України. Якість запропонованих послуг повністю відповідає стандартам Європейського союзу, а ціни – значно нижчі, ніж у сусідніх країнах. «Ескулаб» постійно розвивається та пропонує нові послуги, спрямовані на профілактику захворювань, які є ключовими викликами для здоров'я нації.

У медичній лабораторії «Ескулаб» було запроваджено пакетну пропозицію № 54 «Цервікальний скринінг», який має на меті профілактику, раннє та своєчасне виявлення передракових змін і раку шийки матки.

Проблема раку шийки матки (РШМ) надзвичайно актуальна не тільки в Україні, а й у цілому світі. У 2015 році фахівці ВООЗ зробили невтішний прогноз: якщо не вживати невідкладних заходів з профілактики РШМ, то через 10 років кількість жінок, які щорічно помирають від цієї хвороби, зросте майже на 25 %.

В Україні раком шийки матки хворіє в середньому 20 жінок зі 100 тисяч. Досліджено, що у 10 з них захворювання діагностується на III-IV стадіях, які практично невиліковні. Хоч раніше вважалося, що у групі ризику – жінки віком 38-44 роки, сьогодні недуга «молодшає» і все частіше вражає молодших за віком жінок.

Водночас РШМ може бути якщо не елімінованим взагалі, то контрольованим. Адже розвитку інвазійного РШМ передують поступові етапи порушення проліферації та диференціації клітин сквамозного або циліндричного епітелію –стадії передраку: дисплазія або цервікальна інтраепітеліальна неоплазія, які, не маючи жодних проявів, ефективно можуть бути виявлені за допомогою економічно доступних скринінгових методів.

До чинників ризику розвитку РШМ належать безладні інтимні стосунки, шкідливі звички (особливо – тютюнопаління) й імунодефіцитні стани. Проте головним патогенетичним чинником розвитку раку шийки матки все ж вважається вірус папіломи людини (ВПЛ), який, згідно зі статистичними даними, діагностується у майже 90% населення земної кулі, а його етіологічна роль у розвитку РШМ підтверджена в 99.7% випадків.

Практично причиною всіх випадків раку шийки матки є вірус папіломи людини (ВПЛ), інфекція, яка передається статевим шляхом. Незважаючи на те, що в більшості випадків ВПЛ-інфікування є транзиторним і минає само собою, а передракові ураження легкого ступеня зникають спонтанно, в деяких жінок інфекція ВПЛ стає хронічною, а передракові ураження можуть розвиватись і прогресувати до інвазійного раку шийки матки. В жінок із нормальною імунною системою процес прогресії до інвазійного раку шийки матки може тривати від 15 до 20 років, а у жінок із ослабленим імунітетом, зокрема в пацієнток із нелікованою ВІЛ- інфекцією, він може зайняти від 5 до 10 років.

Водночас існує багато ефективних заходів, спрямованих на попередження, раннє виявлення та лікування цього захворювання, враховуючи вакцини для дівчат-підлітків, що

запобігають інфікуванню ВПЛ і методів цервікального скринінгу для виявлення передракових станів, які можна ефективно лікувати, і отже, не допустити розвитку інвазійного раку.

Незважаючи на загрозливу статистику, діагноз «Рак шийки матки» сьогодні не є смертним вироком. Якщо хворобу виявити на ранніх стадіях, то лікування ефективне, а рівень виживання – високий. Саме тому максимальна увага медиків спрямована на профілактику та виявлення захворювання, адже попередити значно легше, ніж лікувати.

Найефективніший сьогодні метод профілактики РШМ – цервікальний скринінг (котестинг), який охоплює такі дослідження: ПАП-тест (цитологічний скринінг) методом рідинної цитології та кількісне або якісне визначення ДНК ВПЛ 14-ти високоонкогенних генотипів.

Ціль скринінгу РШМ полягає у виділенні групи жінок із підвищеним ризиком розвитку раку шийки матки (дисплазії різного ступеня та виявлення ВПЛ-інфекції) та визначенні тактики подальшого спостереження, додаткового обстеження (повторний скринінг, біопсія, діагностична ексцизія) та лікування.

На жаль, навіть такий високоефективний метод не завжди дає змогу вчасно виявити захворювання у зв'язку з високим відсотком неадекватних зразків (мізерний склад не менше 10000 клітин, які необхідні для адекватного заключення, Bethesda 2014 р.), низькою відтворюваністю між лікарями та лабораторіями, великою забрудненістю препаратів лейкоцитами, кров'ю чи слизом (неадекватних до 19-40%).

Як свідчать дані наукової літератури, в 70-90 % випадків хибно негативних цитологічних заключень, причиною є поганий забір клітинного матеріалу для цитологічного дослідження, а в 10-30 % – помилкова інтерпретація цитологічних даних.

Тому мережа лабораторій «Ескулаб» пропонує своїм клієнтам пакетну пропозицію № 54 «Цервікальний скринінг» як профілактичний огляд для своєчасного виявлення передракових змін і раку шийки матки, в якій, завдяки високому рівню технічного забезпечення та професіоналізму працівників, ці негативні чинники зведені практично до нуля, – повідомила продакт-менеджер лабораторії «Ескулаб» Ірина Поляник.

Комплексні пропозиції такі.

Пакет № 54 «Цервікальний скринінг»
- ПАП- тест методом рідинної цитології
- виявлення ДНК ВПЛ генотип-титр 14 високоонкогенних типів (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68), кількісне визначення.

Пакет № 54.1 «Цервікальний скринінг-1»
- ПАП- тест методом рідинної цитології
- виявлення ДНК ВПЛ генотип-титр 12 високоонкогенних типів (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), якісне визначення.

ПАП-тест методом рідинної цитології сьогодні – найбільш сучасна та ефективна автоматизована методика, рекомендована FDA (США) та директивами CE, що є маркером морфологічних (атипових) змін в епітелії шийки матки різного характеру та ступеня ураження.

Інтерпретація результатів проводиться за класифікацією Bethesda, яка охоплює 8 позицій:
- **ASCUS** (Atypical squamous cells of undetermined significance) – атипія плоского епітелію неясного значення;

- **ASC-H** (Atypical squamous cells - can not exclude high grade SIL) – атипія плоского епітелію, яка не виключає HSIL;
- **LSIL** (Low grade squamous intraepithelial lesion) – плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження низького ступеня;
- **HSIL** (High grade squamous intraepithelial lesion) – плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження високого ступеня;
- **CIS** (Carcinoma in situ) – карцинома *in situ*;
- **AG-US** (Atypical glandular cells of undetermined significance) – атипія залозистого епітелію неясного значення;
- **AIS** (Endocervical adenocarcinoma in situ) – ендоцервікальна карцинома *in situ*.
- **NILM** – (Negative for Intraepitelail Lesion Malignancy) відсутність внутрішньоклітинного ураження або злоякісності.

До переваг цього методу можна зачислити те, що підготований за цією технологією (методом фільтрування) препарат – це максимально збережена популяція забарвлених за методом Папаніколау (Papanicolaou test) клітин, представлених на склі у колі діаметром 13 мм. У разі застосування цього методу отримуємо «високої чистоти» клітинний матеріал (зменшення кількості лейкоцитів, еритроцитів, слизу, продуктів запалення в препараті).

Порівняно з традиційною цитологією, ПАП-тест методом рідинної цитології дає змогу: збільшити на 65 % виявлення HSIL (дисплазій середнього та високого ступенів ураження) та на 109 % рівень виявлення LSIL (дисплазій легкого ступеня), а також знизити на 59 % кількість незадовільних цитологічних препаратів, у підсумку диференціювання процесів запалення та слабко вираженої дисплазії (ASCUS) поліпшується на 75 %. За одномоментного забору біологічного матеріалу можемо провести відразу два дослідження: цитологічне та на виявлення ДНК ВПЛ.

У медичній лабораторії «Ескулаб»

Сучасне обладнання «Ескулаб»

Високотехнічне забезпечення – запорука успіху у лабораторній справі

«Ескулаб» – команда висококваліфікованих фахівців

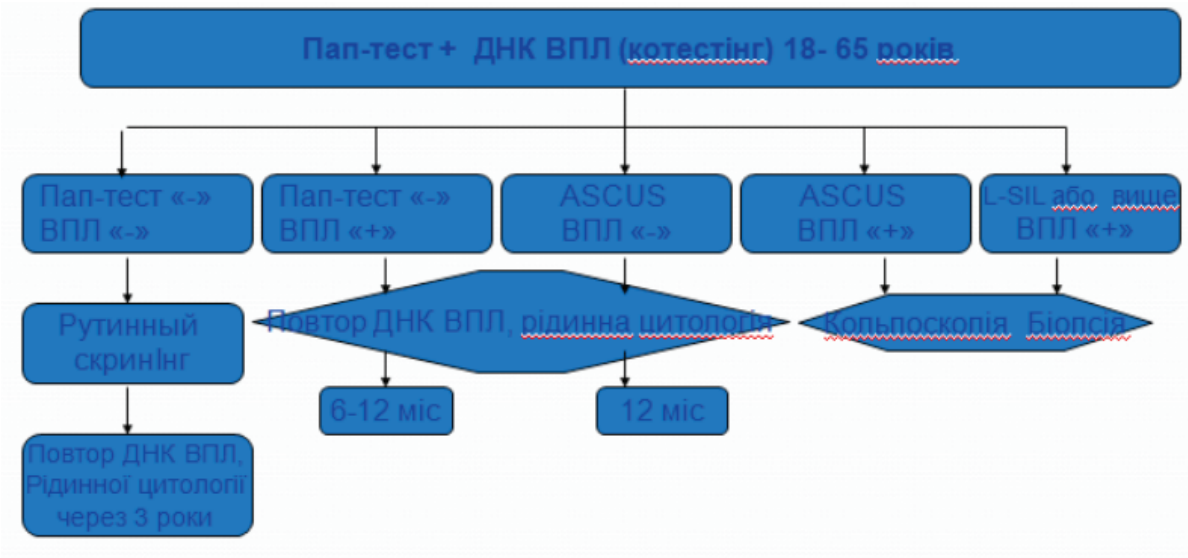
Проведення тесту на визначення ДНК ВПЛ рекомендовано як первинний скринінговий метод одномоментно з рідинною цитологією (котестінг) та для вирішення сумнівних результатів цитології та кольпоскопії, а також як засіб моніторингу терапії CIN2+.

Виявлення ДНК ВПЛ проводиться методом RealTime полімеразної ланцюгової реакції. Даний спосіб, стандартизований на основі розрахунку концентрації ДНК вірусу у відповідності до кількості забраних клітин (це обов'язкова вимога для кількісних методів полімеразної ланцюгової реакції і допомагає виявити його клінічно значущі кількості. Фактично, він є аналогом «золотого стандарту» ВПЛ-тестування в світі тесту Digene – діагностики передраку та раку шийки матки.

До чинників ризику прогресії при трактуванні результатів дослідження зачисляють виявлення ВПЛ у кількості більше клінічно значимої (більше 5 lg), встановлення 16 і/або 18 генотипів ВПЛ та виявлення декількох високоонкогенних генотипів ВПЛ у різній комбінації.

За 9 місяців 2019 року наша лабораторія виконала **18922** досліджень на виявлення ДНК ВПЛ. Перше місце з виявлення посідає 16 генотип (23.8 %), друге місце – 31 генотип (13.3 %), третє місце – 51 генотип (11.7 %), решта розподілились у такому порядку: 52 тип (8.9 %), 18 тип (7.9 %), 68 тип (6.3 %), 56 тип (6.04 %), 58 тип (4.9 %), 35 тип (3.1 %).

Щоб не пропустити інфікування ВПЛ у пацієнтки, дуже важливо використовувати дослідження на виявлення **всіх** високоонкогенних генотипів, а не тільки 16 і 18.



Алгоритм ведення пацієнтки залежно від результатів котестингу

Проведення науково-практичної конференції (посилання https://esculab.com/article-3-keys-to-successful-digital-innovation) «Від скринінгу до лікування злоякісних пухлин жіночої репродуктивної сфери: час нових можливостей», яку навесні 2019 року відвідали сотні лікарів, мало на меті ще раз наголосити на важливості проблеми РШМ і шляхах його уникнення. Вже сьогодні кожна українська жінка може подбати про своє здоров'я та захистити себе від небезпечного захворювання, пройшовши обстеження у найближчому відділенні лабораторії «Ескулаб».

Проведення скринінгу дає змогу своєчасно виявити передракові зміни та РШМ, допомагає обґрунтувати проведення біопсії та скерувати до онкогінеколога для визначення подальшого алгоритму обстеження пацієнтки в рамках скринінгової програми РШМ та вибору тактики лікування. Завдяки комплексній пропозиції від медичної лабораторії міської клінічної лікарні

(МЛ) «Ескулаб» лікар має змогу провести моніторинг ефективності лікування, перебігу хвороби та вчасно виявити рецидив.

Про рівень лабораторної діагностики в Україні, медичну реформу, контроль якості досліджень і багато іншого говоримо з генеральним директором медичної лабораторії «Ескулаб» Сергієм Дядюшко.

Розкажіть, будь ласка, як була заснована медична лабораторія «Ескулаб», найпотужніша медична лабораторія, яка працює уже понад десять років?
Сергій Дядюшко, генеральний директор медичної лабораторії «Ескулаб»

Все почалось улітку 2009 року. Я працював хірургом у поліклінічному відділенні МКЛ №3 і, лікуючи пацієнтів, зіштовхнувся з проблемою, яка гостро стояла тоді перед багатьма лікарями: не було доступної діагностики. Тоді можна було здати лише загальний аналіз крові, а хірургу перед операцією потрібні деталізованіші дослідження. Людям для цього потрібно було їхати до центру міста, виділяти цілий день. Якщо ж йшлося про дітей, то для мами це було цілою епопеєю.

Так поступово зародилася ідея створити на базі колишньої поліклініки заводу «Електрон» діагностичну лабораторію. Порадившись із рідними, я вирішив залучити до справи Станіслава Луговського, сьогодні головного лікаря лабораторії «Ескулаб». Згодом до команди приєднався Денис Мельник, комерційний директор лабораторії «Ескулаб».

Ідея виникла у червні, 7 липня ми вже зареєстрували підприємство, зробили ремонт, придбали перше обладнання, а на свято Покрови (14 жовтня) вже відкрилися як лабораторія. Наша установа одразу виявилась популярною серед людей.

Ми вирішили не обмежуватись відділенням у поліклініці. В мене одразу була стратегічна модель розгалуженої мережі відділень, оскільки глобальні компанії більш спроможні в умовах ринкової економіки, а послуги, які вони надають, у зоні доступу більшої кількості клієнтів.

Спочатку з’явилась можливість відкрити відділення в Центральній лікарні у Стрию. Тут ми теж виявились потрібними. Саме з цього і почався розвиток мережі. Сьогодні у восьми областях Західної України пропонують медичні послуги 76 наших пунктів забору біологічного матеріалу, а якщо брати до уваги партнерські, то більше сотні.

Упродовж усіх 10 років роботи, ми понад 60% прибутку реінвестували у виробництво, оснащення, розвиток лабораторії та популяризацію наших послуг. Насправді, лабораторія – це не лише набір устаткування, а найперше – велика команда фахівців у сфері діагностики, спеціалістів по роботі з клієнтами та лікарями, які можуть доступно розповісти про можливості нашої лабораторії.

Наприклад, коли пацієнт здає загальний аналіз крові у державній установі (районній поліклініці), то в результатах можна побачити 5 показників, а в кращому випадку – до 10. У нас же сучасний, унікальний та єдиний у своєму роді 6-diff аналізатор компанії Sysmex XN-2000 (Японія), придбаний у 2019 році, який відображає 30 показників і сам обчислює лейкоцитарну формулу. Для частини наших лікарів працювати з такою кількістю показників вже стандарт, бо отримання якомога більше даних досліджень допомагає в діагностиці та у лікуванні.

На жаль, далеко не всі стежать за новинками світової медицини та мають змогу поїхати на стажування за кордон. Тому ми організовуємо наукові семінари, круглі столи, конференції для медиків, щоб якісно та доступно пояснювати, як працювати з тими чи іншими видами діагностичних досліджень.

Які переваги лабораторії «Ескулаб» для клієнтів? Чи не могли б Ви розповісти детальніше про діагностичні дослідження, які пропонують Вашим клієнтам?

Зараз наша лабораторія об'єктивно найбільша у Західному регіоні України. «Ескулаб» має всі структурні підрозділи для проведення повного циклу лабораторних досліджень у таких сферах: клінічна хімія, клінічна імунологія, бактеріологія, молекулярна генетика (за допомогою діагностики полімеразно-ланцюгової реакції), цитоморфологія та загальноклінічний аналіз. Ми проводимо понад 820 видів досліджень.

Переважна більшість лабораторій надсилають біологічний матеріал для виконання досліджень або до Києва, або за кордон. Ми ж проводимо дослідження безпосередньо у Львові, що значно економить час і зменшує ризик пошкодження біоматеріалу в процесі тривалого транспортування.

У нас діє кур'єрський підрозділ із 25 автомобілів. Вони щодня курсують по Західній Україні. Де б Ви не здали кров: у Хмельницькій області, чи в Івано-Франківській, чи у Рівненській, увесь біоматеріал у той же день, орієнтовно до 19.00 години, прибуває у лабораторію й одразу приймається в роботу. Всі аналізи, що потребують негайного виконання, приймає в роботу нічна зміна.

Сьогодні далеко не в усіх приватних діагностичних центрах є своя бактеріологічна лабораторія. У Вас вона з'явилась недавно?

Нашу лабораторію можна поділити на дві частини – клініко-діагностичну, до якої входять усі відділи, крім бактеріологічного, і окремо – бактеріологічну. У них є навіть окремі керівники.

Бактеріологічну лабораторію ми заснували півтора року тому. Це справді підрозділ, який може собі дозволити не кожна приватна лабораторія, адже важко прорахувати її прибутковість. Під час проведення клінічних досліджень, наприклад, скринінгу щитоподібної залози, ми наперед знаємо, що буде необхідна одна лунка реактиву. Коли пацієнт здає посів крові, або посів з ротоглотки, чи статевих шляхів, ніколи не відомо, скільки видів мікроорганізмів чи грибків виявиться в процесі дослідження. Для кожного мікроорганізму потрібен окремий посів на поживне середовище, а кожне поживне середовище коштує грошей, і немалих.

У вітчизняних лікарнях, та й у більшості бактеріологічних лабораторій України, користуються поживними середовищами, які готують самотужки – це кров'яний агар, або курячий бульйон. Ми ж купуємо поживні середовища у Франції у провідного світового виробника. Вони мають європейський сертифікат якості. Коли партія прибуває до нас на склад, відбувається подвійна перевірка: на неушкодженість упаковок і на проростання. Загалом відкриття і робота бактеріологічної лабораторії насправді потребує великих вкладень. Але ми розвиваємо цей напрям, бо наша мета – створити найкращу лабораторію в Україні.

Яке обладнання Ви використовуєте в лабораторії? Як контролюєте якість досліджень?

У лабораторії встановлені кращі аналізатори останнього покоління від провідних світових виробників Roche (Швейцарія), Siemens (Німеччина) та Abbott (США) – це три кити у світі медтехніки і ми, маючи багаторічні контракти, працюємо з ними безпосередньо.

У лабораторії «Ескулаб» діє трирівнева система контролю якості досліджень, яка охоплює дотримання вимог за міжнародним стандартом ISO 9001:2015, щоденний внутрішньолабораторний контроль якості за системою Randox (Великобританія) та зовнішній контроль якості за програмою RIQAS (Великобританія).

Перед тим, як запустити кожен аналізатор, відбувається калібрування та контроль. Якщо усе проходить успішно, то лікар-лаборант може розпочинати роботу. Якщо ж певний пристрій не проходить контроль, то ми запускаємо інший. Для кожного виду аналізатора у нас є ду-

блікат. Ми вкладаємо усі наші ресурси та зусилля в те, щоб гарантовано забезпечити людям якісну діагностику в чітко визначені терміни.

Участь у міжнародній програмі RIQAS є справою честі для лабораторних центрів. Це найвищі арбітри з контролю якості у нашій сфері в світі. Фахівці з Британії надсилають зразки біоматеріалу і пропонують виконати певні дослідження, наприклад, дослідити гормони щитоподібної залози, чи виконати біохімічний аналіз крові. Ми виконуємо такі аналізи та надсилаємо їм результат. Якщо похибка дослідження не перевищує 0.1%, то вони підтверджують нашу якість.

Як я уже згадував, лабораторія сертифікована згідно з ISO 9001:2015, що не є обов'язковим в Україні, але ми мотивовані впроваджувати зміни для удосконалення нашої роботи. Саме тому зараз впроваджуємо стандарт ISO15189:2015 для медичних лабораторій. В Україні є лише дві лабораторії акредитовані за таким стандартом. Ми додатково працевлаштували 15 людей для його впровадження і вони займаються контролем якості усіх процесів у наших підрозділах.

«Ескулаб» – це не лише лабораторія з оснащенням міжнародного рівня, а й коло фахівців?

У компанії нам вдалось зібрати всіх провідних спеціалістів різних напрямів діагностики зі Львова та всієї Західної України. Наприклад, доктор Макух Галина Василівна – відомий на всю Україну фахівець з генетики. До неї надсилають генетичний матеріал і з Києва, і з Дніпра. Ми співпрацюємо з найпотужнішою патморфологічною лабораторією у Західній Україні, зокрема з доктором Петрончаком Орестом Атанасовичем. Ми об'єднали всіх провідних фахівців, дали їм змогу комунікувати та кооперуватись.

Ми не лише залучили найкращих фахівців, а й створили власну лабораторно-інформаційну систему, яка допомагає їм співпрацювати. Вона дає змогу лікарю бачити, коли пацієнт здав аналіз і коли очікувати результат.

Працівники різних відділів лабораторії можуть обмінюватися інформацією між собою. Це потрібно для того, щоб забезпечити клієнту якнайточніший результат, коли йдеться про багатоступеневі аналізи, пакети досліджень. Наприклад, людина здала аналіз на виявлення певних інфекцій. Їх можна виявляти методом імуноферментного аналізу, методом полімеразно-ланцюгової реакції, методом бактеріології, методом цитології. Один з аналізів робиться швидше, інший – довше. Бактеріологія потребує кілька днів, щоб проросли культури.

Ми не виставляємо остаточних діагнозів, це – прерогатива лікарів, але наше завдання – забезпечити максимально повну, максимально точну інформацію для прийняття ними правильних рішень.

Які інновації у роботі компанії впроваджуєте зараз?

За минулі роки наші основні зусилля були спрямовані на те, щоб досягнути максимальної якості в роботі лабораторії і тепер вона провідна у Західній Україні. Зараз ми хочемо, щоб усі дізналися про наші можливості. Для цього, зокрема, започаткували ознайомлювальні екскурсії в лабораторію для лікарів і пацієнтів. До 10-річчя оновили логотип «Ескулаб», багато вкладаємо в поліпшення впізнаваності нашого бренду.

Інвестиції в нове обладнання не припиняються, у червні 2019 року отримали два нові аналізатори Sysmex.

Також велику увагу приділяємо потребам наших клієнтів: покращуємо інтер'єри пунктів забору, щоб людям було комфортно перебувати там.

Цього року ми зробили акцент на поліпшенні нашої лабораторно-інформаційної системи, поєднали її з оновленим сайтом компанії. На сайті «Ескулаб» можна в кілька кроків оформити

попереднє замовлення на дослідження й отримати додаткову знижку 10%, чи викликати медсестру «Ескулаб» додому. Не потрібно транспортувати пацієнта до пункту забору біоматеріалу, можна отримати бездоганний і надійний сервіс лабораторної діагностики, не виходячи з дому. Також у зручній формі викладений довідник досліджень, які пропонує наша лабораторія, розроблений у співпраці з кращими фахівцями лабораторної діагностики. Розвиваємо власну інформаційну лінію «Ескулаб». Оператори надають кваліфіковану допомогу пацієнтам з питань графіку роботи відділень, правил підготовки до аналізів, отримання та видачі результатів аналізів тощо.

Якими Ви бачите перспективи розвитку компанії «Ескулаб»?

Я – оптиміст, якби не був оптимістом, нічого б тут не започатковував. Ми зі Станіславом Луговським бували за кордоном і знайомилися з досвідом розвитку компаній у сфері діагностики в Польщі, Бельгії, Німеччині та США. Всюди простежується певна закономірність – компанії, засновані з нуля у Польщі поляками, а в Німеччині німцями розвинулися до великих масштабів і стали лідерами галузі. Іноземні корпорації, які входили на їхні ринки діагностичних послуг, не змогли досягнути таких результатів. Це дуже приємно з патріотичного погляду, це надихає нас. Ми, українці, можемо реалізувати свою мрію, тобто створити сучасне медичне підприємство з українським капіталом і системно його розвивати, створювати робочі місця, незважаючи на зовнішні умови та виклики всередині країни. Це ми й робимо, хоча, насправді, бізнес в Україні вести дуже важко.

Зараз ми думаємо про те, як створити національну компанію, яка б об'єднала всю Україну та прагнемо тісніше співпрацювати з державними медичними установами. В інших країнах немає такого, щоб кожна лікарня утримувала свою лабораторію, адже це не вигідно. Ми доносимо до головних лікарів, що так робити не треба. Ліпше ці кошти виділяти на ремонти приміщень, на покращення якості лікування та харчування пацієнтів. Діагностику ж треба віддавати на аутсорсинг, нехай цим займаються професіонали.

Яким є сьогодні стан розвитку медичного бізнесу в Україні, які можливості для змін надає медична реформа?

Перспективи розвитку медичного бізнесу в країні є. Ми постійно спілкуємось із Комітетом з охорони здоров'я у Верховній Раді України і знаємо, що до кінця року має вирішитися на законодавчому рівні питання реформування вторинної ланки медичної допомоги – це стаціонари та лікарні. Вони будуть оптимізовані. На мою думку – це рух у правильному напрямі. Це відкриває нові перспективи розвитку, а потреба у якісній, повноцінній і вчасній діагностиці буде лише зростати.

Згідно зі статистикою, громадяни України приблизно у 10 разів менше роблять аналізи, ніж у США та Європі. Це величезна проблема. Проблема здоров'я нації. Недостатня увага до профілактики, складовою якої є своєчасна діагностика, призводить до зростання кількості онкозахворювань, серцево-судинних, метаболічних, гастроентерологічних захворювань, високих показників смертності населення.

Інтерес до діагностики прямо корелює з розвитком добробуту населення. Лабораторні аналізи не дешеві, і в умовах відсутності страхової медицини, людям доводиться за них платити зі своєї кишені. Ми сподіваємось, що Україна прийде до страхової медицини, до розуміння, що у здоров'я нації потрібно інвестувати. Профілактика завжди краща та дешевша, ніж лікування. Це розуміє увесь світ. Надіюся, що скоро це зрозуміють і українці. Добробут буде поліпшуватися, люди будуть приділяти своєму здоров'ю значно більше уваги. Думаю, у найближчі роки нас чекають суттєві позитивні зрушення в розвитку культури здоров'я в Україні.

Наш кор.

Праці НТШ Медичні науки
2020, Том 56, № 1
ISSN 1563-3950

Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci
2020, Vol. 56, 1
ISSN 1563-3950

Матешук-Вацеба Л. Р. Нормальна анатомія: навчально-методичний посібник. – Львівський національний медичний ун-т ім. Данила Галицького. – 2-ге вид. – Львів: Наукове товариство ім. Шевченка: Вінниця: Нова Книга, 2019. – 432 с.

«Anatomia – fundamentum medicinae est» – цей крилатий вислів з глибокої давнини не втрачає своєї актуальності й сьогодні. Знання анатомії людини забезпечують якісну підготовку лікаря, розвиток теоретичної та практичної медичної науки. Ще перше видання навчально-методичного посібника «Нормальна анатомія» авторства доктора медичних наук, професора Матешук-Вацеби Лесі Ростиславівни в 1997 році відразу стало дуже популярним серед усієї медичної громади, особливо студентів, швидко зникло не тільки з полиць книжкових крамниць, а й навіть з фондів бібліотек. 2-ге видання книги через 22 роки було довгоочікуваним і вкрай необхідним як студентам, так і викладачам-морфологам (рис. 1).

Автором укладено сучасний оригінальний навчально-методичний посібник, у якому чітко сформульовано основні сучасні відомості про будову тіла людини. Неоціненний досвід багаторічного викладання дисципліни дозволили автору подати матеріал доступно, у зручній для читання і сприйняття формі, що значно полегшує вивчення анатомії людини.

Посібник містить передмову до першого видання з відгуками професора-емерита Вейнського штатного університету в Детройті (штат Мічіган) доктора Павла Джуля, академіка АПНУкраїни, заслуженого діяча науки і техніки України, лауреата Державної премії України, доктора медичних наук, професора К. І. Кульчицького, доктора медичних наук, професора кафедри анатомії людини Я. І. Федонюка (Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського).

Автор ознайомлює читача з анатомією як наукою, стисло описує основні етапи онтогенезу людини, основні загальні анатомічні терміни відображені при визначенні площин, осей і напрямків. Далі в навчально-методичному посібнику, згідно традиційного викладу описової анатомії, представлено будову опорно-рухового апарату (окремо розглядаються пасивні його частини – кістки та з'єднання кісток, а також активна частина – м'язи), нутрощів, серцево-судинної та нервової систем.

Рис. 1. Автор посібника Леся Матешук-Вацеба під час презентації видання (Львів, 2019 р.)

Схеми автора та плани вивчення органів, наведені на початку кожного розділу, значно допомагають системати-

зувати інформацію щодо будови органів та систем. Особливо цінним є пояснення автором єдності будови і функції кожної анатомічної структури.

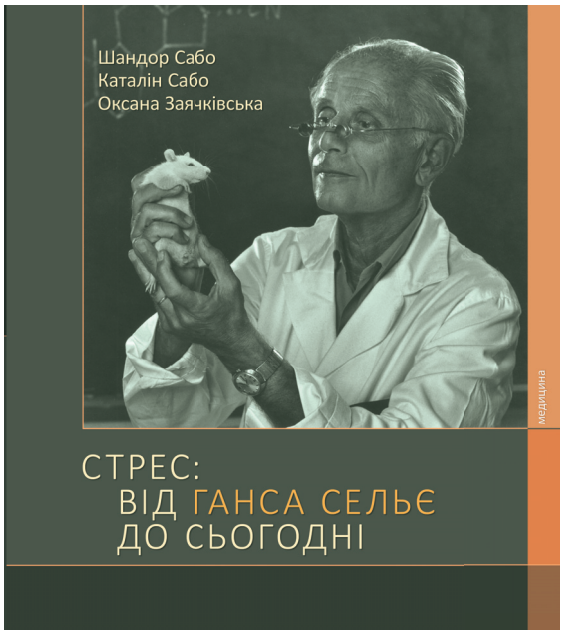
Поданий в навчально-методичному посібнику матеріал дуже вдало ілюструється чіткими кольоровими рисунками, що сприяє кращому розумінню та засвоєнню матеріалу, адже й дотепер ілюстрації залишаються найінформативнішим засобом вивчення організму людини. Високоякісні ілюстрації роблять даний навчально-методичний посібник особливо цінним.

У цілому, навчально-методичний посібник укладений на високому професійному рівні, відповідає вимогам викладання анатомії людини у вищих медичних закладах освіти України, матеріал поданий відповідно до програми з анатомії людини, затвердженої МОЗ України, з урахуванням найновішої редакції Міжнародної анатомічної термінології.

Вважаю, що навчально-методичний посібник є важливим внеском у забезпечення фундаментальної підготовки лікарів. Видання вказаного навчально-методичного посібника актуальне, необхідне, корисне не тільки для студентів і викладачів вищих медичних закладів освіти України, а й для практичних лікарів.

Ігор Олійник
доктор медичних наук, професор,
професор кафедри патологічної анатомії
ВДНЗ України «Буковинський державний
медичний університет»

Шандора Сабо, Каталін Сабо, Оксана Заячківська. Стрес: від Ганса Сельє до сьогодні. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Наукове Товариство Шевченка, Львів, 2019. – 120 с.



Сьогодні слово і поняття «стрес» відоме кожному, починаючи з наймолодшого віку. П'ятирічне маля може прорюмсати: «мамо, я не хочу йти до дитячого садочка, у мене там виникає стрес…» і це викличе у нас швидше теплу посмішку від «дорослості» мови дитини, чи занепокоєння – що, чи хто є причиною цього стану нашого чада, ніж здивування звідки цей термін йому відомий і зрозумілий. Слово «стрес» є для нас абсолютно звиклим і буденним, як, наприклад, «сон», «день», «їжа», «молоко», «радість», «сум», «біль» тощо. Ми звикли десятки, а то й сотні разів на добу чути його з уст співбесідників, з динаміків радіо- і телеприймачів, читати на шпальтах газет із новинами, рекламних листівках, оголошеннях і бордах, етикетках незліченних продуктів, препаратів, засобів із «антистресовими» властивостями. Ми звикли, що так звана «стресостійкість» є однією з визначальних характеристик особи при влаштуванні її на роботу чи навчання, ба навіть при зарахуванні до спортивної команди чи творчого колективу. Зрештою, такій обізнаності із поняттям стресу є логічне пояснення. Адже, стрес супроводжував людину з найдревніших часів її існування як такого. Цілком резонно твердить всесвітньо відомий сучасний американський біолог, професор Стенфордського університету Роберт Сапольскі, що стрес був один із визначальних еволюційних чинників для *Homo sapiens*. Наприклад, він наголошує на впливі на переорієнтацію до інших форм життєдіяльності наших далеких предків через постійні стресові ситуації, яких зазнавали колись мисливці-збирачі (див. Robert M. Sapolsky. Why Zebras Don't Get Ulcers: The Acclaimed Guide to Stress, Stress-Related Diseases, and Coping, 1994). Якщо розглянути значно вужчий часовий цикл життя індивіда – то він також розпочинається стресом, адже саме ним є народження, до речі, як для того, хто з'являється на світ, так і для породіллі.

Отже, нам здається, що поняття «життя» і «стрес» є практично невіддільні і що так було завжди. Проте, переконаний, що не один читач рецензованої книги з подивом дізнається, що насправді «*стресові виповнилося* <лише!> (Ю.С.) *80 років, відтоді як побачила світ перша наукова публікація Ганса Сельє про стрес, в основі якої лежали експериментальні дослідження на тваринах».* Вище процитоване із «Вступу» (с.11) «Стресу: від Ганса Сельє до сьогодні» твердження авторів є одним із небагатьох до яких можна висловити певні застереження і зауваження. Очевидно, об'єктивніше першість запровадження терміну «стрес» у науковий слововжиток все ж віддати не Гансу Сельє, а Волтеру Бредфорду Кеннону (Walter Bradford Cannon) – американському фізіологу, співавтору теорії емоцій Кеннона-Барда, реакції «Бийся або тікай» та терміну «гомеостаз». До речі, цікаво, що Кеннон як і Сельє за свої наукові здобутки також не був нагороджений Нобелівською премією, хоча номінувався на цю високу відзнаку 27 (!) разів. Але водночас наголошу, що у другому розділі книги, який називається *«Витоки та основоположники теорії стресу»* автори дуже предметно обґрунтовують свою «термінологічну» позицію, детально описуючи історичні передумови робіт Ганса

Сельє. У цій частині книги (с. 19 – 22) читач ознайомлюється і з дослідженнями вже згаданого Волтера Кеннона і француза Клода Бернара, яких – *«двох великих вчених 19-го та 20-го століття»* Сельє *«згадував з великою повагою»* (с.19), а книга останнього *«Вступ до експериментальної медицини», перекладена кількома мовами, в монреальському Інституті Сельє вважалася ледь не обов'язковим читанням. А це дозволяє вважати, що Сельє обожнював його, мов ідола…»* (с.20). *«Відтак, Сельє не випадково поважав і наводив цитати зі спостережень Клода Бернара та Уолтера Кеннона…»* (с.22).

Відзначу, що подібні науково-історичні екскурси вміло подаються читачеві до останнього розділу включно. Це є незаперечним плюсом книги, бо сучасна українська наукова, навчальна і науково-популярна література переважно дуже «скупа» на наукову історіографію. Автори ж рецензованого видання (рис. 1) майстерно переплітають ланцюжок викладу основної теми – себто стресу, часто захопливими історичними фактами, цитатами, ілюстраціями. Їх гармонійність, висока інформативність і влучність свідчить про величезну роботу, проведену авторським колективом при пошуку, виборі, обробці та врешті – представленні цього матеріалу.

Рис. 1. Автори книги Оксана Заячківська (ліворуч), Шандор Сабо (у центрі), керівник медичного кластеру 26 BOOK FORUM д-р Олеся Винник (Львів, 2019 р.)

Говорячи про ілюстрації виданої книги, не можна не відзначити, що абсолютно переважна більшість із них виконана на дуже високому професійному рівні. Про це свідчить не лише їх естетична привабливість, а легке розуміння і сприйняття, що є дуже важливим для літератури адресованої значною мірою студентам, аспірантам та ширшому зацікавленому загалу не обмеженому лише вузьким колом фахівців. Велика кількість представлених у книжці копій історичних документів і фотографій роблять це видання надзвичайно цінним не лише для фізіологів, але і для дослідників і поціновувачів історії розвитку науки та медицини.

До речі, вважаю, чи не найбільшим успіхом авторів цієї книги те, що аудиторія її читача може бути надзвичайно широкою. Переконаний, що «Стрес: від Ганса Сельє до сьогодні» буде цікавим і для старшокласників, які захоплюються біологією, і для здобувачів вищої освіти біологічного, медичного, психологічного профілів, і для практикуючих лікарів, реабілітологів, психологів, для науковців та й усіх тих, хто хоче збагатити свою обізнаність у висвітленій авторським колективом проблематиці. Опублікована книга водночас може бути зарахована і до науково-популярних, і навчальних, і наукових видань.

Особливо хочу відзначити дев'яту главу книги: *«Теорія Ганса Сельє в Україні»*, адже у ній маємо надзвичайно необхідну і затребувану, але, на превеликий жаль, все ще дуже рідкісну можливість прочитати про вагому і достойну роль українських вчених у світовому науковому процесі. Зокрема, автори відкривають нам цікавий факт про видатного українського біолога *«випускника Харківського медичного інституту, наукового співробітника Українського інституту експериментальної ендокринології (1935-1940), згодом керівника лабораторії ендокринології Інституту експериментальної біології та патології, реорганізованого в майбутньому в Інститут фізіології ім. О. Богомольця (директор – Платон Костюк), Василя Комісаренка (1907-1993), засновника новоствореного Науково-дослідного інституту ендокринології та обміну речовин в Києві (1965 рік)»,* який відомий світові своїми дослідженнями, що були викладені ним у монографії «Гормони кори надниркових залоз та їх роль у фізіологічних і патологічних процесах організму» (1956 р.). З книги дізнаємося, що *«Василь Комісаренко, розвиваючи свої дослідження щодо механізму дії гормонів та створення нових ліків, враховував здобутки автора концепції стресу. Український вчений спеціально побував у лабораторії Ганса Сельє в Монреалі, де безпосередньо ознайомився з його роботою. Про тісні дружні стосунки Ганса Сельє та Василя Комісаренка свідчить факт, що на честь 70-річного ювілею свого українського колеги Сельє приготував йому своєрідний подарунок – присвятив Комісаренку свою роботу «Концепція стресу. Як ми її уявляємо в 1976 році». У передмові Г. Сельє написав: «Істинно велику честь і особисте задоволення приносить мені можливість висловити в цій статті своє давнє захоплення професором В. Комісаренком». В. Комісаренко завжди визнавав своїми вчителями Ганса Сельє і Платона Костюка»* (с. 97).

Важливим є також те, що у цьому розділі своєї книги автори також загострюють увагу на теперішніх проблемах стресових явищ, стійкості до стресів українців у контексті останніх внутрішньо- і зовнішньо-політичних подій у нашій державі, зокрема російсько-української війни. Безумовно, робиться лише наголошення акцентів, пов'язаних із соціально-психологічними, демографічними, медичними аспектами наслідків дії цих чинників на військовослужбовців, їх родини, цивільне населення України, що мають стати предметом і об'єктом ґрунтовних і багатопланових наукових досліджень. Актуальність досліджень проблематики стресів і захворювань, які ними спричиняються в Україні підтверджується багатьма соціологічними аналізами. Для прикладу, за даними Київського міжнародного інституту соціології у 2018 році більша половина українців (52%) пережила стресову ситуацію. Їх аналіз за причинами виникнення наступний: пережили важку хворобу або операцію 12% опитаних, що на 3 відсотки більше, ніж у 2017 році; при цьому 10% респондентів (у 2017 році таких було 13%) відчували свою безпорадність; смерть близьких пережили 9% опитаних проти 7% в 2017 році; важку хворобу близьких довелося пережити також 9% респондентів, але це на 3% менше, ніж в 2017 році; зневірилися в людях, зіткнулися з підлістю 8% опитаних, так само, як і в 2017 році; виявилися без засобів до існування 6% опитаних – на 2% менше, ніж у 2017 році; втратили віру у власні сили 6% опитаних, що на 1 % менше, ніж в 2017 році; втратили роботу і стали вимушено безробітними 5% опитаних проти 7% в 2017 році. Крім того, 13% опитаних переживали іншу стресову ситуацію. Опитування проводилося з 30 листопада по 14 грудня 2018 року в усіх регіонах України, крім Криму та окупованій частині Донбасу. У ньому взяли участь 2034 респонденти у віці від 18 років.

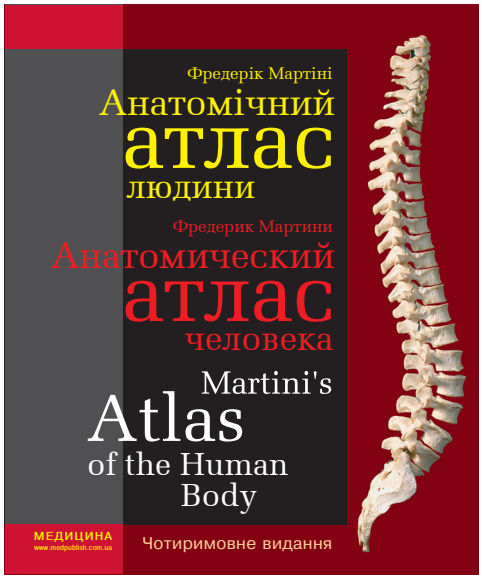
Підсумовуючи короткий аналіз рецензованого видання, наведу цитату із його останніх сторінок: *«Така книга конче потрібна, бо є по суті найповнішим зібранням під однією об-*

кладинкою фактів про життєві обставини, в яких творилися наукові відкриття Сельє, його авторських афоризмів, концентрованих думок та улюблених розмаїтих цитат від відомих інтелектуалів світу. Лише він додавав своїм учням, а згодом читачам книжок наснаги у пошуку щастя і довголіття. Креативність Сельє виплекала новий напрям досліджень, що був далеко попереду від рівня тодішньої науки, а створене його натхненням товариство об'єднало чимало вчених і послідовників, які подарували світу нові відкриття» (с. 95).

Насправді дуже втішно, що завдяки ініціативі та старанням завідувача кафедри нормальної фізіології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького професора Оксани Заячківської українська книжкова полиця збагачена чудовою книгою із міжнародним авторським колективом на чолі із американським професором угорського походження Шандором Сабо. Ця книга за усіма параметрами – від якості поліграфії, верстки, художнього оформлення до високого рівня мови, інформативності, лаконічності і методичності може сміливо конкурувати із кращими аналогічними виданнями у своєму жанрі, хоча, на жаль, таких в Україні все ще з'являється надто мало.

Юрій Салига
доктор біологічних наук,
старший науковий співробітник,
директор Інституту біології тварин НАН України

Фредріх Мартіні «Анатомічний атлас людини» пер. з 8-го англ. вид. – 3-е вид., – Медицина, Київ



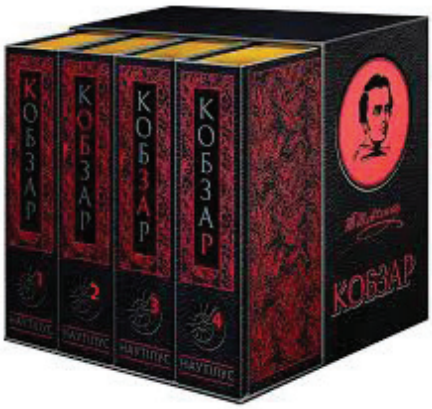
While attending the 26 BOOK FORUM in Lviv in September, 2019 (mostly because of introducing our joint book on stress with prof. Zayachkivska), a flashy, shiny book cover it caught my eye "Martini's Atlas of the Human Body", published by Medicina, Kyiv, 2019. Although I have several anatomy textbooks & atlases, I purchased this book immediately… The two main reasons for my immediate attractions had been the quality of illustrations & the four languages used to designate body parts: Ukrainian, Russian, English & Latin.

The value of quality of illustrations is very important in anatomy textbooks. The clarity of pictures, the details & the back background make this book outstanding. Furthermore, these are not just drawings of human bones & organs, but most of the illustrations originate form cadavers, - thus, making it more realistic for future physicians. Namely, as growing up as Hungarian minority in former Yugoslavia, all my education was in Hungarian in elementary & high schools (gymnasiums), with Hungarian textbooks, but when I went to medical school in Belgrade, everything was in Serbo-Croatian – but the most widely used anatomy textbook was the "Atlas of Anatomy" by Prof. Kiss (then head of Anatomy Department in Budapest). It was a very popular book, also translated into several languages, but the drawings, most of it in color, were far cry from the "Martini's Atlas of the Human Body". Most of the European, like the Thieme Verlag's "Anatomy: An Essential Textbook" & the famous Gray's Anatomy, as well as the well-known Nettle's atlases & textbooks contain virtually only drawings or photographic illustrations.

The four-language feature of the current textbook under review is also unique. Most of the traditional anatomy atlases used Latin designations, esp., since Latin is the traditional "Lingua Franca" of medical sciences & diseases, that is now replaced in good part by English. By adding Russian & Ukrainian names & Cyrillic letters that are readable in many Eastern European countries, (e.g., Belarus, Bulgaria, Macedonia, Serbia) could make this translation & edition of "Martini's Atlas of the Human Body" one of the most popular & widely used anatomy textbooks in Europe.

But as any textbook, this can be also improved. This is the translation of the 8th edition of the original Martini's text, which is now in 10th edition sold in the USA, published in 2014. True, there are not many changes in "anatomy" as such, but other English-language anatomy textbooks now incorporate X-ray, CT (computerized tomography) & MRI (magnetic resonance images), making these texts more realistic to the diagnostic & visual words new physicians face.

Sandor Szabo
Department of Pharmaceutical Sciences, School of Pharmacy,
American University of Health Sciences,
Signal Hill/Long Beach, CA,
Departments of Pathology and Pharmacology, School of
Medicine, University of California, Irvine, CA, USA



Тарас Григорович Шевченко. Кобзар. - Видавничий дім Наутілус. - 2000с. ISBN: 978-966-8574-10-8

Кожна творча особистість має свою вершину, своє вершинне творіння. Інколи – ілюзорне, інколи – реальне, ще рідше – реалізоване. Заради реалізації ілюзорної вершини творчості – здобуття філософського каменя чи еліксиру молодості – продав душу сатані архімаг і чарівник Йоганн Фауст. Так само заплатив за досягнення вершин у композиторському мистецтві й герой роману Томаса Манна «Доктор Фаустус» Адріан Леверкюн. Проте не конче платити таку високу (чи низьку – аж до пекельних глибин?) ціну. Іноді вистачить віддати лише частину життя (часто – найкращу частину): відсунути на другий чи й десятий план звичні заняття, здобути інший фах, перекинути стрілку життя на іншу колію.

Лікарі і Шевченко. Ну що спільного, скаже обиватель, між лікарюванням і поезією, живописом, музикою? Для чого лікареві займатися популяризацією поета, мистця? Адже є університети з філологічними факультетами й відомими шевченкознавцями, науково-дослідні інститути, музеї.

Часткову відповідь я знайшов, готуючи доповідь-презентацію «До Ескулапа на ралець». Лікар – це передусім інтелігент, принаймні має ним бути. До них і тягнувся поет-художник. А вони – до нього. Звісно, не до дядька в кожусі та кучмі, а до інтелігента, обізнаного в різних галузях знань (включно з технічними), що вільно читав твори світового письменства польською і французькою мовами. Не даремно до традицій Лікарської Комісії НТШ твердо увійшла щорічна «Шевченкіана медика». Хто прослухав згадану доповідь, чи прочитав матеріал на цю тему в журналі «Мистецтво лікування», зазначав, що ті лікарі, з якими охоче спілкувався Тарас Григорович, частенько були творчими особистостями – письменниками, перекладачами, щонайменше – поціновувачами мистецтва. То чому б лікареві не возвеличити Шевченка, не підняти його на космічний рівень. Тим більше лікареві – членові всесвітнього академічного товариства його імені!

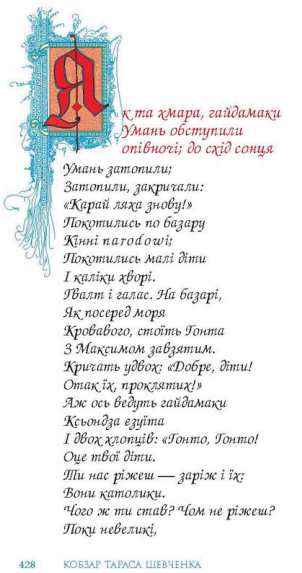
Олександр Завадка з дитинства захоплювався фантастикою. Серед близьких йому тем – космічні подорожі та колонізація космосу, нанотехніка і наномедицина, продовження життя людини щонайменше до 150 років. На якомусь етапі життя його другим (якщо не першим) заняттям стала видавнича справа. Назва видавництва – «Наутілус» – засвідчує, що й нині доцент О. Завадка не відмовився від фантастики, футурології. Видає наукові журнали та книги, зокрема переклад українською Scientific American (Світ Науки). А ще багато такого, за що не беруться інші видавці: медичні енциклопедичні словники, атласи. А також багато видань, які виходять поза межі медицини, але не виходять поза межі запитів інтелігентної людини. (Згадаймо статтю мого однокурсника, академіка Любомира Пирога, що друкувалася на світанку нашої незалежності: «Лікарю, будь інтелігентом».) Отже, «Авангард Йогансена», «Феномен Швейка» і багато іншого.

І нарешті – Шевченко. Кожен із нас знає популярну, хрестоматійну поезію Тараса Шевченка. У кожній свідомій українській родині був і є «Кобзар». Поряд зі Святим Письмом. Як мінімум. З дитинства нам близький і «Садок вишневий коло хати», і «каченята, що хлюпочуться попід осокою». Проте є глибинний Шевченко, Шевченко у світовому, космічному вимірі. Мислитель, філософ, виразник дум, близьких не лише українцям. Цей космічний Шевченковий вимір приходить уже в зрілому віці. Прочитати і запропонувати це нове, збагачене прочитання нам. Шукати, шукати, шукати… Те, що не увійшло до «традиційних» «Кобзарів», що свого часу викреслила цензура чи й сам поет. У підсумку – либонь, найповніший «Кобзар» з усіх дотеперішніх.

Стривайте, скаже скептик, чи не забагато вже тих «Кобзарів»? Від першого, написаного «ярижкою» та надрукованого за сприяння Євгена Гребінки на кошти Петра Мартоса з офортом Василя Штернберга, що вмістив лише вісім творів, до 1985 року – 124 видання «Кобзаря». А за незалежності?! Хто лише не ілюстрував «Кобзаря». І сам Шевченко, і Яків де Бальмен, і Їжакевич, і Пимоненко, і Сластіон, Трутовський, Кричевський, Касіян… І бойчукісти Іван Падалка та Василь Седляр. Та інші, «їм же несть числа».

Але ніколи ще не було «Кобзаря» на 2000 сторінок. Ілюстрованого творами світової слави мистців різних епох: Рафаеля, Мікеланджело, Рубенса, Рембрандта, російських «передвижників», класика біблійної графіки Доре, а ще – Пікассо, Гойї... І «лубочними» образками на зразок того «Козака Мамая», що батько Григорій привіз малому Тарасові з ярмарку.

Є, звичайно, і малярські твори самого Тараса Шевченка. Для чого це поєднання? Це просто ілюстрації, чи щось більше? Здебільшого у вірші й художньому творі, репродукованому поруч, прочитується одна думка, одна глибинна проблема.



Як та хмара, гайдамаки
Умань обступили
опівночі; до схід сонця

Умань затопили;
Затопили, закричали:
«Карай ляха знову!»
Покотились по базару
Кінні narodowi;
Покотились малі діти
І каліки хворі.
Ґвалт і галас. На базарі,
Як посеред моря
Кровавого, стоїть Гонта
З Максимом завзятим.
Кричать удвох: «Добре, діти!
Отак їх, проклятих!»
Аж ось ведуть гайдамаки
Ксьондза езуїта
І двох хлопців: «Гонто, Гонто!
Оце твої діти.
Ти нас ріжеш — заріж і їх;
Вони католики.
Чого ж ти став? Чом не ріжеш?
Поки невеликі,

428 КОБЗАР ТАРАСА ШЕВЧЕНКА

Але часто вони рознесені географічно і в часі. Постривайте, та це ж фуга! В музиці – подання теми одночасним поєднанням декількох мелодійних ліній. Палестрина, Фрескобальбі і, звичайно ж, Й. С. Бах. Бароко, романтизм. У ХХ столітті – Гіндеміт, Шостакович, П'яццола… А в малярстві? Чурльоніс.

Так само і в Шевченка. Трагедії рабства, поневолення, знищення одного народу іншим, драма дівчини-покритки – всесвітні. Тож і подані вони в новому чотиритомному «Кобзарі» поєднанням двох мистецьких ліній: поетичного слова й образотворчого мистецтва. «Рознесеного» в часі та просторі? Що ж, тим яскравіше підкреслено понадчасовість і понадпросторовість теми, понадчасовість і понадпросторовість Тараса Шевченка. Його належність Всесвітові.

У статті до книги «Вибраний Езра Павнд» Ігор Костецький написав: «Лише те вважається вартісним, уві що включено все мистецтво».

Отож, 1900 сторінок тексту й образотворчого мистецтва: малярства, графіки, скульптури. Чотири томи. В сумі – правильний куб. Чи ж у цьому закодована якась символіка?

Так! Бо куб – це щось гармонійно й органічно об'єднане, що складається з надійних і організованих квадратів!

Окрім того, куб об'єднує простір і час: квадрат, що лежить в основі куба, – це минуле, адже на минулому все опирається; чотири бічні квадрати – це сучасність з її чотирма вимірами – виникненням (походженням), розвитком (у часі й просторі), занепадом і, нарешті, зникненням; верхній квадрат, який опирається на чотирьох бічних, – це майбутнє. Чи мав на увазі Олександр Завадка цю символіку, проектуючи видання у формі довершеної просторової фігури – куба? Підозрюю, що мав. Але задав нам філософську загадку...

У чому ж сила Тарасових слів, чому час не владний над ними? Кобзар є частиною української душі; прості рядки стають її струнами, збурюють почуття й думки… Розсіялись українці по цілому світу, та де б не жили, завжди мають із собою батьківщину у вигляді Кобзаря: будь-яка сторінка є одкровенням, лише читай чи слухай. Але ж слухають, та не чують!.. *«Єсть на світі Воля, А хто її має?.. Ні долі, ні волі»*. Не затримується та воля у нас. Була, та стільки разів втрачена. Бо кожне покоління має підтримувати цю ватру, непримиренно боротися за свої твердині духу. Харизма, яку мала наша країна, безумовна віра в можливості її обдарованого народу підтверджувалася не одним поколінням – чи в розквіті, чи в руїні.

Тарас Шевченко був, безумовно, носієм Божественного дару. Його талант, вчинки еволюціонують у розкритті життєвої мудрості, викресаної з реалій життя. У творчому доробку поета привертають увагу не так дрібні деталі – вони справді чудові та геніальні! – як загальна картина, що розкривається у високому польоті музи. Шевченко послідовно розкриває красу

й неповторність українського буття, славетність подвигів, гіркоту втрат і бачить те, за що треба запекло боротися.

Величезна кількість виданого українською про Шевченка не вичерпує всіх аспектів дум і мрій поета. Його тексти – багатовимірні й пророчі. Глибина порушених тем, включно зі світоглядними роздумами, дозволяє поставити височенний обеліск Тарасові Григоровичу Шевченку на рівні з Данте та Шекспіром. Тож постать нашого пророка, штучно звужена до борця проти всіх видів поневолення, потребує осучаснення й переосмислення.

Буття спірально оновлюється: коли весь світ рветься в космос і творить епоху сталого розвитку, Україна знову потребує пояснення одвічних простих істин. 200 років тому з'явився український поет-герой, а сьогодні – чомусь лише «талановиті митці».

Тож не обходиться без Тараса Шевченка жодна суспільно значима подія. Чи закіптюжене графіті «Вогонь запеклих не пече» на Хрещатику, чи його уважний погляд на Майдан… А нещодавно одна реперка на День Незалежності горлала на всю Україну «Хрущі над вишнями вже не гудуть»…

Думаємо і прозріваємо, віримо і не здаємося!

2000 сторінок автентичних текстів і контекстних ілюстрацій – зібрані в чотирикнижний куб, надруковані, оправлені й чекають свого місця на Вашій книжковій полиці.

Олександр Кіцера,
дійсний член Наукового товариства ім. Шевченка,
д-р мед. наук, професор кафедри оториноларингології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

Праці НТШ Медичні науки
2020, Том 56, № 1
ISSN 1563-3950

Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci
2020, Vol. 56, 1
ISSN 1563-3950

Хроніка II півріччя 2019 року

18-20 вересня 2019 року у місті Львові відбувся 3-й міжнародний симпозіум Smart Lion 2019, присвячений новим впровадженням імунотехнологій в медицину. Співорганізаторами цього заходу стали Лікарська комісія Наукового товариства імені Шевченка (НТШ, голова – Валентина Чопяк), Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (ЛНМУ, ректор – Борис Зіменковський), Український Католицький Університет (ректор – о. Богдан Прах) та 26 BOOK FORUM (керівник медичного кластеру – Олеся Винник). Метою даного симпозіуму було зібрати як молодих, так і досвідчених вчених і лікарів, які працюють над розробками інноваційних діагностичних та лікувальних технологій у медицині. Інтеграція нових досягнень фундаментальних і клінічних наук із здобутками практичної охорони здоров›я сприятиме подальшому прогресу у медицині. Не менш важливим у цьому процесі є публікація отриманих результатів, яка дасть можливість вітчизняним вченим та лікарям стати достойними членами міжнародної наукової спільноти. Тому одним із завдань симпозіуму стало ознайомлення учасників із сучасними міжнародними засадами підготовки наукових публікацій.

Для першого дня симпозіуму темою дня став семінар професора Армена Гаспаряна (Університет Бірмінгема, Великобританія) «Шлях до міжнародних наукометричних баз». Учасникам конференції випала можливість прослухати доповіді експерта з питань стратегій розвитку наукових журналів, головного редактора Rheumatology International (Springer, Nature), члена World Association of Medical Editors на теми: «Наукове авторство», «Розкриття конфлікту інтересів в наукових журналах», «Як писати наукові статті для журналів, що індексуються в міжнародних наукометричних базах», «Виявлення та запобігання плагіату», «Як оновити інструкції для наукових журналів згідно з міжнародними рекомендаціями». Актуальність доповідей була підтверджена жвавою дискусією з аудиторією, що була представлена як членами редколегії найстарішого фахового медичного наукового журналу «Праці Наукового Товариства імені Шевченка. Медичні науки», професорами і доцентами університетів, так і молодими дослідниками, аспірантами і гостями 26 Book Forum, які брали активну участь в обговоренні питань авторства, співавторства, автоплагіаризму та плагіаризму. На цій же секції к.м.н. Олена Зімба (ЛНМУ імені Данила Галицького) представила цікаву доповідь «Соціальні мережі для наукових журналів», у якій поділилася досвідом щодо промоції вже опублікованих наукових статей, розвитку комунікацій з медичною аудиторією, управлінням репутацією наукового медичного журналу та розповіла про свій досвід навчання і вдосконалення знань за допомогою сучасних фахових громадських організацій та Інтернет ресурсів (рис. 1).

Рис. 1. Олена Зімба (ліворуч) і Анна Гаврилюк (праворуч)

На секції молодих вчених. «Молодіжні іноваційні розробки в медицині» було оголошено конкурс «Професорська премія молодим вченим-медикам імені профе-

сора Степана Мартиніва «Реактиви для науки» від лікарської комісії Наукового Товариства Шевченка», який ініціювала голова лікарської комісії НТШ професор Валентина Чопяк. Молоді вчені з ЛНМУ представили наступні доповіді: «Реактивний артрит: експресія регуляторних мікро РНК» - Марта Ломіковська; «Виявлення вірусу HSV ½ у хворих на системні захворювання сполучної тканини» - Наталія Горбаль, «Розсіяний склероз та репродуктивне здоров'я жінки: вирішення медичних проблем» - Оксана Негрич; «Зміна глікозильних детермінант імуноглобулінів цереброспінальної рідини у хворих на розсіяний склероз» - Катерина Гичка; «Роль ріанодинчутливих Ca^{2+} - каналів у енергетичних процесах мітохондрій» - Надія Купиняк. Актуальність теми, практичне значення наукової розробки та стиль презентації, вміння підтримувати наукову дискусію кожного конкурсанта мали можливість оцінити всі присутні учасники симпозіуму. Переможцем та реципієнтом премії стала Наталія Горбаль з кафедри клінічної імунології та алергології ЛНМУ.

Наступний день, 19 вересня, був присвячений інноваційним імунотехнологіям в медицині. Загалом йшлося про нові біологічні препарати, в тому числі вакцини, у виготовленні яких застосовують молекулярні та генно-інженерні технології. На сьогоднішній день вони широко застосовуються в імунотерапії аутоімунних, інфекційних та онкологічних хвороб (рис. 2).

Про «Захист Т-лімфоцитів за допомогою рецептора PD-1: новий молекулярний механізм імунотерапії раку» доповів лідер експерт з питань патології та фармакології професор Шандор Сабо (Каліфорнійський університет Ірвайн, США). У доповіді йшлося про протипухлинну функцію Т-лімфоцитів, яка реалізується через зв›язування їх рецепторів PD-1 (programmed cell death protein – 1) з лігандами PD-L1 та PD-L2 на пухлинних клітинах. Проте при пухлинному процесі розвивається надмірна безконтрольна експресія PD-1, внаслідок чого відбувається виснаження Т-лімфоцитів і втрата ними здатності боротися з трансформованими клітинами. Сучасний спосіб імунотерапії раку полягає, по-перше, у модуляції експресії PD-1, внаслідок чого відновлюється протипухлинна активність Т-лімфоцитів, та, по-друге, у інгібіції ліганду PD-L2, експресованого на пухлинних клітинах, який пригнічує функції Т-лімфоцитів. Така імунотерапія є ефективною у лікуванні онкогематологічних хвороб, а також раку нирки, легень, підшлункової залози, меланоми, гепатоцелулярної карциноми, при яких встановлена потужна експресія PD-L2.

Цікавими та новаторськими були доповіді вітчизняних вчених, у яких йшлося про застосування інноваційних імунотерапевтичних препаратів у лікуванні: «Хітозани: одержання, фізико-хімічні властивості, біологічна активність», яку представив член-кор. НАН України Ростислав Стойка (Інститут біології клітини НАН України, ЛНМУ); працівники ЛНМУ імені Данила Галицького «Первинна профілактика раку шийки матки – роль вакцинації проти вірусу папіломи» - професор Наталія Володько; «Біологічна терапія в лікуванні ЮРА: львівський досвід» - професор Ярина Бойко; «Біосиміляри в лікуванні аутоімунних захворювань» - професор Валентина Чопяк, доцент Галина Потьомкіна; «Семіотика патології» професора Павла Судомори.

Окремим інформаційним блоком на конференції прозвучали доповіді про застосування молекулярних методів діагностики: «Молекулярна патологія: сучасний стан і перспективи розвитку в Україні» - доцент Володимир Вовк (ЛНМУ імені Данила Галицького); Молекулярна діагностика алергологічних захворювань в Україні» - доцент Світлана Зубченко (ЛНМУ імені Данила Галицького); «Алергічні хвороби з шкірними проявами та репродуктивна недостатність у пар, що лікуються від безпліддя» - доцент Рафал Адамчака, доктор Пауліна Сопонська-Бжощчик (Медичний факультет університету імені Миколая Коперника, м. Торунь, кафедра акушерства та гінекології Медичного Колегіуму імені Людвіга Ридигера, м. Бидгощ, Польща) (рис. 3-5). В доповіді польських колег були висвітлені нові ланки патогенезу жіночого непліддя, асоційовані з алергічними хворобами – атопічним дерматитом, алергічним ринітом, бронхіальною астмою, харчовою алергією тощо. Завдяки використанню сучасних методів алергодіагностики авторами було встановлено статистично достовірний зв'язок між раннім початком менархе та алергі-

Рис. 2. Доповідачі 3-го міжнародного симпозіуму SMART LION 2019.
На світлинах: перший ряд (зліва направо) Шандор Сабо (США), Наталія Володько (Україна), Ростислав Стойка (Україна), другий ряд Анна Гаврилюк (Україна),, Ярина Бойко (Україна),, Галина Потьомкіна (Україна); третій ряд Світлана Зубченко (Україна), Пауліна Сопоньська-Бржощик (Польща), Оксана Заячківська (Україна).

Рис. 3. Співголови засідання 3-го міжнародного симпозіуму SMART LION 2019 Тетяна Негрич (праворуч) і Володимер Вовк (ліворуч), Львів, 2019 р.

Рис. 4. Члени редакційної колегії учасники наукового семінару, присвяченого покращенню якості підготовки наукових публікацій: Наталія Володько, Ростислав Стойко, Тетяна Татарчук, Володимир Вовк і запрошений лектор 3-го міжнародного симпозіуму SMART LION 2019 Шандор Сабо (США).

Рис. 5. Доповідачі семінару «Реалії та перспективи медичної післядипломної освіти в Україні». На світлинах: перший ряд (зліва направо) Василь Лончина (США), Ігор Курилець (Україна); другий ряд Тетяна Татарчук (Україна), Богдан Коцай (Україна).

єю до полину, а також між тривалістю менструального циклу та алергією до Dermatophagoides farinae. У групі жінок з ідіопатичним непліддям була виявлена висока частота сенсибілізації до аероалергенів (пилків квітів суміші трав, берези, лісового горіха, полину і жита). Планується, що дані дослідження будуть продовжуватися у міжнародних наукових проектах.

У рамках програми симпозіуму Smart Lion відбулась телеконференція Львів-Київ, завдяки якій учасники отримали можливість у прямому ефірі прослухати виступи Голови Комітету з питань здоров’я нації, медичної допомоги та медичного страхування Верховної Ради України Михайла Радуцького та Міністра охорони здоров’я України Зоряни Скалецької. За допомогою телемосту з Києва львів’яни стали учасниками наукової сесії «Імунні технології в медицині»,

яка проводилася в той же день у столиці. На сесії прозвучало п'ять доповідей провідних фахівців з Великої Британії, Австрії, Швейцарії та України, було проведено майстер-клас щодо впровадження українського національного реєстру з первинних імунодефіцитів (ПІД). На завершення відбулося електронне опитування учасників з використанням тематичних тестів, обговорення актуальних проблем лікування ПІД, вручення сертифікатів та нагород.

Також у цей день у Львові було презентовано книгу «Стрес: від Ганса Сельє до сьогодні» (Львів, 2019) авторів Шандора Сабо (США), Каталін Сабо (Угорщина), Оксани Заячківської (Україна), яка є результатом міжнародної співпраці між ЛНМУ та Selye International Institute for Advanced Studies. У спільній презентації Шандора Сабо та Оксани Заячківської було підкреслено важливість досліджень стресу як міждисциплінарної проблеми та необхідність продовження міжнародної співпраці між фахівцями, що працюють у галузі фундаментальних і клінічних наук, за цією та іншими сучасними тематиками.

Темою останнього дня симпозіуму 20-го вересня було «Реалії та перспективи медичної післядипломної освіти в Україні». Слухачам були представлені теми: «Сучасні нейрохірургічні інновації» і «Освіта нейрохірурга» - доктор Ігор Курілець (КМАПО ім П.Л.Шупика, Київ, Україна); «Сучасні реалії безперервної освіти лікарів в Україні» - член-кореспондент НАМН України, професор Тетяна Татарчук (КМАПО ім П.Л.Шупика, Київ, Україна); «Імплементація світового досвіду в роботу громадських організацій» - професор Наталія Володько (ЛНМУ імені Данила Галицького, Україна) (рис. 5); «Можливості для науковців програми Fulbright Scholar в Америці» - Марта Коломієць (Директор Програми імені Фулбрайта в Україні, Київ, Україна); «Проблеми післядипломної освіти в Україні» - доцент Орест Січкоріз, доцент Богдан Коцай (ЛНМУ імені Данила Галицького, Україна). У рамках програми відбулась дискусія щодо основних проблем післядипломної освіти лікарів у США та Україні, яку проводив професор Василь Лончина (Університет Лойола, Чикаго, США).

Загалом симпозіум Smart Lion -2019 пройшов цікаво та пізнавально. Учасникам була надана можливість не тільки прослухати різнопланові доповіді, але і побувати у різних локаціях для проведення засідань. Саме це створило динамічну атмосферу зміни місця і часу, відчуття розширення наукового простору до безмежності для удосконалення своїх знань.

Анна Гаврилюк,
Ірина Музика

Рис. 1. Дійсні члени НТШ Василь Ковалишин і Леся Матешук-Вацеба, Львів, 2019 р.

21-22 жовтня 2019 року у Львові пройшли урочисті заходи з нагоди 30-річчя відновлення діяльності Наукового товариства імені Шевченка (НТШ) в Україні. В цих урочистостях взяли участь члени НТШ, представники академічних установ, вищих навчальних закладів, органів місцевої влади та самоврядування. Також було обрано Дійсних членів НТШ серед яких від лікарської комісії – ст.н.с. Василь Ковалишин (рис. 1).

22 жовтня 2019 року у конференц-залі НТШ відбувся семінар «Здобутки членів відновленого НТШ в Україні в царині природничих наук», в якому взяли участь члени Лікарської комісії НТШ. На ньому було заслухано голів комісій та секцій Товариства – члена-кореспондента НАН України Ростислава Стойку (Біохімічна комісія), Олександра Кіцеру (Лікарська комісія)*, Оксану Заячківську (Лікарська комісія), Романа Пляцка (Фізико-математична секція), академіка НАН України Ігоря Мриглода (Фізична комісія), Романа Базилевича (Комісія інформатики і кібернетики), Ярослава Каличака (Хімічна комісія), Григорія Никифорчина (Комісія матеріалознавства), Богдана Кіндрацького (Комісія механіки), Петра Білоніжку (Геологічна комісія) та Олега Шаблія (Географічна комісія). Під час обговорення порушувалися важливі питання ролі та місця Товариства в сучасній Україні, сучасних видавничих проблем наукових публікайій та популяризації науки. Дійсний член НТШ проф. Оксана Заячківська доповіла про етапи розвитку журналу «Праці НТШ. Медичні науки» упродовж останніх 120 років.

Рис. 2. Учасники урочистих заходів з нагоди 30-річчя відновлення діяльності Наукового товариства імені Шевченка, Львів, 2019 р.

* *Матеріали представлено у статті О. Кіцери «Тридцять років відновленого НТШ Лікарська комісія – Перші кроки».*

Присутні схилялися до думки, що основним завданням учених, зосереджених у природознавчих комісіях НТШ, є підготовка наукових матеріалів за стандартами світових наукометричних засад, дослідження та популяризація наукових досягнень його видатних членів, їхнього внеску в світову науку, а також напрацювання в ділянці наукової термінології. Інша функція Товариства – експертна, що передбачає складання аналітичних висновків з ключових питань наукових та освітніх галузей, що тепер реформуються.

Фотозвіт з семінар «Здобутки членів відновленого НТШ в Україні в царині природничих наук»

22 жовтня 2019 року під час круглого столу дійсний член НТШ професор Олександр Кіцера повідомив про завершення багаторічного прєкту, ініційованого й натхненно опрацьованого членом Лікарської комісії НТШ, й водночас подвижником видавничої справи, Олександром Завадкою – видання унікального мистецьки ілюстрованого «Кобзаря». Ошатні томи автентичних текстів і контекстних ілюстрацій в художніх творів світової слави мистців різних епох: Рафаеля, Мікеланджело, Рубенса, Рембрандта, Гойї, Пікассо, і, звичайно, Тараса Шевченка, зібрані у футлярі в чотирикнижковий клуб. Упорядкування, макетування та дизайн опрацьовував фаховий поліграфіст Козак Невада**.

Зор'яна Масна

** *Матеріали представлені у рецензії на видання О. Кіцери. Тарас Григорович Шевченко. Кобзар. - Видавничий дім Наутілус. - 2000с. ISBN: 978-966-8574-10-8*

Праці НТШ Медичні науки
2019, Том 57, № 2
ISSN 1563-3950

Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci www.mspsss.org.ua
2019, Vol. 57, 2
ISSN 1563-3950

Лікарська комісія НТШ щиро вітає і зичить Дійсному члену НТШ, професору ***Ярославу Ганіткевичу*** з нагоди 90-річчя – здоров'я, творчої наснаги і ще багато років плідної праці!

Лікарська комісія НТШ, численні учні та колеги сердечно вітають професора ***Олександра Фільца*** з ювілеєм і зичуть йому міцного здоров'я, благополуччя та щасливої долі на многая літа!

Лікарська комісія НТШ, численні учні та колеги щиро вітають професора ***Наталію Володько*** з ювілеєм і зичать многая літа! Хай Ваші ерудиція, фаховість і надзвичайна працездатність дозволить реалізувати усі наукові задуми!

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРІВ

Праці НТШ Медичні науки
2019, Том 57, № 2
ISSN 1563-3950

Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci www.mspsss.org.ua
2019, Vol. 57, 2
ISSN 1563-3950

Оновлено 23 липня 2019 р.

1.0. Мета і наміри

Праці Наукового Товариства імені Тараса Шевченка - медичні науки є міжнародним рецензованим журналом відкритого доступу з періодичністю двічі на рік, що публікується Науковим Товариством імені Тараса Шевченка (Львів, Україна). У цих вказівках - "Журнал". У Журналі публікуються статті як українською, так і англійською мовами.

Мета журналу — створення платформи для розповсюдження результатів досліджень, що ґрунтуються на доказових даних і аналізуванні загальних медичних питань, якими цікавляться науковці України та світу. Він слугує форумом для поширення професійної інформації між членами Наукового Товариства імені Тараса Шевченка (НТШ), лікарями і дослідниками України і світу. Оригінальні експериментальні та клінічні дослідження і рецензії авторів - членів НТШ отримують перевагу. Вітаються подання, які висвітлюють питання медицини й охорони здоров'я, актуальні для України і Східної Європи.

Журнал на постійній основі друкує рецензії та окремі погляди науковців з усього світу задля розширення можливостей наукової співпраці українських науковців. Електронний варіант Журналу, який міститься на веб-сторінці https://mspsss.org.ua/index.php/journal/index є офіційною версією кожного видання.

2.0 Типи статей

Журнал публікує оригінальні дослідницькі статті, наративні та систематичні рецензії, експертні оцінки, розгляди клінічних випадків, короткі повідомлення, листи, рецензії на книги, доповіді засідань та інформацію про пам'ятні історичні події та річниці.

3.0 Подання рукописів

Кожне подання рукопису повинно супроводжуватися супровідним листом, рукописом із титульною сторінкою, текстом, рисунками, таблицями, списком літератури і висновками. Поданий рукопис повинен бути оригінальним, раніше неопублікованим і не подаватися в інші журнали. Рукописи, що містять матеріали, попередньо презентовані та опубліковані як матеріали конференцій, повинні містити примітку, що повідомляє про назву, місце і дату конференції.

Усі рукописи повинні подаватися он-лайн відповідальним автором через платформу журналу https://mspsss.org.ua/index.php/journal/about/submissions.

Для того, щоб подати рукопис, автори повинні зареєструватися (відкрити особистий обліковий запис у веб-системі журналу) та ввести свій логін на домашній сторінці автора-користувача. Жодні інші форми подань не приймаються.

4.0 Рекомендації до видань

Редакційна колегія Журналу чітко слідує за рекомендаціями багатьох всесвітніх видавничих асоціацій, які стосуються видавничих критеріїв та етики публікації. Автори можуть також покращити етичний аспект власних рукописів, ознайомившись із наступними документами:

Рекомендаціями Міжнародного комітету медичних журналів для проведення, доповідання (представлення), публікації наукових праць у медичних журналах (ICMJE): http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf.

Основними принципами Комітету етики публікацій (COPE): https://publicationethics.org/core-practices.

Принципами Світової асоціації медичних видавців (WAME): http://www.wame.org/policies.

5.0 Вказівки для міжнародної медичної публікації

Декларація про цілісність та прозорість наукової публікації, Сараєво: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5209927/.

Принципи прозорості та найкращі рекомендації для наукових публікацій Асоціації авторів наукових публікацій (OASPA): https://oaspa.org/information-resources/principles-of-transparency-and-best-practice-in-scholarly-publishing/.

Об'єднання наукових видавців "Білий аркуш" для промоції цілісності наукової публікації (CSE): https://www.councilscienceeditors.org/resource-library/editorial-policies/white-paper-on-publication-ethics/ .

Стандартами покращення якості та прозорості досліджень з охорони здоров'я (EQUATOR) http://www.equator-network.org/.

PRISMA (систематичні огляди) http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/prisma/.
CONSORT (рандомізовані огляди): http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/consort/.
STROBE (обсерваційні студії): http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/strobe/.
CARE (клінічні випадки): http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/care/.
SRQR (дослідження): http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/srqr/.
ARRIVE (доклінічні дослідження на тваринах): http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/improving-bioscience-research-reporting-the-arrive-guidelines-for-reporting-animal-research/.
SAMPL Вказівки для статистичного аналізу: http://www.equator-network.org/wp-content/uploads/2013/03/SAMPL-Guidelines-3-13-13.pdf.

6.0 Мова

Рукописи приймаються українською та англійською мовами. Авторам рекомендується подавати рукописи якісно рецензованою англійською мовою (американським чи британським варіантом, змішування не допускається). Журнал не виконує послуг мовного рецензування. Автори повністю відповідальні за мову належної якості та рецензування для друку. Недоліки в англійській мові можуть служити причиною відмови щодо друку рукопису. У випадку залучення зовнішніх послуг для редагування рукопису автори повинні брати до уваги вимоги до медичної наукової праці та вклади експертів AMWA-EMWA-ISMPP Joint Position Statement on the Role of Professional Medical Writers: https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/amwa%E2%80%92emwa%E2%80%92ismpp-joint-position-statement-on-the-role-of-professional-medical-writers/).

7.0 Стиль

Текст повинен бути поданий у Times New Roman, подвійний інтервал, розмір шрифту 12, краї з усіх боків - 2,5 см. Потрібно використовувати «Microsoft® Word», не використовувати PDF.

Важливо дотримуватися узгодження часів. Минулий час використовується загалом в усіх розділах рукопису. Теперішній час використовується для вираження істин, фактів чи чогось постійно вірного.

Приклад:
1. Зразки крові забирали на 1,2, і 3 дні (минулий час).
2. Колір крові є червоний Blood is red. (теперішній час)

Усі скорочення необхідно вказувати при першому поданні та використовувати стабільно упродовж тексту.

Для позначення числівників використовуються слова, коли вони є на початку речення чи назви, напр., двократна дія

Використовуються десяткові числа замість коми, а після коми не потрібно подавати більше, ніж три цифри.

Загалом, бажано повідомляти назву речовини ліків. Якщо потрібно подавати торгову назву, потрібно вказувати виробника.

Назву медичного обладнання необхідно ототожнювати з комерційною назвою і подавати з назвою компанії та місцем виробництва в дужках після назви.

Для одиниць вимірювання використовується модифікована метрична система "Міжнаціональна система одиниць" (SI). Винятки: для температури замість Kelvin (K) використовується Celsius (C) та літри (L) для об'єму.

8.0 Категорії рукописів із кількістю слів

Тип статті	Кількість слів	Реферат, слова	Список літератури	рисунки/таблиці
Стаття у повному розмірі	4000	250 структурований	40	10
Стаття-рецензія	5000	250 структурований	80	10
Опис клінічного випадку	1500	100 неструктурований	10	3 (без таблиць)
Листи до редакції	500	Непотрібно	5	1 (без таблиць)
Короткі повідомлення	2000	175 неструктурований	10	4
Записки	1000	Непотрібно	10	2

9.0 Рекомендований формат усіх рукописів

1. Титульна сторінка
   - назва
   - імена та прізвища авторів
   - академічні ступені авторів
   - назва установи
   - е-пошта, ORCID авторів
   - повна поштова адреса головного автора
2. Абстракт
3. Ключові слова
4. Основний текст
5. Авторський внесок
6. Подяки
7. Конфлікт інтересів
8. Фундації
9. Письмове підтвердження етичної згоди
10. Список посилань
11. Таблиці / рисунки
12. Пояснення до рисунків

9.1 Назва

Назва повинна бути стислою, інформативною, зрозумілою для загалу та привабливою. Назва обмежена кількістю знаків -100. Непотрібно використовувати скорочення у назві. Назва повинна висвітлювати ключові слова, які застосовуються в основному тексті. Для кращого розуміння структури назви потрібно звернутися до списку структуризації ключових слів MeSH (Американська національна бібліотека медицини), https://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html. Важливо чітко описувати цілі дослідження у назві та абстракті дослідження.

Друга частина назви повинна висвітлювати якісну (систематичний огляд) чи кількісну (систематичний огляд і мета-аналіз) методологію. Наприклад, "Жирова інфільтрація печінки у осіб молодого віку: систематична література", не обов'язково додавати "огляд літератури " у назві.

Для оглядів клінічних випадків сполучення "огляд клінічних випадків" повинно бути у другій частині назви, як-от: "Сучасна бойова травма: огляд клінічних випадків». Для отримання докладної інформації прохання звертатися до документу: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21800117.

Титульна сторінка включає:
- назва
- імена та прізвища авторів,
- академічний ступінь,
- наукову установу,
- е-пошту та ORCID авторів
- повну поштову адресу, телефони головного автора
- вид рукопису
- загальну кількість слів

9.2 Реферат
Необхідно готувати структурований реферат із щонайбільше 250 словами для оригінальної та оглядової статті. Він повинен містити вступ, методи, результати та висновки. Для розгляду клінічних випадків та коротких повідомлень готується неструктурований абстракт, 100-175 слів.

Листи до редакції та записки не повинні містити реферат.

9.3. Ключові слова
Ключові слова повинні відображати зміст рукопису. Автори подають 4-6 ключових слів, оформлених за MeSH: https://meshb.nlm.nih.gov/search).

9.4 Основний текст
Структура основного тексту залежить від типу статті.

9.4.1. Оригінальні дослідницькі статті
Оригінальні статті повинні відповідати форматові IMRaD, який складається з наступних розділів: Вступ (I), методи (M), результати (R), обговорення (D).

Вступ. Цей розділ повинен містити короткий опис визначення хвороби, епідеміологічний та історичний аналіз. Встановлення новизни та посилання на доступні дані, що ґрунтуються на доказах, допоможуть краще зрозуміти мету та потенційне застосування дослідження. Надто розлогі огляди загальновідомих фактів ускладнюють ознайомлення з роботою. Робочі гіпотези та дослідницькі питання повинні бути чітко сформульовані у вступі. Останній параграф повинен містити мету дослідження.

Методи. Дизайн дослідження та застосовані методи повинні бути детально описані з метою настановити інших, як відтворити такі самі дослідження й експерименти. Немає потреби описувати загальновідомі методи, автори повинні цитувати релевантні джерела натомість.

Розділ статистичного аналізу необхідний для опису того, як представлені статистичні дані залежно від типу розподілу протестованих параметрів. Засоби та стандартні відхилення (SD) використовуються для презентації типу розподілу параметрів. Коли похибка не відповідає типові розподілу, вираховується медіана та інтерквартильний діапазон (IQR; Q3-Q1), застосовуються непараметричні тести (Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis). Студентський T-тест

використовується для нормального розподілу параметрів. Для отримання детальнішої інформації звертайтеся за https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28581261.

Результати. Цей розділ рукопису представляє достовірність Р-значень та 95% інтервалу ймовірності (CI). Коментування результатів у цій секції не рекомендується. Узагальнення даних у тексті, таблиці чи рисунки неприйнятні.

Обговорення. Підсумовування та інтерпретація найважливіших результатів дослідження у контексті доступних даних літератури допомагає читачеві зрозуміти, з якою метою проводилося дослідження. Імплікації дослідження для подальших праць та практики також описуються у цьому розділі. Обмеження дослідження перелічуються також тут. Останній параграф містить Висновки дослідження (2-3 речення). Слід уникати повторень та неконкретних висновків.

9.4.2. Оглядові статті

Систематичні огляди

Систематичні огляди підсумовують та критично аналізують певні типи досліджень згідно із стандартом EQUATOR Network (PRISMA-Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/prisma/). Цей тип статті має найвищий рівень доказовості. Він включає аналіз усієї якості публікації, що ґрунтується на принципах доказової медицини щодо певного питання. Рекомендується реєстрація протоколу системного огляду в реєстрі PROSPERO (https://www.crd.york.ac.uk/prospero/) з метою уникнення повторень. Реєстраційний номер та посилання на протокол є необхідними у рукописі.

Наративні огляди

Наративні огляди є ширшими та гнучкішими щодо формату, аніж систематичні огляди. Як для систематичних, так і для наративних оглядів необхідною є Пошукова Стратегія з інформацією щодо пошуку по доказових бібліографічних базах, ключових слів MeSH, критеріїв включення/виключення, а також часових рамок. Автори можуть покращити свою Пошукову Стратегію, прийнявши до уваги документ: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21800117.

Щоб всебічно представити наукову інформацію та ідентифікувати всі джерела літератури, що стосуються до теми дослідження, автори повинні проводити пошук через мультидисциплінарні (Scopus, Web of Science) та спеціалізовані джерела (e.g., MEDLINE/PubMed, EMBASE/Excerpta Medica, Cochrane Library, CINAHL, PEDro, SPORTDiscus, Global Health/CABI, PsycINFO). Принаймні два глобальні джерела повинні використовуватися для якісного ті вичерпного пошуку. Пошук через директорію Open Access Journals ((DOAJ; https://doaj.org/) може допомогти ідентифікувати статті з країн, які нешироко репрезентовані в інших світових базах даних.

Додаткові пошуки через платформи великих конференцій та клінічних проваджень можуть ідентифікувати важливі моменти, які відображають сучасні процеси у специфічному руслі наукових досліджень.

9.4.3. Огляди клінічних випадків

Журнал не приймає звичайні повідомлення про клінічні випадки. Натомість, приймає до розгляду огляди унікальних клінічних випадків. Задля досягнення високих стандартів оглядів клінічних випадків, пошукова стратегія повинна включати інформацію щодо бібліографічних інформаційних баз, на яких проводився пошук, ключових слів MeSH, які використовувалися, критеріїв включення/виключення, а також часові межі.

Вступ, опис клінічного випадку, пошукова стратегія, дискусія та висновки є необхідними розділами цього типу статей. Необхідно встановити унікальність описаного випадку через його аналіз у зіставлення з дослідженими публікаціями. Аналіз ряду випадків у підсумковій таблиці є конечно необхідним. Врешті, заключне повідомлення повинно бути присутнє у висновку.

Автори зобов'язані подавати ранжування усіх застосованих лабораторних тестів. Дані про пацієнта потрібно організовувати у хронологічному порядку, щоб допомогти читачеві зрозуміти перебіг захворювання. Зразки CARE чек-лист та діаграм можна отримати за адресою: http://www.equator-network.org/wp-content/uploads/2013/10/CAREFlowDiagram-2013-01F.pdf.

9.5. Постанова про авторів

Постанова про авторів узгоджується із критеріями авторства ICMJE: http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html. Усі особи, перелічені як автори, повинні відповідати критеріям авторства згідно із їх внеском у працю та прийняттям повної відповідальності за частину роботи. ICMJE рекомендує, щоб авторство базувалося на таких критеріях:

1. Вагомий внесок у концепцію чи дизайн роботи, її здобутки, аналіз чи інтерпретацію даних.
2. Створення чорнового варіанту роботи або критичне виправлення з огляду на важливий інтелектуальний зміст.
3. Остаточна вичитка роботи перед публікацією.
4. Погодження бути відповідальним за усі аспекти роботи та запевнення, що питання, які стосуються точності чи відповідності будь-якої частини роботи є належним чином досліджені й викладені.

Внесок кожного з авторів повинен відповідати усім чотирьом критеріям. Перед публікацією кожен автор повинен підписати цю Постанову з метою запевнення, що він/вона доклали свій внесок і несуть відповідальність за роботу.

9.6 Подяка

У цьому розділі перелічується подяки за внесок у роботу, який, однак, не підпадає під критерії авторства. Особи, які не відповідають критеріям авторства ICMJE офіційно перелічуються після отримання їх згоди. У випадку мовної корекції відповідні автори визнають свій внесок, вносячи ім'я чи назву організації, що відповідає рекомендаціям ICMJE.

9.7. Конфлікт інтересів

Усі рукописи, подані до Журналу, повинні містити постанову, яка вказує на будь-які релевантні фінансові чи нефінансові конфлікти інтересів, які можуть впливати на достовірність рукопису. Розкриття будь-яких фінансових чи особистих стосунків із фармацевтичними компаніями є необхідним. Якщо жоден з авторів не має жодних конфліктів, потрібен висновок про відсутність конфлікту інтересів. Кожен автор повинен подати форму про конфлікт інтересів. Для додаткової інформації щодо різних типів конфліктів інтересів потрібно звертатися до Світової Асоціації Медичних Видавців (WAME): http://wame.org/conflict-of-interest-in-peer-reviewed-medical-journals.

9.8. Фінансування

Кожен рукопис повинен містити інформацію щодо усіх джерел фінансування дослідження: повну офіційну назву установи, яка проводить фінансування, кількість і дату грантів. Якщо дослідження не отримувало фінансування від зовнішніх інституцій, то потрібно у рукописі згадати інституції, які підтримували дослідження (фонд, комерційна або державна організація, приватна особа тощо): "Автори отримали для дослідження фінансування… ".

9.9. Дозвіл біоетики та поінформована згода

Клінічні дослідження

Автори зобов'язані вказати про відповідність їхніх досліджень Гельсінській декларації. У розділі "Методи" автори зобов'язані подати інформацію про дозвіл і згоду щодо дослідження на о людях, отриману в Етичному комітеті (або Комісії). Номер протоколу, дата, назву інституцію зазначаються в обов'язковому порядку. У будь-якому дослідженні, яке проводиться на людях, необхідна поінформована письмова згода від усіх учасників (або їх легальних представників).

Дослідження на тваринах
Для досліджень на тваринах необхідно зазначити вид етичних дозволів, відповідні ліцензії (e.g., Animal [Scientific Procedures] Act 1986), національні або інституційні вказівки для лікування й догляду тварин, щодо яких відбувається дослідження. Необхідно дотримуватися "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" Національної академії наук: https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf.

Відповідальний редактор цього Журналу може зробити запит щодо етичних питань, пов'язаних з поданням рукопису.

9.10 Список літератури
Кожна одиниця списку літератури чи опису результатів попередніх досліджень в обов'язковому порядку подається із посиланням у встановленому порядку.

Журнал притримується Ванкуверської системи посилань, які повинні форматуватися наступним чином:

Усі джерела повинні цитуватися у послідовному порядку в тексті та перелічуватися у такому хронологічному порядку у списку. Посилання на них у тексті позначаються арабськими цифрами у квадратних дужках [1].

Не можна включати наступне: неопубліковані джерела, недостатньої якості монографії, підручники, абстракти конгресів, дисертації, нерецензовані журнали та газети.

Рекомендується посилатися на первинні джерела літератури, а не на вторинні публікації (напр., рецензії).

Кожний науковий факт повинен мати одне посилання. Не потрібно використовувати багато посилань на один і той сам науковий факт.

Кожне посилання повинно відповідати форматові:
- автор (прізвище, ініціали); перелічується до шести авторів, а далі - "et al"
- назва статті
- назва журналу
- рік публікації, номер та сторінки.

Приклади:
1. Стаття із журналу.
Ivankiv Y. Structural organization of the links of hemomicrocircular channel of the rat`s uterus under the conditions of six-week long administration of nalbuphine. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci. 2019; 55(Suppl 1):112-124.

2. Розділ у книзі.
Volod O and Wegner J. The bleeding post-op CT patient: coagulation tests versus thromboelastography. In: Lonchyna VA, editor. Difficult Decisions in Cardiothoracic Critical Care Surgery. Cham, Switzerland: Springer Nature; 2019:429-443.

3. Веб-сторінка.
MOH of Ukraine presented changes in health care to international partners. 20 April 2019. Available at: http://en.moz.gov.ua/article/news/moh-of-ukraine-presented-changes-in-health-care-to-international-partners-. Accessed on 22 July 2019.

9.11. Таблиці й рисунки
Таблиці повинні вставлятися наприкінці тексту або як додатковий файл. Таблиці повинні бути самозрозумілими. Дані, представлені у таблиці, не повинні повторювати текстову ін-

формацію. Таблиці не повинні дублювати інформацію, подану в рисунках. Назва ставиться вгорі над таблицею, а всілякі пояснення - внизу. Усі скорочення (в алфавітному порядку), символи і помилки пояснюються у нотатках. Таблиці позначаються арабськими цифрами у порядку наведення у тексті. Ширший матеріал розміщається у додатках.

Рисунки подаються окремими файлами, розміщеними поза текстовими. Усі рисунки повинні мати належну чіткість, бути легкозрозумілими. Усі цифри і літери повинні бути відповідного розміру і надаватися до прочитання, коли розмір змінюватиметься. Кожен рисунок повинен мати стислу назву з чітким описом того, що рисунок змальовує. Список назв виноситься на кінець текстового файлу рукопису (але не у файл рисунків). Назви інтерпретують рисунки безвідносно до тексту. Повторення тих самих деталей у рисунках і тексті є неприйнятним.

Дві стандартні ширини можна використовувати, а рисунки повинні підганятися під одну (8.5 × 22.0 см) або дві (17.0 × 22.0 см) колонки.

Перевагу надається форматам JPEG або TIFF у відповідних розширеннях: 300 dpi для кольорових рисунків, 600 — для чорно-білих, 1200 — для лінійних. Літери заголовків повинні бути у Arial bold 14 pt, великі літери (A, B), а літери у рисунках (осях) повинні бути в Arial bold 8 pt, низький кадастр. Не повинно бути літер, менших ніж 6 pt. Цифри значень представлених десятковим (сотим) дробом записувати через крапку, наприклад: 0.7 або 0.07.

Усі фотографії повинні бути високої якості. Не варто подавати попередньо скановані зображення фотографічного матеріалу, оскільки вони можуть не мати достатнього розширення. Медичні фотографії пацієнтів повинні бути неідентифікабельні, з прихованою ідентичністю, письмова згода пацієнта також необхідна.

Подання попередньо опублікованих зображень і таблиць повинно супроводжуватися письмовою згодою власника копірайту для відтворення.

Усі письмові згоди вищезазначеного матеріалу повинні пересилатися видавцеві у разі прийняття рукопису до друку. Без цього публікацію буде відкладено чи відкликано.

10.0. Етика дослідження. Плагіат

Плагіат — це використання чужих ідей, слів, інформації, зображень як своїх власних без наданого посилання на оригінал автора. Це може виявлятися як перекопіювання частин або цілих речень або перефразовування їх (ідей, думок тощо) без належного вказування на джерело.

Видавці притримуються Вказівок Комітету Етики Публікації (COPE) щодо дотримання етики у медичних публікаціях. Видавець відкине публікацію або відкличе уже прийняту при:

1. Наявності наукового обману під час проведення дослідження.
2. Рукопис опубліковано (цілісно або частково) в іншому журналі без отримання дозволу на передрук.
3. У разі наявності плагіату. Усі подання до Журналу перевіряються на копіювання текстів та рисунків через Google, Grammarly, та AdvegoPlagiatus.

11.0 Копірайт і ліцензія на розповсюдження

Автори є власниками копірайту. Вони дозволяють видавцеві опублікувати їх рукопис як первинну статтю. Усі видані статті ліцензовані під ліцензією Creative Commons Attribution license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), що дозволяє вільно копіювати і розповсюджувати матеріал у будь-якому форматі, трансформації, носії з комерційною та некомерційною метою. Авторам пропонується репозитувати праці на репозиторіях інституцій та персональних, мережевих сторінках, як-от ResearchGate (https://www.researchgate.net/), виставляти статті у соціальних мережах Twitter, Facebook, тощо із належними посиланнями на первинну публікацію.

12.0 Публікації у відкритому доступі та оплата
Журнал застосовує модель відкритого доступу. Автори не оплачують публікацію, всі опубліковані статті перебувають у вільному доступі для читачів негайно після публікації. Журнал дотримується the Budapest Open Access Initiative (http://www.budapestopenaccessinitiative.org/), Berlin Declaration of Open Access (https://openaccess.mpg.de/Berlin-Declaration), та Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (https://oaspa.org/principles-of-transparency-and-best-practice-in-scholarly-publishing/).

13.0 Принципи рецензування
Журнал застосовує подвійне сліпе рецензування рукописів. Кожен рукопис рецензується принаймні двома експертами у галузі. Файли рукопису не мають імені автора з метою уникнення ідентифікації як автора, так і рецензента. Маскування включає також приховування інформації основного тексту, яка може розкрити ідентичність автора чи приналежність його до наукової інституції.

Рецензентам пропонується дотримуватися етичних вказівок: https://publicationethics.org/files/Ethical_Guidelines_For_Peer_Reviewers_2.pdf.

Рецензенти коментують і подають рекомендації щодо публікації, редактор аналізує їх перед пересиланням авторові. Остаточне рішення про публікацію/перегляд/відкидання рукопису приймає редактор.

14.0 Архівування
Журнал на постійній основі архівує матеріали на сайті Національної бібліотеки імені Вернадського (http://www.nbuv.gov.ua/).

Декларація

Засвідчую, що я (ми) автор (и) рукопису статті: (повна назва) , яку просимо опубліку- вати у періодичному науковому виданні «Праці Наукового товариства ім. Шевченка, Медичні науки" є:

1. оригінальною науковою роботою, що підготовлена на основі нашого дослідження (автор /авторів) і не була раніше опублікована в інших виданнях;
2. викладені у рукописі матеріали не порушують авторські права та законні інтереси, а також власність інших авторів, фізичних та юридичних осіб;
3. цей матеріал не був поданий для публікації в іншому виданні;

Внесок окремих авторів у зборі матеріалів до статті та підготовці її до публікації полягає в наступному: конкретно, хто і що зробив.

Під час виконання експериментальних досліджень та підготовки статті приймали участь наступні особи, які не є авторами рукопису статті: (вказати прізвища та ініціали, їх посади, місце праці, або студент-практикант (якого вищого учбового закладу) тощо).

Засобами фінансування досліджень були (власні кошти авторів, кошти установи, гранти)

Як автори, які представили рукопис, стверджуємо достовірність наукових результатів, що подані у тексті, а також засідчуємо дотримання з нашої сторони норм наукової етики.

Автори: Дата і підпис заявників рукопису

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Updated July 23, 2019

1.0 Aims & Scope

Proceedings of the Shevchenko Scientific Society - Medical Sciences (*Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci*) is an international open access peer-reviewed biannual journal published by the Shevchenko Scientific Society (Lviv, Ukraine). In these instructions it will be referred to as "the Journal". The Journal publishes articles in both Ukrainian and English languages.

The aim of the Journal is to provide a platform for the sharing of evidence-based investigations and analyzing general medical issues of interest to scholars in Ukraine and world-wide. It serves as a forum for sharing professional information amongstfellows of the Shevchenko Scientific Society. Original experimental and clinical research and reviews by Society fellows and their collaborators are prioritized. Submissions highlighting medical and healthcare issues applicable to Ukraine and Eastern Europe are welcome. The Journal regularly solicits reviews and expert opinion pieces of scholars from all over the world to expand the prospects of scientific collaboration of Ukrainian fellows. The electronic version of the Journal as posted on the Society website at http://www.medntsh.lviv.ua/en/journal/ is the official record of each issue.

2.0 Article types

This Journal publishes original research articles, narrative and systematic reviews, expert opinion pieces, case-based reviews, images, short communications, editorials, letters, book reviews, meeting reports, and information about memorable historic events and anniversaries.

3.0 Manuscript submission

Every manuscript submission must be accompanied by a cover letter, the manuscript with a title page, text, figures, tables, references and disclosures. The submitted manuscript must be original, previously unpublished, and not simultaneously under consideration in other journals. Manuscripts containing material previously presented and published as a congress abstract should include a note providing the name, location and dates of the meeting.

All manuscripts have to be submitted online by the corresponding author via the journal platform at https://mspsss.org.ua/index.php/journal/about/submissions

In order to submit a manuscript, the authors have to open an account in the journal web system and log in to the Author's User Home page. No other form of submission is accepted.

4.0 Editorial recommendations

The editors of the Journal strictly follow the recommendations of numerous global editorial associations related to editorial policies and publication ethics. The authors may also advance their ethical writing and transparent reporting skills by familiarizing with and adhering to the following documents:

- Recommendations of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals: http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf
- Core practices of the Committee on Publication Ethics (COPE): https://publicationethics.org/core-practices
- Policies of the World Association of Medical Editors (WAME): http://www.wame.org/policies

Guidelines for international medical publications

Sarajevo Declaration on Integrity and Visibility of Scholarly Publications: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5209927/

Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing of the Open Access Scholarly Publishers Association (OASPA): https://oaspa.org/information-resources/principles-of-transparency-and-best-practice-in-scholarly-publishing/

The Council of Science Editors (CSE) White Paper on Promoting Integrity in Scientific Journal Publications: https://www.councilscienceeditors.org/resource-library/editorial-policies/white-paper-on-publication-ethics/

Standards of the **E**nhancing the **QUA**lity and **T**ransparency **O**f Health **R**esearch (EQUATOR) Network on how to transparently and comprehensively report research data: http://www.equator-network.org/

PRISMA (Systematic reviews): http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/prisma/
CONSORT (Randomized Trials): http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/consort/
STROBE (Observational studies): http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/strobe/
CARE (Case reports): http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/care/
SRQR (Qualitative research): http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/srqr/
ARRIVE (Animal pre-clinical studies): http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/improving-bioscience-research-reporting-the-arrive-guidelines-for-reporting-animal-research/
The SAMPL Guidelines for Statistical Reporting: http://www.equator-network.org/wp-content/uploads/2013/03/SAMPL-Guidelines-3-13-13.pdf

6.0 Language

The authors are strongly advised to submit their manuscripts in well edited English (either American or British). The Journal does not offer substantive language editing services. The authors themselves are fully responsible for proper language and punctuation editing. Poor English can be a reason for manuscript rejection. In case of referring to external editing services, the authors should dully acknowledge the experts' contributions in line with the AMWA-EMWA-ISMPP Joint Position Statement on the Role of Professional Medical Writers: https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/amwa%E2%80%92emwa%E2%80%92ismpp-joint-position-statement-on-the-role-of-professional-medical-writers/).

7.0 Style

Text should be written with Times New Roman, double line spacing, 12 font size with 2.5 cm margins all around. The "Microsoft® Word" program must be used. DO NOT submit in PDF format.

Consistency of tense is important. The **past** tense is usually used in all sections of the manuscript. The **present** tense is used to express a truth, fact or something continuingly true.

Examples: 1. Blood samples were drawn on days 1,2 and 3. (PAST)
2. Blood is red. (PRESENT)
3. Yesterday's election results are announced today. (PRESENT)

All abbreviations should be defined at their initial mention and used consistently throughout the text.

Use words to express numerals:
Those below 10 (i.e. 1-9)
When they begin a sentence or title

Use decimal points instead of commas, and do not present more than 3 digits after the decimal point.

In general, the generic name of drugs is preferable. If the trade name must be used for a drug, please identify the manufacturer.

Medical equipment that must be identified by its commercial name must have the company's name and location placed in parenthesis after the name.

The modified metric system International System of Units (SI) should be used for presenting measurement units. Exceptions: Use Celsius (C) instead of Kelvin (K) for temperature and use Liter (L) for volume measurement.

8.0 Categories of Manuscripts with Word Limits

Type of article	Word limit	Abstract, words	References	Figure/Tables
Full-length research article	4000	250 structured	40	10
Review article	5000	250 structured	80	10
Case-based review	1500	100 unstructured	10	3 (no tables)
Letters to the editor	500	N/A	5	1 (no tables)
Short communication	2000	175 unstructured	10	4
Editorials	1000	N/A	10	2

9.0 Recommended format for all manuscripts

1. Title Page
   - Title
   - The name(s) of the author(s)
   - Each author's highest academic degrees
   - The affiliation(s) of the author(s)
   - Emails and ORCID iDs of the author(s)
   - Full postal address, telephone number(s) of the corresponding author
2. Abstract
3. Keywords
4. Main text
5. Authors Contributors' Statement
6. Acknowledgments
7. Conflicts of interest disclosures
8. Funding
9. Ethics approval and written informed consents statements
10. References
11. Tables/Figures
12. Figures legends

9.1 Title

The title should be concise, informative, easily understandable for non-experts, and attractive. The title is limited to 100 characters. Do not use abbreviations in the Title. The Title should reflect the keywords explored in the main text. Consulting the list of structured keywords from the Medical Subject Headings (MeSH) of the US National Library of Medicine https://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html can help better structure the Title. Clearly describing the study design in the Title and the Abstract of the Original research articles is a good practice.

The second part of the Title in systematic reviews should reflect either qualitative (systematic review) or quantitative methodology (systematic review and meta-analysis); for example, "Fatty infiltration in the thigh muscles in knee osteoarthritis: a systematic review." It is not necessary to add "narrative review" or "literature review" in the Title of narrative reviews.

For case-based reviews, "case-based review" should be the second part of the Title: e.g. "Adalimumab in the treatment of pediatric Behçet's disease: case-based review." For detailed information, please refer to the following document: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21800117

The Title page includes
- the name(s) of the author(s): first name, all initials, family name
- each author's highest academic degree
- the affiliation(s) of the author(s)

- e-mails and ORCID id's of the author(s)
- full postal address, telephone number(s) of the corresponding author
- category of manuscript
- total word count

9.2 Abstract.
A structured abstract with maximum length of 250 words is required for original and review articles and should include Background, Methods, Results, and Conclusion. For case-based reviews and short communication, an unstructured Abstract (100-175words) is required.

Letters to the Editor and Editorials should not include abstracts.

9.3 Keywords.
Keywords should reflect the content of the manuscript. The authors may list 4-6 keywords retrieved from the MeSH: https://meshb.nlm.nih.gov/search)

9.4. Main text.
The structure of the main text depends on the article type.

9.4.1. Original research articles.
The original article should follow the IMRaD format consisting of the following sections: Introduction (I), Methods (M), Results (R) and Discussion (D).

Introduction. This section is for briefly describing disease definitions, epidemiological and historic data. Justifying novelty and reflecting on available evidence-based data can help better understand the aim and potential implications of the study. Avoiding a lengthy overview of widely known facts improves readability. The working hypothesis and research question should be clearly formulated in the Introduction. The last paragraph in this section addresses the aim of the study.

Methods. The study design and employed methods have to be described in detail to instruct others how to reproduce the same tests and experiments. Describing widely known, 'old' methods is unnecessary; the authors should cite a relevant reference instead.

Statistical analyses section is for describing how statistical data is presented, depending on the normality of the tested parameters' distribution. Means and Standard Deviations (SD) are appropriate for presenting normally distributed parameters. When variables do not follow a normal distribution, Medians and Interquartile Ranges (IQR; Q3-Q1; a single number) are reported and non-parametric tests are employed (Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis tests). Student's T-test is for normally distributed parameters. For more guidance, please refer to: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28581261

Results. This section of the manuscript presents significant findings with P values and 95% Confidence Intervals (CI). Commenting on the obtained results is not recommended in this section. Recapitulating data in the text and tables or figures is unacceptable.

Discussion and Conclusion. Summarizing and interpreting the most important findings of the study in view of the available literature data help the readers understand why the study was conducted. The implications of the study for future research and practice are also described here. The limitations of the study are listed afterwards. The last paragraph is for the Conclusion of the study (2-3 sentences). Avoid repetition and vague conclusions.

9.4.2. Review articles
Systematic review
Systematic review summarizes and critically analyzes certain types of research studies in line with the EQUATOR Network standard (PRISMA-Preferred Reporting Items for Systematic Review

and Meta-Analyses http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/prisma/. This type of article has the highest level of evidence. It includes an analysis of all quality evidence-based publications on a specific question. Registering the protocol of the systematic review with the PROSPERO registry https://www.crd.york.ac.uk/prospero/ is recommended to avoid redundancy. The registration number and reference to the protocol is necessary in the manuscript.

Narrative review

Narrative review is broader in scope with a more flexible format than systematic review. For both systematic and narrative reviews, Search Strategy with information on searches through evidence-based bibliographic databases and MeSH keywords, inclusion and exclusion criteria, and time limits is mandatory. The authors may improve their Search Strategy by consulting the following document: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21800117.

To comprehensively cover scientific information and identify all literature items related to the topic of interest, the authors should conduct searches through multidisciplinary (Scopus, Web of Science) and specialist databases (e.g., MEDLINE/PubMed, EMBASE/Excerpta Medica, Cochrane Library, CINAHL, PEDro, SPORTDiscus, Global Health/CABI, PsycINFO). At least two global databases should be used for unbiased and comprehensive searches. Searches through the Directory of Open Access Journals (DOAJ; https://doaj.org/ may help identify articles from countries not widely represented at other global databases.

Additional searches through the platforms of major conferences and ongoing clinical trials may identify valuable references reflecting ongoing progress in a specific field of science.

9.4.3. Case-based review

The Journal does not accept simple Case Reports. Instead, it will review Case-Based Review of unique clinical cases. To meet the high standards of case-based review, the Search Strategy should include information on bibliographic databases searched, MeSH keywords used, inclusion and exclusion criteria, and time limits.

The Introduction, Case description, Search Strategy, Discussion, and Conclusion are mandatory sections of this type of article. Justifying the uniqueness of the described case by analyzing it with reference to the researched publications are required for this type of article. Analyzing this series of cases in a summarized table is strongly recommended. Finally, a take-home message concludes the review.

The authors should provide reference ranges for all employed laboratory tests. The patient data should be organized into a timeline to help readers understand the course of the disease. The CARE checklist and flow diagram can be consulted at: http://www.equator-network.org/wp-content/uploads/2013/10/CAREFlowDiagram-2013-01F.pdf.

9.5. Authors Contributors' Statement

The author's contribution statement is in line with the four ICMJE authorship criteria: http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html. All individuals listed as authors should qualify for authorship by contributing substantively to the work and taking full responsibility for all parts of the work. The ICMJE recommends that authorship be based on the following four criteria:

1. Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work.
2. Drafting the work or revising it critically for important intellectual content;
3. Final approval of the version to be published.
4. Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Each author should meet all four criteria. Prior to publication, each author must sign this Statement to certify his or her contribution and responsibility in this work.

9.6. Acknowledgments.
Acknowledgments of contributions that do not satisfy the authorship criteria are listed in this section. Individuals who fail to meet the ICMJE authorship criteria are acknowledged officially after providing their consent. In cases of referring to language editing services, the corresponding authors acknowledge their efforts by naming the agencies and/or agents involved in line with the ICMJE recommendations.

9.7. Conflict of interest
All manuscripts submitted to the Journal should contain a disclosure statement indicating any relevant financial and non-financial conflicts of interest that may influence the trustworthiness of the manuscripts. Disclosing any financial and/or personal relationships with pharmaceutical companies is required. If none of the authors have any conflicts, insert a statement that the authors declare no conflicts of interest. Each author must submit the conflict of interest form. For additional information on the different types of conflicts of interest, refer to the World Association of Medical Editors (WAME) policy statement on conflicts of interest: http://wame.org/conflict-of-interest-in-peer-reviewed-medical-journals.

9.8. Funding
All manuscripts must contain a funding statement with details of all funding sources for the research:

The full official funding agency name; Grant numbers; Date of granting.

If no funding was received for the study, it should be stated "The authors received no financial support for their study."

9.9. Ethics approval and written informed consents statements

Human Investigation
The authors should state that their study complies with the Declaration of Helsinki. The author must provide, in the methods section, information about the review and approval of their study of human subjects by an Ethics Committee (or Institutional Review Board), the approval date, protocol number, and name of the approving institution. In any study involving humans, a statement about written informed consent obtained from all participants (or their legally authorized representatives) is required.

Humane Animal Care
For animal studies, indicating the nature of the ethical review permissions, relevant licenses (e.g., Animal [Scientific Procedures] Act 1986), and national or institutional guidelines for the care and use of animals, that cover the research are required. Please follow the "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" by the National Academy of Sciences https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf

The Research Integrity Officer of this Journal can be consulted for clarifying ethical issues related to the submissions.

9.10. References
Each reference to a single scientific fact (that is not common knowledge) or description of previous findings requires a link to a highly relevant literature source.

The Journal follows the Vancouver reference style and should be formatted as follows:

All sources must be cited in consecutive order in the text and listed in that chronological order in the reference list. The references in the text are cited with Arabic numerals in square brackets, e.g. [1].

Unacceptable citations include: unpublished items, poor quality monographs, textbooks, congress abstracts, dissertations, non-peer-reviewed magazines and newspapers.

It is recommended to refer to primary literature sources rather than secondary publications (e.g. reviews).

Each scientific fact should have a single reference. Do not use multiple references for the same scientific fact.

Each reference in the References follows the format:
Author (last name and initials); list up to six authors followed by "et al"
Title of article
Title of the journal (official abbreviation)
Year of publication, volume and page numbers

Examples:
1. Journal article.
Ivankiv Y. Structural organization of the links of hemomicrocircular channel of the rat`s uterus under the conditions of six-week long administration of nalbuphine. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci. 2019; 55(Suppl 1):112-124.

2. Chapter in book.
Volod O and Wegner J. The bleeding post-op CT patient: coagulation tests versus thromboelastography. In: Lonchyna VA, editor. Difficult Decisions in Cardiothoracic Critical Care Surgery. Cham, Switzerland: Springer Nature; 2019:429-443.

3. Website/webpage.
MOH of Ukraine presented changes in health care to international partners. 20 April 2019. Available at: http://en.moz.gov.ua/article/news/moh-of-ukraine-presented-changes-in-health-care-to-international-partners-. Accessed on 22 July 2019.

9.11. Tables and Figures

Tables should be inserted at the end of the text file or uploaded as separate files. The tables should be self-explanatory. Data presented in the tables should not duplicate the textual information. Tables should not duplicate information in figures. The title is placed above the table and any explanatory notes are placed below it. All abbreviations (in alphabetical order), symbols and error bars are explained in the notes. Mark tables with Arabic numerals in order of their citation in the text. Extensive datasets should be deposited as Supplemental Material.

Figures should be submitted as separate files, not embedded within the text files. All figures should have adequate resolution, be clear and easily understandable. Any numbers and letters should be of the correct size so that they can be easily read when resized. Each figure should have a concise caption with an accurate description of what the figure depicts. The list of captions should be included at the end of the text file of the manuscript (not in the figure file). The captions interpret the figures without referring to the text. Duplicating details in the figures and the text is unacceptable.

Two standard widths can be used and figures should fit in one (8.5 × 22.0 cm) or two (17.0 × 22.0 cm) columns.

Preferred formats are JPEG or TIFF in appropriate resolutions: 300 dpi for color figures, 600 dpi for black and white figures, 1200 dpi for line-art figures. Panel letters should be in Arial bold 14 pt, capital letter (A, B) while letters in figures (axes), should be in Arial 8 pt, lower case letters. No type should be smaller than 6 pt. The values of digits shoud be represented by a decimal (one hundredth) fractions written by point, for example: 0.7 or 0.07.

All photographs should be of high quality. Do not submit prescreened (scanned) images of photographic material as they may not have sufficient resolution. Medical photographies of the patients must be non-identifiable (masked identity) and written permission obtained from them.

Submission of previously published figures and tables should be accompanied with written permission of the copyright holders for their reproduction.

All written permissions for above material must be forwarded to the editor once the manuscript has been accepted for publication. Without this publication will be delayed or revoked.

10.0. Research ethics. Plagiarism.

Plagiarism is the use of another's words, ideas, data, figures as one's own without giving due credit to the original author. This can be in the form of lifting of parts or entire passages or restating them (ideas, thoughts, etc.) without proper acknowledgement of the source.

The editors follow the Guidelines of the Committee on Publication Ethics (COPE) regarding ethics in medical publications. The editor will reject for publication or retract an already published manuscript if:

1. There is evidence of scientific fraud in the conduct of the research.
2. The manuscript has been published (in whole or in part) in another journal without cross referencing this or obtaining permission to republish (redundant publication).
3. Evidence of plagiarism. All submissions to the Journal are checked for text and image copying through Google, Grammarly, and AdvegoPlagiatus software.

4. The manuscript contains report of unethical research or conduct.

11.0. Copyright and distribution licenses

The authors are the holders of the copyright. They allow the publisher to publish their manuscript as a primary article. All the published articles are licensed under the Creative Commons Attribution license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits freely copying and redistributing the material in any medium or format, remix, transform, and build upon the material for commercial and non-commercial purposes.

The authors are encouraged to reposit their works at institutional and personal repositories and networking sites, such as ResearchGate (https://www.researchgate.net/) and share articles on social media such as Twitter and Facebook with a proper reference to the primary publication.

12.0. Open-access publishing and charges

The Journal employs the diamond open-access publishing model. There are no processing and publication charges for authors, and all published articles are freely accessible to readers immediately upon publication. The Journal follows the Budapest Open Access Initiative (http://www.budapestopenaccessinitiative.org/), Berlin Declaration of Open Access (https://openaccess.mpg.de/Berlin-Declaration) and the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (https://oaspa.org/principles-of-transparency-and-best-practice-in-scholarly-publishing/).

13.0. Peer review policy

The Journal implements a double-blind peer review process. Each manuscript is reviewed by at least two experts in the field. The manuscript files are blinded to avoid unmasking the identities of both the author and the reviewer. The blinding also involves the main text to hide any information that may unmask the author names and affiliations.

The reviewers are advised to adhere to the following ethical guidelines: https://publicationethics.org/files/Ethical_Guidelines_For_Peer_Reviewers_2.pdf

The reviewer comments and recommendations regarding publication are thoroughly analyzed by the editors prior to forwarding to the authors. The final decision on publication/revision/rejection of a manuscript rests entirely on the Editor.

14.0. Archiving

The Journal online archive is preserved permanently by Vernadsky National Library of Ukraine (http://www.nbuv.gov.ua/).

Український науково-практичний журнал

ПРАЦІ
НАУКОВОГО ТОВАРИСТВА ім. ШЕВЧЕНКА
Медичні науки

2019, Том 57, №2

Засновники:
Наукове товариство ім. Шевченка,

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького МОЗ України

Західний науковий центр Національної академії наук України
і міністерства освіти і науки України,
Свідоцтво про державну реєстрацію: КВ№ 22605-12505 Р від 22.02.2017 р.

Фахове видання згідно наказу МОН України
від 16.07.2018 № 775 категорія «Б» в галузях медичні науки (222)

Зареєстроване в Науково-метричних базах
CrossRef, GOOGLE SCHOOLAR, INTERNATIONAL COPERNICUS INDEX
як наукове видання, що забезпечує публікування наукових розвідок із природничих наук
Національної бібліотеки України імені В. І. Вернадського

Головний редактор видання — *Оксана ЗАЯЧКІВСЬКА*
Виконавчий редактор — *Олена ЗІМБА*
Літературні редактори — *Павло СОДОМОРА* (англ. мова)
Наталя ПЛИСА (укр. мова),
Юлія ХОМИЧ (англ. мова)
Технічна редакція — *Тарас ЗАХАРКІВ*

Адреса: Наукове товариство ім. Шевченка,
вул. Генерала Чупринки, 21, 79013, м. Львів, Україна,

www.mspsss.org.ua
www.medntsh.lviv.ua
ntshoffice@gmail.com
ntshamed@gmail.com

Підписано до друку 28.12.2019 р.
Формат 60×90 $^{1}/_{8}$. Папір крейд. Гарнітура „Вердана"
Умовн. друк. арк. 27,5. Наклад 300 прим.

Тираж здійснено у друкарні
Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69