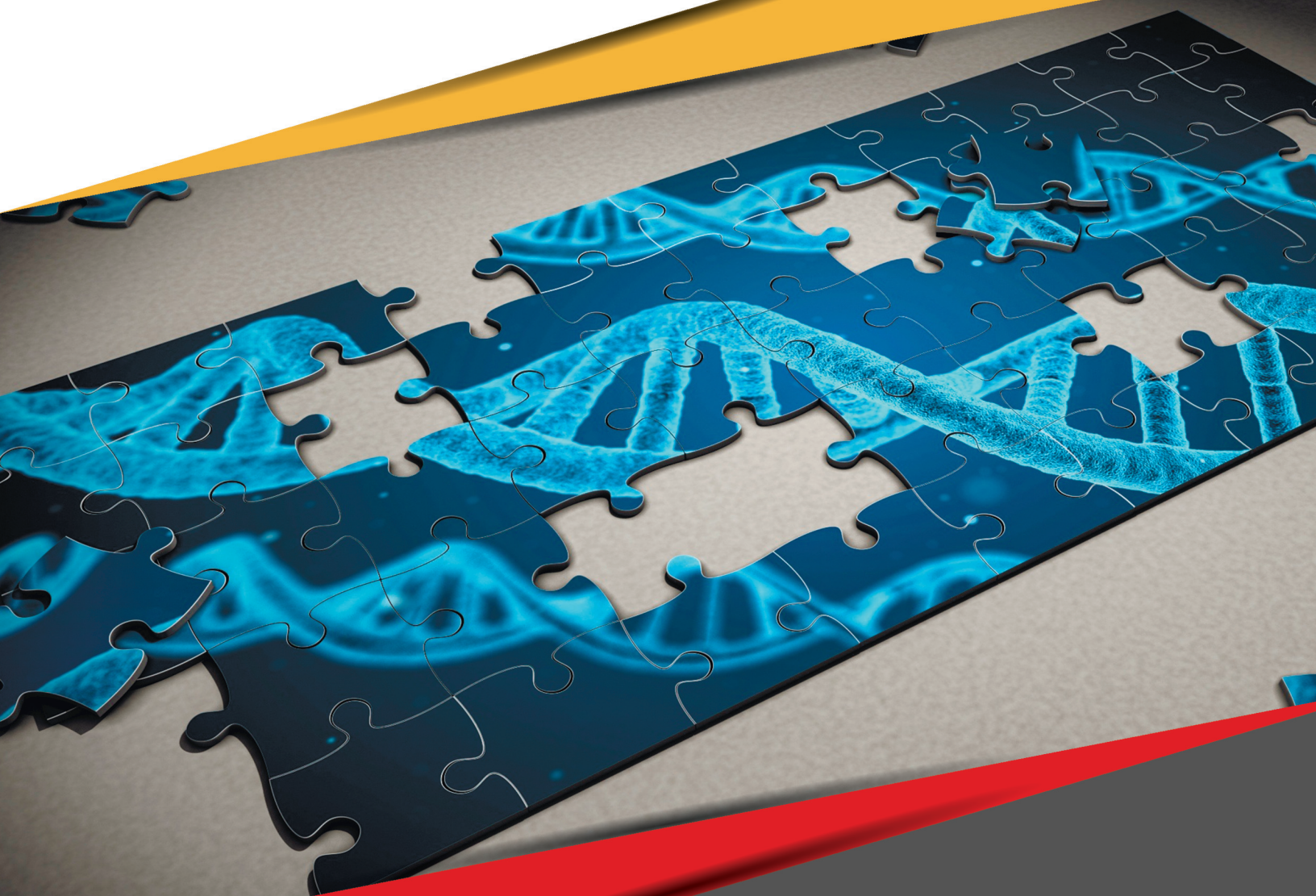


MONOGRAPH

INNOVATIVE APPROACHES IN MEDICINE



DOI 10.46299/ISG.2020.MONO.MED.III
ISBN 978-1-64945-863-6
BOSTON (USA) – 2020
ISG-KONF.COM

ISBN - 978-1-64945-863-6

DOI- 10.46299/ISG.2020.MONO.MED.III

*Innovative approaches in
medicine*

Collective monograph

Boston 2020

Library of Congress Cataloging-in-Publication Data

ISBN - 978-1-64945-863-6

DOI- 10.46299/ISG.2020.MONO.MED.III

Authors - Serhiyenko V., Segin V., Serhiyenko A., Tashchuk V., Nesterovska R., Zaliavska O., Kaushanska O., Horbatiuk I., Haidychuk V., Nika O., Борисенко Д., Видиборець С., Бублій Ю., Видиборець С., Мулярчук О., Горяїнова Н., Гайдукова С., Горяїнова Н., Видиборець С., Кучер О., Мороз Г., Замятін П.М., Замятін Д.П., Негодуйко В.В., Михайлузов Р.Н., Литвишко В., Мурзіна Е., Попович М., Kobtseva O., Kononova O., Kireyev I., Zhabotynska N., Sytnik T., Yashchenko A., Yashchenko D., Іваць-Чабіна А., Horbatiuk I., Horbatiuk I., Zaliavska O., Kaushanska O., Tashchuk V., Ivanchuk P., Malinevska-Biliichuk O., Tashchuk M.

REVIEWER

Vydyborets Stanislav – Head of the Department of Hematology and Transfusiology of the National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk.

Published by Primedia eLaunch

<https://primediaelaunch.com/>

Text Copyright © 2020 by the International Science Group(isg-konf.com) and authors.

Illustrations © 2020 by the International Science Group and authors.

Cover design: International Science Group(isg-konf.com). ©

Cover art: International Science Group(isg-konf.com). ©

All rights reserved. Printed in the United States of America. No part of this publication may be reproduced, distributed, or transmitted, in any form or by any means, or stored in a data base or retrieval system, without the prior written permission of the publisher. The content and reliability of the articles are the responsibility of the authors. When using and borrowing materials reference to the publication is required.

Collection of scientific articles published is the scientific and practical publication, which contains scientific articles of students, graduate students, Candidates and Doctors of Sciences, research workers and practitioners from Europe and Ukraine. The articles contain the study, reflecting the processes and changes in the structure of modern science.

The recommended citation for this publication is:

Innovative approaches in medicine: collective monograph Serhiyenko V., Segin V., Serhiyenko A., – etc. – International Science Group. – Boston : Primedia eLaunch, 2020. 164 p. Available at : DOI- 10.46299/ISG.2020.MONO.MED.III

TABLE OF CONTENTS

1.	CLINICAL MEDICINE	6
1.1	Serhiyenko V., Segin V., Serhiyenko A. DIABETIC CARDIAC AUTONOMIC NEUROPATHY: BENFOTIAMINE, QT AND SPATIAL QRS-T ANGLE PARAMETERS	5
1.2	Tashchuk V., Nesterovska R. NEUTROPHIL TO LYMPHOCYTE RATIO AS A PREDICTOR CARDIAC DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH HEART FAILURE	10
1.3	Zaliavska O., Kaushanska O., Horbatiuk I., Haidychuk V., Nika O. CONNECTIVE TISSUE METABOLISM INDEXES OF PATIENTS WITH REACTIVE ARTHRITIS AND PYELONEPHRITIS	16
1.4	Борисенко Дмитро, Видиборець Станіслав ДИФЕРЕНЦІЙНО-ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ПОКАЗНИКІВ, ЩО ХАРАКТЕРИЗУЮТЬ ОБМІН ЗАЛІЗА, У ПАЦІЄНТІВ ІЗ УРОТЕЛІАЛЬНИМ РАКОМ СЕЧОВОГО МІХУРА НА РІЗНИХ СТАДІЯХ РОЗВИТКУ АНЕМІЇ ЗЛОЯКІСНОГО НОВОУТВОРЕННЯ	22
1.5	Бублій Ю., Видиборець С. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ УРАЖЕННЯ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ПРИ ЕРИТРОЦИТОЗАХ	34
1.6	Видиборець С., Мулярчук О., Горяїнова Н. ДОНОРСТВО КРОВІ І ЇЇ КОМПОНЕНТІВ	45
1.7	Гайдукова С., Горяїнова Н., Видиборець С., Кучер О., Мороз Г. ПЕРВИННА ЛІМФОМА ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ	63
1.8	Замятін П.М., Негодуйко В.В., Михайлусов Р.Н., Литвишко В.О., Замятін Д.П. ВИБІР МЕТОДУ ВИДАЛЕННЯ СТОРОННІХ ТІЛ ВЕРХНІХ Й НИЖНІХ КІНЦІВОК У ПОРАНЕНИХ ІЗ ВОГНЕПАЛЬНОЮ ТРАВМОЮ	79
1.9	Мурзіна Е. ВПЛИВ РІВНЯ ВІТАМІНУ D У СИРОВАТЦІ КРОВІ ДІТЕЙ ІЗ ПСОРИАЗОМ НА ЗАГОСТРЕННЯ ДЕРМАТОЗУ	88

1.10	Попович М. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ АНЕМІЇ	94
2.	DENTISTRY	113
2.1	Kobtseva O. THE CLINIC, DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF CRAZE ENAMEL LINES OF TEETH	112
2.2	Kononova O. LONG-TERM RESULTS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH EXARCEBATIVE COURSE OF GENERALIZED PERIODONTITIS IN PATIENTS WITH MANIFESTATIONS OF PSYCHOEMOTIONAL STRESS	116
3.	DISEASES	122
3.1	Kireyev I., Zhabotynska N. REHABILITATION OF PATIENTS WITH COVID-19	121
4.	HISTORY	126
4.1	Sytnik T. FORMATION OF SUSTAINABLE FAMILY MEDICINE IN UKRAINE IN THE CONTEXT OF WORLD INTEGRATION PROCESSES IN THE LATE 20TH – EARLY 21ST CENTURY	125
5.	THEORETICAL MEDICINE	131
5.1	Yashchenko A., Yashchenko D. SOME ASPECTS OF EVIDENCE-BASED MEDICINE IN MEDICAL DECISION MAKING	130
5.2	Іваць-Чабіна А.Р. РІВЕНЬ ЗАДОВОЛЕНОСТІ НАСЕЛЕННЯ ЯКІСТЮ НАДАННЯ МЕДИЧНИХ ПОСЛУГ НА РІВНІ ПЕРВИННОЇ ЛАНКИ В ПЕРІОД КАРАНТИНУ ЧЕРЕЗ COVID-19	134
6.	THERAPY	140
6.1	Horbatiuk I., Horbatiuk I., Zaliavska O., Kaushanska O. ROLE NATRIURETIC PEPTIDES IN ROUTINE HEART FAILURE CLINICAL CARE	138
6.2	Tashchuk V., Ivanchuk P., Malinevska-Biliichuk O., Tashchuk M. DIGITALIZATION IN CARDIOLOGY – THE ROLE OF ECG MARKERS IN A COVID-19 PANDEMIC	142
	REFERENCES	149

SECTION 1. CLINICAL MEDICINE

1.1 Diabetic cardiac autonomic neuropathy: benfotiamine, QT and spatial QRS-T angle parameters

Cardiac autonomic neuropathy (CAN) is a serious complication of diabetes mellitus (DM) that is strongly associated with approximately five-fold increased risk of cardiovascular mortality. Pathogenetic treatment of CAN includes: balanced diet and physical activity; optimization of glycemic control; treatment of dyslipidaemia; antioxidants, acetyl-L-carnitine; vitamins, first of all fat-soluble vitamin B1 (benfotiamine); correction of vascular endothelial dysfunction etc [1, 2].

In patients with DM prolongation of QTc (corrected QT for heart rate) was found out during overnight hypoglycemia and support an arrhythmic basis for the “dead in bed” syndrome. The spatial QRS-T angle, defined as the angle between the mean QRS and T vectors, has recently been shown to be a strong and independent predictor of cardiac mortality for various patient groups such as coronary artery disease (CAD), heart failure, type 2 DM (T2DM), elderly subjects [3, 4].

Thus, we aimed to evaluate the effects of benfotiamine (BFT) on the QTc, QT dispersion (QTd), spatial QRS-T angle in patients with T2DM and definite stage of CAN. To explore the effectiveness of some above mentioned compounds we examined 32 patients with T2DM and definite stage of CAN, patients were aged between 50-59 yrs with disease duration 1-6 yrs and median glycated hemoglobin A1c (HbA1c) $7.1\% \pm 0.4$.

CAN was diagnosed according to previously proposed criteria [5]. The work was done according to the principles of the Helsinki Declaration II and was approved by the medical ethics committee of Danylo Halytsky Lviv National Medical University. All participants signed an informed consent prior to their inclusion in the study. Patients with T2DM and definite stage of CAN were allocated to two treatment groups: first group received traditional antihyperglycemic therapy (n=15, control group); patients in group 2 (n=17) received in addition to standard treatment- BFT 300 mg/d. The duration of the treatment was three mos.

QTc was calculated by dividing the QT interval by the square root of the preceding normal-to-normal (NN) interval time series (Bazett's formula: $QTc=QT/\sqrt{NN}$) [6]. QTd was calculated as the difference between the maximum and minimum QTc. ECG-derived measure of the difference in mean vectors of depolarization and repolarization (QRS-T angle). The absolute difference between the frontal QRS wave axis and T-wave axis was defined as frontal planar QRS-T angle. If such a difference exceeded 180°, the difference was calculated by subtracting from 180° [4].

Statistical analysis was based on the variational method using statistical parametric t-test, nonparametric Wilcoxon t-test and Fisher's Pearson correlation coefficient. Data are presented as mean±standard error of the mean (SEM). All tests were performed using the ANOVA (MicroCal Origin v. 8.0) software. Statistical significance was set at $p<0.05$.

We found out that the HbA1c of patients with T2DM and definite stage of CAN was not statistically significant influenced by the treatment ($p>0.05$). The features of the QTc, QTd and spatial QRS-T angle parameters in patients with T2DM and definite stage of CAN after treatment with BFT are given in table.

Table.

Changes of the QTc, QTd and QRS-T parameters in patients with T2DM and CAN after 3-months of benfotiamine therapy ($\Delta\%$, Mean±SEM)

Parameter	Patients with T2DM and definite stage of CAN (n=32)			
	Groups	Baseline	After	% change
QTc (ms)	Control	433.4±6.45	427.8±4.72	-1.1%±1.44%
	Benfotiamine	423.1±5.76	392.4±7.74 ^a	-7.3% 1.36%
QTd (ms)	Control	50.3±4.53	46.0±4.98	-5.6%±6.97%
	Benfotiamine	58.1±3.94	39.4±4.42 ^a	-27.7%±9.0%
QRS-T angle (°)	Control	78.0±6.44	69.7±4.27	-6.1%±5.52%
	Benfotiamine	88.6±6.4	59.3±5.15 ^a	-24.4%±10.2%

The results are presented as absolute values and as % change from baseline ($\Delta\%$, Mean±SEM); ^a $p<0.01$, compared to baseline.

Obtained results of this study could prove that prescription of BFT is accompanied by more significant decrease of QTc, QTd and QRS-T angle parameters compared to patients in control group (tabl.). As a result of our studies, it was found out that treatment with BFT contributed to a decrease in resting tachycardia [110 to 96 beats/min ($p<0.5$)], improvement of subjective feeling and increase in tolerance of exercise loading. In our previously reports we have found out that in patients with T2DM and definite stage of CAN the QRS-T [78.3 ± 1.950 ($p<0.1$)]; QTc [431.4 ± 2.94 ms ($p<0.1$)] and QTd [53.7 ± 1.49 ms ($p<0.1$)] were prolonged compared to patients without CAN [7]. An association between CAN and QT interval prolongation was demonstrated in many studies and it may predispose to sudden death in diabetes mellitus. Increased QTd was also suggested as a marker of diabetic autonomic neuropathy. Most of the data regarding QT interval and diabetic CAN are in T1DM with only few studies in T2DM [4].

The pathogenesis of QTc prolongation is multifactorial and includes imbalance in cardiac sympathetic innervation, intrinsic metabolic and electrolytic myocardial changes, left ventricular hypertrophy, CAD, and genetic factors could lead to QTc prolongation [4]. Professor Valensi P. et al. [8] demonstrated that changes in QTc can be considered as markers of cardiovascular autonomic dysfunction and considered as an important component in the potential prognostic value of the risk of arrhythmias [8]. Preserving the function of the parasympathetic nervous system in patients with T2DM with CAN performs a protective function, and the predominance of the sympathetic nervous system or the imbalance of LF/HF [low- (LF) and high-frequency (HF) bands in heart rate variability (HRV) the ratio of the powers in those frequency bands, the so called LF-HF ratio (LF/HF)] is harmful to the electrophysiological activity of the myocardium and may lead to changes in QRS-T [4].

One recent study demonstrated that the spatial QRS-T angle is significantly wider in subjects with T2DM and CAN [4]. Moreover, presence and severity of CAN were the strongest predictors of the spatial QRS-T angle values. HRV parameters were significantly and independently associated with the spatial QRS-T angle, and explained almost 50% of its variability, suggesting the presence of a common pathophysiological

ground linking the structural, functional and electrical myocardial disturbances in DM. Additionally, from the clinical point of view, a wider spatial QRS-T angle in uncomplicated subjects with T2DM may point out to the presence of CAN, which is often underdiagnosed [4].

Experiences from cardiology indicate that long-term increases in HRV and reduction in sudden cardiac death have only been shown with lipophilic agents that readily penetrate the blood nerve/blood brain barrier. In accordance with these observations experimental data indicate a preventive effect of BFT on the development of diabetic CAN [9]. Thiamine supplementation can prevent hyperglycemia-driven reductions in cell replication and proliferation as well as decreasing of advanced glycation end products (AGE's) formation. BFT has been shown to prevent increased markers of hexosamine biosynthesis pathway monophosphate shunt (HBP) activity, intracellular AGE's formation, intracellular protein kinase C (PKC) activity and the nuclear factor kappa B activation seen with *in vitro* hyperglycemic damage. Oral BFT in combination with the antioxidant alpha-lipoic acid treatment normalizes production of angiotensin-2, a marker of increased intracellular methylglyoxal in endothelial cells which contribute to AGE's formation, and N-acetylglucose modified protein, a marker of HBP activity [9].

A decrease in the blood supply to the heart caused by atherosclerosis or thrombosis is known to induce myocardial infarction. The results of our study revealed that the appointment of BFT to patients with T2DM and definite stage of CAN were accompanied by a decrease of the thromboxane B2 (TxB2) concentration and TxB2/6-keto-prostaglandin F1alpha ratio, which may contribute to the improvement of the functional state of the prostacyclin I2-TxA2 system [7].

Benfotiamine supplementation for 14 wks (100 mg/kg/d) to streptozotocin-induced diabetic mice completely corrected hyperglycemia-induced disruptions in Ca²⁺ homeostasis and mechanical functioning of cardiomyocytes. Cardiac oxidative stress (OS) is involved in heart failure that is induced by thiamine deprivation in rats. These findings suggest that thiamine modulates OS. Endothelial nitric oxide (NO) synthase (eNOS) and NO may play an important role in attenuating cardiac remodeling and

apoptosis. BFT reduces OS and activates eNOS to enhance the generation and bioavailability of NO, and it subsequently improves the integrity of vascular endothelium to prevent sodium arsenite-induced experimental vascular endothelial dysfunction [8, 9].

The identification of the association of polymorphisms related to the genes of thiamine and transketolase (TKT) with diabetic polyneuropathies (DPN) might be a first step in defining a DPN genetic risk profile with potential therapeutic repercussions. There is moderate evidence from preclinical experimental models that high-dose thiamine and BFT (1) inhibit the hexose monophosphate shunt, AGE's formation, and diacylglycerol- PKC through the TKT activation; (2) target at various surrogate markers of hyperglycemia-induced pathological processes and (3) can delay the progression of microangiopathic complications [10].

The results of our study showed that the appointment of BFT in the treatment of patients with T2DM and definite stage of CAN for 3 months contributed to a decrease in the QTc, QTd and QRS-T angle parameters. Therefore, BFT may have therapeutic potential for neurological diseases by inhibiting inflammatory mediators and enhancing anti-inflammatory factor production [2, 7].

Benfotiamine supplementation may provide benefits in the prevention of other diabetes-related vascular and neuronal comorbidities. The mechanism of BFT influence on diabetic angio, neuropathies pathogenesis is not well-known. Thus, further investigations aimed to understand the mechanism of action and for confirmation of the beneficial effect of BFT on biochemical parameters, dynamics of independent cardiovascular tests, daily monitoring of ECG, arterial wall stiffness parameters among patients with T2DM, diabetic angio-, neuropathies and its associated comorbidities may be needed to validate this clinical findings.

In conclusion, the positive influences of BFT on decrease of the QTc, QTd, QRS-T angle by us are partly confirmed by its neurotropic, cardioprotective and vascular protective properties; suggests the feasibility of its usage in the complex treatment of patients with T2DM and definite stage of cardiac autonomic neuropathy.

1.2 Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor cardiac dysfunction in patients with heart failure

Cardiovascular disease is one of the leading causes of death, accounting for approximately 30% of all deaths in the world [11]. Heart failure (HF) is a clinical syndrome accompanied by typical symptoms and signs resulting from reduced cardiac output and elevated intracardiac pressures, mainly caused by a structural or functional cardiac abnormality. The prevalence of HF is $\geq 10\%$ among people > 70 years of age, and the lifetime risk of HF at 55 years of age has been estimated to be 33% for men and 28% for women. Despite modern diagnostic and treatment options, recent studies have reported a 12-month all-cause mortality rate for HF of 17% for hospitalized and 7% for ambulatory patients. HF is associated with both high mortality and severe morbidity and increased hospitalizations, which cause a substantial financial burden on patients and healthcare systems [12]. Any abnormality or combination of abnormalities that cause structural, mechanical, or electrical dysfunction of the heart carry the potential to induce HF. Most commonly HF is the consequence of the myocyte injury caused by coronary heart disease (CHD), uncontrolled arterial hypertension and diabetes mellitus, however, adverse myocardial remodeling can be triggered and sustained by valvular dysfunction, tachyarrhythmias (especially atrial fibrillation/flutter), interatrial and interventricular conduction abnormalities or pulmonary disorders such as chronic obstructive pulmonary disease or pulmonary arterial hypertension. Less common etiologies include cardiomyopathies, myocarditis, infections, systemic toxins, and cardiotoxic drugs that are nowadays increasingly used in various chemotherapeutic regimens [13].

Thus, early recognition and treatment, as well as the elimination of potentially reversible factors which play a role in the worsening of HF are crucial to improve both survival and health-related life quality in those with HF [12]. Equally important is the introduction in modern clinical practice of biomarkers that can help in the diagnosis, prognosis and risk stratification of patients with HF [13].

The aim of the study was to investigate the features of the distribution of hematological indices in patients with heart failure.

The study was conducted on the basis of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sports Medicine of the Bukovinian State Medical University. To achieve this goal, the data of 26 case histories diagnosed with CHD were analyzed with diagnosis Stable angina pectoris functional class (FC) II-III, Diffuse cardiosclerosis; in 17 patients complicated by syndromic manifestations of HF II-III FC according to the New York Heart Association (NYHA), which formed (group 1), and 9 patients without signs of HF (group 2). Verification of the diagnosis was performed with using of laboratory and instrumental research methods in accordance with the recommendations of the European Society of Cardiology. Among the subjects of group 1 was: 8 men and 9 women. The age of patients ranged from 53 to 73 years for men, and for women was 54-71 years.

To assess hematological indices, a general clinical blood test at the time of admission to the hospital were examined. Of the hematological markers were used:

1) the ratio of leukocytes (or white blood cells; WBC) to erythrocyte sedimentation rate (ESR): $WBC/ESR = WBC \times ESR / 100$, the decrease of which characterizes infectious intoxication, and the increase is an autoimmune process;

2) the ratio of neutrophils and lymphocytes (N/L): $N/L = N/L$, which reflects the ratio of cells of specific and nonspecific protection;

3) the ratio of lymphocytes to monocytes (L/M): $L/M = L/M$, which reflects the relationship of affective and effector parts of the immune system;

4) the ratio of lymphocytes to eosinophils (L/E): $L/E = L/E$, which determines the ratio of delayed and immediate hypersensitivity types.

The above indicators allow us to indirectly judge the activity of inflammation and to some extent - the activity or suppression of the immune response [14].

Exclusion criteria: acute infectious diseases, tumors, autoimmune diseases, renal failure, viral hepatitis, immunosuppressive therapy.

Material processing was performed using a standard Microsoft Office Excel software package. Statistical differences between means were determined by Student's t-test. The difference was considered significant at $p < 0.05$.

The mean age of all patients in our study was 60.2 ± 7.1 (M \pm m) years.

Analyzing the hemograms dates, it was found that patients in group 1 in contrast to patients in group 2 had a significantly higher total level of leukocytes (7.71 ± 1.52) $\times 10^9$ compared (4.22 ± 0.21) $\times 10^9$; $p < 0.05$. Moreover, the number of neutrophils was significantly higher in group 1 (69.31 ± 4.62)% than in group 2 (47.51 ± 3.62)%; $p < 0.001$, and determined a lower level of lymphocytes in group 1 (21.67 ± 3.95)% against group 2 (35.27 ± 2.35)%; $p < 0.05$, which indicates a more severe course of consequences in patients with cardiovascular pathology, namely CHD complicated by HF.

There were no differences between eosinophils, monocytes and ESR in the study groups (Table 1).

Table 1

The average values of the hemogram of the studied patients

Characteristic:	Group 1	Group 2
WBC, $10^9/L$	7.71 ± 1.52 °	4.22 ± 0.21
Neutrophils, %	69.31 ± 4.62 *	47.51 ± 3.62
Lymphocytes, %	21.67 ± 3.95 °	35.27 ± 2.35
Eosinophils, %	1.11 ± 0.81	1.22 ± 0.71
Monocytes, %	4.61 ± 1.21	5.32 ± 1.11
ESR, mm/h	10.61 ± 2.72	10.53 ± 3.82

Notes: the significance of the difference between the indicators: * $p < 0.001$; ° $p < 0.05$.

At gender comparisons at men the increased level of eosinophils ($1,82 \pm 0,33$)% in contrast to women ($0,45 \pm 0,53$) is noted; $p < 0.05$, and a lower level of lymphocytes (18.21 ± 1.41)% vs. (24.62 ± 2.61)%; $p < 0.05$ (Table 2), which reflects systemic inflammation and physiological stress, and this, in our opinion, contributes to the development of cardiovascular disease in men. Women had a higher level of total leukocytes (8.91 ± 0.61) $\times 10^9$ than men (6.31 ± 1.01) $\times 10^9$; $p < 0.05$, in particular lymphocytes (24.62 ± 2.61)% vs. (18.21 ± 1.41)%; $p < 0.05$ (Table 2). This suggests

that an increase in lymphocytes in women compared to men may indicate that women are less prone to systemic inflammation.

Table 2

Gender differences in hemogram in patients with heart failure

Characteristic:	female	male
WBC, 10 ⁹ /L	8.91±0.61 [°]	6.31±1.01
Neutrophils, %	69.12±4.43	69.63±5.11
Lymphocytes, %	24.62±2.61 [°]	18.21±1.41
Eosinophils, %	0.45±0.53	1.82±0.33 [°]
Monocytes, %	4.81±1.11	4.32±1.43
ESR, mm/h	10.63±3.22	10.64±2.44

Notes: the significance of the difference between the indicators: [°] p <0.05.

Analysis of hematological indices showed that there was a statistically significant difference in determining the N/L ratio, which was increased in patients of group 1 (3.21 ± 0.51) against group 2 (1.31 ± 0.11); p<0.001 (Table 3). Indicators of hematological indices of the ratio WBC/ESR, L/M, L/E were not statistically significant between groups, and therefore gender differences between the studied indicators were not detected (Table 4).

Table 3

Indicators of hematological indices in the studied patients

Characteristic:	Group 1	Group 2
WBC/ ESR ratio	0.82±0.22	0.41±0.21
N / L ratio	3.21±0.51*	1.31±0.11
L / M ratio	5.02±1.71	6.81±1.33
L / E ratio	17.82±7.91	25.33±15.71

Notes: the significance of the difference between the indicators: * p <0.001

Table 4

Gender differences in hematological indices in patients with heart failure

Characteristic:	female	male
WBC/ ESR ratio	0.91±0.23	0.62±0.22
N / L ratio	3.11±0.65	3.44±0.71
L / M ratio	5.25±1.34	4.72±2.17
L / E ratio	18.88±7.77	16.65±8.71

One of the classical markers of systemic inflammation and cardiovascular disease is increased levels of total WBC. High neutrophil concentrations have been proved to be a predictor of cardiovascular risk as they respond to inflammation releasing cytokines as C-reactive protein, tumor necrosis factor α , and interleukin-6, causing direct damage to the myocardium and affecting ventricular function.

Lymphopenia was observed in different cardiovascular diseases and was a predictor of mortality in patients with HF. It can be explained by neurohormonal activation with increased levels of cortisol and catecholamines in patients with HF which induce apoptosis, downregulation of proliferation, and differentiation of lymphocytes [15].

Thus, the study proposes the introduction of biomarkers that can help in the diagnosis, prognosis and risk identification in patients with HF. The N / Li ratio index is a new marker of inflammation [15], inexpensive, widely available, obtained by general blood test, and identified as a potential predictor of outcome in many cardiovascular diseases.

We can draw conclusions:

1. Heart failure is characterized by significantly higher total levels of leukocytes in the peripheral blood ($p < 0.05$) due to the number of neutrophils ($p < 0.001$) and low levels of lymphocytes ($p < 0.05$).

2. In gender studies, men had elevated levels of eosinophils and lower levels of lymphocytes ($p < 0.05$), and women had higher levels of total leukocytes, including lymphocytes ($p < 0.05$).

3. An increase in the N/L ratio ($p < 0.001$) is associated with severe cardiovascular sequelae in patients with coronary heart disease complicated by heart failure.

1.3 Connective Tissue Metabolism Indexes of Patients with Reactive Arthritis and Pyelonephritis

Introduction. A significant increase of reactive arthritis disease (ReA) is observed all over the world in recent years, what in the overall structure of rheumatic arthritis disease currently consists 5-11% [16]. ReA incidence is growing simultaneously, that is 30-200 citizens per 100 000 of the adult population [17, 18]. Nowadays, one of the most burning problems is ReA diagnosis and its treatment [19]. Most of the laboratory findings that are used at ReA diagnosis have not specific character, and reflecting of inflammation process presence and activity [20, 21]. Methods that characterise such connective tissue specific components exchange as collagen and proteoglycan, show more informational content about the progress of pathosis of the affected joints and the extent of reducing the intensity of process under the influence of treatment [22, 23]. Metabolic abnormalities in such system as "proteoglycans and collagen" and change of enzymatic reactions often are preceded by many complications, including chronic kidney disease and renal failure [24, 25].

Aim: to analyze the connective tissue state of patients with comorbid course of chronic kidney disease and reactive arthritis.

Materials and methods. 113 patients have been examined and divided into two groups: in the 1-st group there were patients with Reactive Arthritis (ReA), on its I-III degree of activity and JFI (Joint Functional Insufficiency) on I-III degree (n =65); the 2-nd group consists of patients with ReA and Chronic Kidney Disease (CKD): Chronic Pyelonephritis (CP) in the exacerbation phase, chronic renal failure (CRF) 0-I stage (n=48). The diagnosis is determined in accordance with the criteria of ESSG (European Spondyloarthritis Study Group) using international criteria (4th International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin, 1999). The diagnosis of CP was based on: clinical symptoms (pain, dysuria, intoxication, and arterial hypertension), laboratory tests (urine test, Nechyporenko and Zimnitskiy urine tests), radiographic (descending urography), and ultrasound diagnosis (ultrasonography of kidneys). Groups of patients were grouped on age, sex, duration and activity of comorbid diseases. The control group was formed of 20 healthy persons (HP). Metabolism changes of carbohydrate

and protein components of the extracellular matrix were determined by the level of free hydroxyproline in (FOP) and hydroxyproline bound with protein (BOP) (according to S. S. Tetyianets, 1985; M. A. Osadchuk, 1979), hexuronic acid (HUA), hexosamine (HA) (according to O. G. Arkhipov, 1988), seromucoid (SM), sialic acid (SA). State of blood plasma proteolytic activity was studied by determining the intensity of lysis azoalbumin (degradation of low molecular weight proteins), azocasein (proteolysis of high molecular weight proteins), azokol (collagenolysis) ("Simko ltd.") and the level of plasma collagenolytic activity (PCA) (P.N. Sharaev, 1987). Scientific researches were performed in accordance with ethical guidelines for biomedical researches with Human subject research what is set at The Declaration of Helsinki developed for the medical community by the World Medical Association. Patients gave written informed consent on the research participation. Mathematical processing was performed with the help of the computer program SPSS 20,0 (Statistical Package for the Social Sciences).

Results. The average disease duration was $24,4 \pm 4,7$ months. Patients average age was $32,5 \pm 1,2$ years. First group of examined patients consisted of persons ($n = 50, 76,92\%$), who have been diagnosed of ReA for the first time, and who had chronic course of disease ($n=15; 23,08\%$). In the group of patients with comorbid course of ReA and CP was observed chronic disease in $79,17\%$ ($n = 38$), and recurrent course in $20,83\%$ ($n = 10$). Leading to the clinical picture of patients in both groups was asymmetrical articular syndrome with joint disease of the upper and lower extremities that was leading in clinical picture of both groups of patients. In most cases, mono- and oligoarthritis were observed. Polyarthritis was approved in patients with chronic ReA against a background of CKD. During disease exacerbation in patients with ReA level of FOP in blood, what is a marker of collagen catabolism, significantly was higher than in a control group in 1.3 times ($p<0.05$), while in the second group it was higher in 1.5 times ($p<0.05$). Simultaneously, the significant increase of BOP in blood was observed in both 1-st and 2-nd in 2.3 and 2.5 times in comparison with HP group ($p<0.05$), what is the indicator of increased collagen synthesis (table 1). The degree of BOP increase in blood becomes higher with increasing activity in both groups (table 2), as well as the proliferation of "joint insult area" and the evidence of bone changes was determined

after ultrasound and pneumoarthrography were made. Free hydroxyproline level in the blood showed a direct correlative dependence on the degree of inflammatory activity as compared with the level of sialic acid ($r = 0,704$, $p < 0,01$) and seromuroid ($r = 0,585$, $p < 0,01$).

During the study of both 1st and 2nd groups there was observed a statistically significant increase of HA content almost in 2.0 times compared to the control group ($p < 0.05$). A significant HUA decrease was determined in 2-nd group of patients compared to the control group ($p < 0.05$), but in the 1-st group HA content had a tendency to decrease (table 1). Was established the inverse correlation of medium strength between level of HA and HUA in the blood ($r = -0,366$, $p < 0,01$). In most cases asymmetric mono- or oligoarthritis of upper and lower joints with a domination of II-III degree of activity was determined in most cases (85,0%) at patients who have ReA with comorbid chronic pyelonephritis.

In the 2-nd group it was determined the impact of comorbid chronic pyelonephritis over the ReA activity increase, in comparison to RA isolated course in terms of inflammation and connective tissue reaction: leukocytosis, increased erythrocyte sedimentation rate (ESR) ($p < 0,05$), levels of C-reactive protein in blood in 2,5 times, ($p < 0,05$), sialic acids in 1,3 times ($p < 0,05$), seromuroid in 1,6 times ($p < 0,05$), fibrinogen on 11,2 % ($p < 0,05$), globulin on 25,5 % ($p < 0,05$), decrease of albumin in blood at 19,6 % ($p < 0,05$), BOP in 1,2 times, and PA in 1.4 times ($p < 0.05$) (table 3). All these obtained results point to the CP active formation phase within ReA activity.

Patients of 1-st and 2-nd groups showed a significant increase of PCA indicators in 1.4 times and 1.5 times in comparison to as HP group ($p < 0,05$). Lysis of low molecular weight protein growth in patients with ReA was observed in comparison to the control group: at the 1-st group in 1.6 times, at the 2-nd in 1.7 times ($p < 0,05$). Such intense proteolytic degradation of macromolecular proteins underwent changes, and this degradation was higher than the control in 1.8 times in both groups ($p < 0,05$). A significant increase of azokol lysis at the 1-st and the 2-nd group was determined during the study of plasma collagenolytic activity in comparison to the control group in 1.8

times and 2.5 times ($p < 0,05$), where in the indicator exceeded in 1.4 times in the second group compared to the individuals of the first tested group ($p < 0,05$).

Conclusion. Examination of the connective tissue state in patients with comorbid course of reactive arthritis and chronic kidney disease showed a significant increase of free and bound with protein hydroxyproline levels in blood, collagenolytic and proteolytic activity in plasma, what is indication of simultaneous increase of synthesis and collagen degradation on the background of collagenolysis activation. Determined significant increase of hexosamine and hexuronic acid content decrease indicates point to the increase glycoproteins synthesis against a background of decreased proteoglycans synthesis. Greatest importance in the diagnostic algorithm of progression and ReA clinical course have such indicators as levels of free and bound with protein hydroxyproline in blood, hexosamine and degree collagenolytic activity of blood plasma (intensity of azokol lysis), what showed a direct relation to the degree of inflammation activity. Increase of ReA activity degree was found in the group of patients with comorbid course of reactive arthritis and chronic pyelonephritis in comparison to isolated ReA case in terms of inflammation and connective tissue reaction. Future research prospects: to study and propose a new method in the diagnosis of reactive arthritis and development on its background of chronic pyelonephritis based on the cluster and classification analysis methods and construct practical recommendations that can be used in clinical practice.

Table 1
Connective tissues indexes in patients with reactive arthritis ($M \pm m$)

Indexes	HP (n=20)	1-st group (n=65)	2-nd group (n=48)
FOP (mcmole/l)	11,61±0,58	15,16±0,20 *	17,2±1,2 */**
BOP (mcmole/l)	28,22±0,4	63,72±2,36 *	65,7±3,0 *
HUA (mcmole/l)	1,19±0,07	0,65±0,33	0,60±0,21 *
HA (mcmole/l)	5,21±0,31	10,12±0,24 *	10,56±0,42*
SA (mcmole/l)	2,36±0,05	4,11±0,31 *	5,4±0,2 */**
SM (od units)	0,18±0,09	0,76±0,44	0,74±0,01 *
PCA ($\mu\text{m}/\text{h}/\text{l}$)	5,29±0,06	7,67±0,26 *	8,02±0,33 *
PA - azoalbumin (mcg/ml/h)	2,99±0,28	4,78±0,54 *	5,23±0,34 *
PA - azokazein (mcg/ml/h)	2,26±0,21	4,01±0,23 *	4,14±0,25 *
PA - azokol (mcg/ml /h)	0,44±0,07	0,8±0,05 *	1,10±0,05 */**

Note: * - the difference is accurate in comparison with HP group indexes ($p < 0,05$);
** - the difference is accurate in comparison with RA group indexes ($p < 0,05$).

Table 2

Connective tissue index of contents in blood plasma of patients with reactive arthritis depending on the degree of activity (M ± m)

Indexes	1-st group (n=65)		2-nd group (n=48)	
	I degree of activity (n=45)	II-III degree of activity (n=20)	I degree of activity (n=18)	II-III degree of activity (n=30)
FOP (mmol/l)	15,06±0,14	15,36±0,23	16,49±0,60 *	18,03±1,02*/**
BOP (mmol/l)	62,45±1,21	66,60±1,43	65,26±1,41	68,13±1,50 *
HUA (mmol/l)	0,73±0,25	0,47±0,13	0,74±0,18	0,52±0,21
HA (mmol/l)	10,01±0,24	10,35±0,11	10,41±0,20	10,65±0,39
PCA (µm/h/l)	7,55±0,26	7,92±0,16	7,79±0,33	8,20±0,23
PA - azoalbumin (mcg/ml/h)	4,46±0,25	5,49±0,24	5,05±0,33	5,39±0,32
PA - azokazein (mcg/ml/h)	3,89±0,25	4,26±0,23	3,98±0,31	4,25±0,25
PA - azokol (mcg/ml/h)	0,78±0,07	0,85±0,05	1,05±0,05	1,12±0,07*/**

Note: * - the difference is accurate in comparison with the 1-st group of patients with RA indexes on I degree of activity (p<0,05); ** - the difference is accurate in comparison with the 1-st group of patients with RA indexes on II-III degrees of activity (p<0,05).

Table 3

Clinical and biochemical blood analysis indexes in patients with reactive arthritis depending on the degree of activity (M±m)

Indexes	1-st group (n=65)		2-nd group (n=48)	
	I degree of activity (n=45)	II-III degree of activity (n=20)	I degree of activity (n=18)	II-III degree of activity (n=30)
Hemoglobin (g/l)	142,4±2,2	130,4±2,1*	115,8±2,0*	105,4±1,8*/**
Erythrocyte (×10 ¹² /l)	4,6±0,2	3,8±0,1*	4,0±0,2*	3,2±0,1*/**
Leucocyte (×10 ⁹ /l)	10,3±0,5	13,2±0,6*	13,0±0,3*	15,6±0,2*/**
ESR (mm/h)	12,9±0,5	18,7±0,7*	16,5±0,9*	39,8±0,8*/**
CRP (mg/l)	4,6±2,5	25,6±3,1*	18,1±3,7*	64,6±2,7**
Sialic acids (mmol/l)	3,6±0,1	4,3±0,2*	4,2±0,1*	5,4±0,2*/**
Fibrinogenous (g/l)	4,1±0,1	5,0±0,2*	4,6±0,1*	5,9±0,2*/**
Whole protein (g/l)	73,7±1,1	78,7±1,0*	70,3±1,2	63,7±1,0*/**
Albumins (%)	56,2±0,6	48,4±1,1*	45,0±1,1*	39,5±1,0*/**
Globulins (%)	43,8±0,6	51,6±0,6*	55,0±0,8*	60,5±0,6*/**
A/G	1,28±0,03	0,94±0,04*	0,82±0,02*	0,65±0,02*/**

Note: * - the difference is accurate in comparison with the 1-st group of patients with RA indexes on I degree of activity (p<0,05); ** - the difference is accurate in comparison with the 1-st group of patients with RA indexes on II-III degrees of activity (p<0,05).

1.4 Диференційно-діагностичне значення результатів дослідження показників, що характеризують обмін заліза, у пацієнтів із уротеліальним раком сечового міхура на різних стадіях розвитку анемії зляккісного новоутворення

Наразі активно досліджується проблема анемії зляккісного новоутворення (АЗН), а саму нозологічну форму даної анемії внесено до рубрикації Міжнародної класифікації хвороб (МКХ) під шифром D63.0 [25,26].

Рак сечового міхура відносять до десяти найпоширеніших захворювань сечовидільної системи непластичного характеру, а з огляду на поширеність, дане захворювання поступається тільки раку передміхурової залози [27]. Серед населення України показник захворюваності на зляккісні новоутворення сечового міхура в 2012-2018 рр. коливався від 9,7 до 11,4 на 100 тис, зокрема, серед чоловічого населення даний показник був суттєво вищим і коливався в межах від 17,1 до 19,8 на 100 тис населення [28,29]. Уротеліальний РСМ (УРСМ) є найпоширенішою непластичною формою даного органа і у відсотковому відношенні сягає до 90 %. У трьох четвертих випадків УРМП виявляють на стадіях Та і Т1 (неінвазивні стадії), але як відмічають клініцисти, результати проведеного лікування на неінвазивних стадіях не завжди дають очікувані результати. Для діагностики і прогнозу існує значна кількість методів і алгоритмів, але вони потребують подальшого удосконалення [27]. Наразі розроблено Рекомендації Європейського товариства онкологів (2018) щодо ведення пацієнтів із АЗН [26]. У доступній літературі ми не зустріли робіт узагальнюючого і дослідницького характеру, де б висвітлювалися питання взаємозв'язку порушень обміну заліза, транспортного протеїна трансферину (ТФ) і білка, що відповідає за зв'язування і депонування заліза феритину (ФН) із виникненням і розвитком АЗН при неопластичному процесі у пацієнтів із УРСМ, що і спонукало нас до проведення відповідних досліджень.

Відомо, що ТФ є білком глікопротеїдом із фракції бета-глобулінів, головною функцією якого є зв'язування заліза, що всмокталося в кишечнику і його транспорт до місць депонування (печінка, селезінка) або утилізації для

забезпечення потреб організму, насамперед, у ретикулоцити та їх попередники у кістковому мозку. Синтезується ТФ переважно в печінці та в незначних кількостях – у лімфоїдній тканині, молочній залозі, тестикулах і яєчниках [30].

Основною функцією ФН вважають зв'язування і накопичення заліза в фізіологічно доступній, нетоксичній для організму формі [30,31]. Ця функція ФН є добре вивченою. Вона забезпечує, у разі потреби, мобілізацію заліза для синтезу гемоглобіну, інших геммістких і негемових залізомістких сполук. Основну заліздепонуючу функцію в організмі виконує ФН печінки. ФН слизової оболонки тонкого кишечника відповідає за перенесення заліза, що всмокталося, в ентероцити, і далі - до ТФ плазми. ФН системи фагоцитуючих макрофагів абсорбує залізо, що вивільняється після деструкції еритроцитів і залізомістких сполук, для процесів його реутилізації. ФН еритроїдних клітин-попередниць забезпечує адекватне поступання заліза для потреб гемопоезу. ФН селезінки виконує депонуючу роль і забезпечує віддачу заліза ТФ плазми [31,32]. Синтезується ФН клітинами печінки, селезінки, кісткового мозку, тонкого кишковика, підшлункової залози, нирок, легень, щитовидної залози, плаценти а також лейкоцитами. Синтезований в різних органах ФН використовується ними для забезпечення функцій, однак, в невеликих кількостях він поступає в плазму крові. У стані фізіологічної рівноваги рівень ФН в плазмі корелює із запасами заліза в організмі [6,7]. Установлено, що в сироватці крові дорослої людини 1 мкг/л ФН в нормі відповідає близько 8 мг депонованого заліза. У здорових дорослих осіб рівень ФН в сироватці крові залежить від статі і, в меншій мірі, від віку. У жінок репродуктивного віку рівень ФН в сироватці крові складає 10-90 мкг/л, а у чоловіків - 30 -200 мкг/л [6]. В постменопаузі рівень ФН у жінок зрівнюється із показниками у чоловіків аналогічного віку. У дітей впродовж перших трьох місяців після народження рівень ФН в сироватці крові зростає, а після 6 місяців і до статевого дозрівання не змінюється, варіюючи в діапазоні 8-84 мкг/л [7]. Існують добові ритми зміни рівня ФН у сироватці крові.

Матеріалом для дослідження служила кров 96 пацієнтів (64 чоловіків і 32 жінок) із раком сечового міхура, серед яких було 39 пацієнтів (28 чоловіків та 11

жінок), перебіг основного захворювання у яких не супроводжувався наявністю анемії (перша (I) група спостереження) та 57 пацієнтів (36 чоловіків та 21 жінок), перебіг основного захворювання у яких обтяжувався АЗН (друга (II) група спостереження). Окремо обстежили 45 пацієнтів (19 чоловіків і 26 жінок) із залізодефіцитною анемією (ЗДА), причиною розвитку якої були хронічні крововтрати (третя (III) група спостереження). Вік обстежених від 22 до 69 років. Усі пацієнти були обстежені після верифікації діагнозу і до початку призначення будь-якого лікування.

Ступінь тяжкості перебігу анемії визначали за критеріями запропонованими Національним інститутом раку (США) і виділяли: легкий ступінь анемії – гемоглобін 10 – 12 г/дл; середньо тяжкий – 8 – 10 г/дл; тяжкий – 6,5 – 8 г/дл; такий, що загрожує життю – нижче 6,5 г/дл. Легкий ступінь тяжкості перебігу АЗН діагностували у 29 хворих, середній - у 12, тяжкий - у 10 осіб, такий, що загрожує життю – у 6. У пацієнтів із ЗДА, відповідно, легкий у 19, середній у 14, тяжкий у 7 і такий, що загрожує життю – у 5 осіб.

Обстеження й лікування хворих проводили відповідно до Хельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (Сеул, 2008), відповідних наказів МОЗ України (№ 281 від 01.11. 2000 р., № 355 від 25.09.2002 р., № 356 від 22.05.2009 р. в редакції наказу МОЗ України № 574 від 05.08.2009 р, № 1118 від 21.12. 2012 р).

Контрольну групу склали 50 здорових первинних донорів, які не мали в анамнезі вказівок на онкологічні чи хронічні запальні захворювання. Всі донори обстежені в ДУ «Дорожня станція переливання крові Південно-Західної залізниці» відповідно до вимог «Порядку медичного обстеження донорів крові та (або) її компонентів», затвердженого Наказом МОЗ України від 01.08.2005 р. за № 385 «Про інфекційну безпеку донорської крові та її компонентів».

Визначали вміст заліза в сироватці (СЗ) крові і показник загальної залізовв'язуючої здатності сироватки (ЗЗС) батофенантроліновим методом. Показник ненасиченої залізовв'язуючої здатності сироватки (НЗЗС) вираховували як різницю між ЗЗС і СЗ. Коефіцієнт насичення трансферину

залізом (КНТЗ) визначали як співвідношення вмісту СЗ до ЗЗС. Вміст трансферину (ТФ) визначали за показником ЗЗС, феритину (ФН) – радіометричним методом.

У пацієнтів із УРМП проводили ретельне гістологічне дослідження препаратів, при цьому враховували характер меж пухлини з оточуючими тканинами, виразність інфільтрації, наявність пухлинних клітин у судинах, число мітозів, в тому числі атипових. Окрім означеного, визначали в пухлинах клітинні елементи різного ступеню зрілості (в %) – низько диференційовані (НД), помірно диференційовані (ПД), високо диференційовані (ВД) клітини. За загально прийнятими критеріями оцінювали ступінь злякисності та гістологічний тип пухлини.

Як показав аналіз результатів дослідження периферичної крові у обстежених, концентрації гемоглобіну у пацієнтів II і III груп був достовірно меншим, ніж у контрольній та I групах ($p < 0,001$). У контрольній групі цей показник, у середньому, становив $142,72 \pm 4,60$ г/л. При цьому у чоловіків він становив $146,72 \pm 4,60$ г/л, при індивідуальних коливаннях від 135 до 164 г/л, а у жінок – $131,06 \pm 3,77$ г/л, при індивідуальних коливаннях від 125 до 147 г/л. Показник концентрації гемоглобіну у чоловіків був вищим, ніж у жінок ($p < 0,001$), в той же час у пацієнтів II і III груп ми не встановили достовірних відмінностей показника концентрації гемоглобіну залежно від статі ($p > 0,05$).

Показник кількості еритроцитів у контрольній групі, у середньому, становив $4,76 \pm 0,15 \times 10^{12}$ /л. При цьому даний показник у чоловіків, у середньому, становив $4,86 \pm 0,15 \times 10^{12}$ /л, а у жінок – $4,38 \pm 0,13 \times 10^{12}$ /л, при індивідуальних коливаннях у чоловіків – від 4,4 до $5,0 \times 10^{12}$ /л, а у жінок – від 4,2 до $4,7 \times 10^{12}$ /л. Кількість еритроцитів у чоловіків контрольної групи була більша, ніж у жінок ($p < 0,001$). У той же час у пацієнтів II і III груп ми не встановили достовірних відмінностей показника кількості еритроцитів залежно від статі ($p > 0,05$).

Показник кількості лейкоцитів у чоловіків контрольної групи, у середньому, становила $5,85 \pm 1,24 \times 10^9$ /л, при індивідуальних коливаннях від 3,9 до $7,3 \times 10^9$ /л,

а у жінок – $5,83 \pm 1,32 \times 10^9$ /л, при індивідуальних коливаннях від 3,8 до $8,3 \times 10^9$ /л. Ми не встановили достовірних відмінностей даного показника у групах обстежених порівняно із контролем, як і відмінностей залежно від статі ($p > 0,05$).

Кількість тромбоцитів у контрольній групі, у середньому, становила $203,40 \pm 13,94 \times 10^9$ /л. При цьому даний показник у чоловіків, у середньому, становив $204,38 \pm 15,23 \times 10^9$ /л, а у жінок – $201,67 \pm 11,51 \times 10^9$ /л, при індивідуальних коливаннях у чоловіків – від 180 до 230×10^9 /л, а у жінок – від 190 до 220×10^9 /л. Порівняльний аналіз даного показника показав, що він був вищим у пацієнтів II і III груп порівняно із контролем ($p < 0,001$). Даний факт, можливо, підтверджує думку про наявність явних чи прихованих кровотеч у пацієнтів II і III груп із компенсаторним посиленням кровотворення у мієлоцитарному паростку, зокрема, тромбоцитопоезу

Показник кількості ретикулоцитів у контрольній групі, в середньому, становив $0,88 \pm 0,05$ ‰, у чоловіків – $0,87 \pm 0,05$, а у жінок – $0,88 \pm 0,04$ ‰. Нами встановлено, що у пацієнтів II групи даний показник був достовірно нижчим, ніж у контрольній, I і III групах обстежених ($p < 0,001$), що можна, на наш погляд, пояснити пригніченням еритропоезу у пацієнтів із АЗН дією гуморальних чинників та інтоксикаційним синдромом.

Показник МСН у контрольній групі, в цілому, становив ($30,63 \pm 0,25$) пг, при коливанні показника від 27 до 33 пг. У жінок даний показник, в середньому, складав ($29,40 \pm 0,42$) пг, при індивідуальних коливаннях від 27 до 31 пг, а у чоловіків, відповідно - ($31,13 \pm 0,24$) пг, при індивідуальних коливаннях від 28 до 33 пг. Достовірних відмінностей показника МСН у обстежених цієї групи залежно від статі не виявлено ($p > 0,05$). Порівняльний аналіз даного показника показав, що він був нижчим у пацієнтів II і III груп порівняно із контролем ($p < 0,001$). Даний факт свідчить про наявність порушень синтезу гемоглобіну і дефіциту заліза у пацієнтів II і III груп. Можна висловити припущення, що у III групі обстежених він виникає за рахунок хронічних крововтрат, а у пацієнтів II

групи, очевидно, за рахунок підвищення рівня прозапальних інтерлейкінів і гепсидину.

Показник MCV у контрольній групі, в цілому, становив $(93,41 \pm 0,91)$ fl, при коливанні показника від 84 до 97 fl. У жінок означений показник, в середньому, складав $(94,22 \pm 1,69)$ fl при індивідуальних коливаннях від 89 до 97 fl, а у чоловіків, відповідно - $(92,29 \pm 1,01)$ fl, при індивідуальних коливаннях від 84 до 96 fl. Достовірних відмінностей показника MCV у I групі, порівняно з контрольною, нами не виявлено ($p > 0,05$), в той же час встановили зниження показника у пацієнтів II і III груп ($p < 0,001$).

Показник MCHC у контрольній групі, в цілому, становив $(34,38 \pm 0,23)$ %, при коливанні показника від 33 до 35 %. У жінок показник MCHC, в середньому, складав $(34,35 \pm 0,31)$ % при індивідуальних коливаннях від 33 до 35 %, а у чоловіків, в середньому, - $(34,41 \pm 0,41)$ %, при індивідуальних коливаннях показника від 33 до 35 %. Достовірних відмінностей показника MCHC у пацієнтів I групи порівняно із контрольною, нами не виявлено ($p > 0,05$). Ми встановили зниження показника MCHC у пацієнтів II і III груп ($p < 0,001$), що відображає наявність порушень обміну заліза і процесів еритропоезу та синтезу гемоглобіну.

Щодо основних показників обміну заліза у обстежених, дані наведені в табл.

1.

Таблиця 1

Основні показники обміну заліза у обстежених ($M \pm m$)

Показник, одиниця виміру	Групи обстежених, кількість (n)				Достовірність різниці (p)
	Контрольна (n=50)	Перша (I) (n=39)	Друга (II) (n=57)	Третя (III) (n=45)	
ЗС, мкмоль/л	$20,04 \pm 2,03$	$20,75 \pm 1,94$	$15,77 \pm 1,53$	$8,47 \pm 0,69$	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$ $p_5 < 0,001$

ЗЗС, мкмоль/л	57,25±2,49	56,52±2,37	68,55±2,20	88,75± ±2,01	p ₁ >0,05 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₄ <0,001 p ₅ <0,001
НЗС, мкмоль/л	37,21±4,31	36,77±4,07	39,78±3,53	80,28± ±1,19	p ₁ >0,05 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₄ <0,001 p ₅ <0,001
НТЗ, %	35,18±4,90	36,88±4,74	32,17±3,63	9,54± ±0,43	p ₁ >0,05 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₄ <0,001 p ₅ <0,001
ТФ сироватки, г/л	3,23±0,10	2,90±0,09	2,78±0,09	4,02± ±0,23	p ₁ <0,05 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₄ <0,001 p ₅ <0,001
ФН сироватки, мкг/л	43,92±7,75	86,91±9,14	134,19±11,11	8,03± ±1,98	p ₁ <0,05 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₄ <0,001 p ₅ <0,001

Примітки: p₁ – достовірність різниці між показниками контрольної групи і I групи; p₂ – достовірність різниці між показниками контрольної групи і II групи; p₃ – достовірність різниці між показниками контрольної групи і III групи; p₄ – достовірність різниці між показниками у I і II групах; p₅ – достовірність різниці між показниками у II і III групах.

Із наведених у табл. 1 даних видно, що вміст ЗС у групі контролю, у середньому, становив 20,04±2,03 мкмоль/л. Даний показник у обстежених чоловіків, у середньому, становив 20,75±1,94 мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 17,30 до 24,60 мкмоль/л, а у жінок – 18,77±1,53 мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 16,40 до 21,30 мкмоль/л. Вміст ЗС у чоловіків контрольної групи був більшим, ніж у жінок (p<0,01). Із результатів нашого

дослідження видно, що у пацієнтів II і III груп мало місце достовірне зниження показника вмісту ЗС ($p < 0,001$).

Показник ЗЗЗС у контрольній групі, у середньому, становив $57,25 \pm 2,49$ мкмоль/л. У чоловіків, у середньому, становив $56,52 \pm 2,37$ мкмоль/л, а у жінок – $58,55 \pm 2,20$ мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях у чоловіків – від 52,05 до 61,03 мкмоль/л, а у жінок – від 54,87 до 62,05 мкмоль/л. Показник ЗЗЗС у жінок контрольної групи був більшим, ніж у чоловіків ($p < 0,01$). Нами встановлено, що у пацієнтів II і III груп показник ЗЗЗС був достовірно нижчим, що відображає наявність порушень обміну заліза ($p < 0,001$).

Показник НЗЗС у чоловіків контрольної групи, у середньому, становив $35,77 \pm 4,07$ мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 28,05 до 43,37 мкмоль/л, а у жінок – $39,78 \pm 3,53$ мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 34,18 до 45,65 мкмоль/л. В цілому у групі контролю показник НЗЗС становив $37,21 \pm 4,31$ мкмоль/л, у жінок він був вищим, ніж у чоловіків ($p < 0,01$). Як показав аналіз отриманих нами результатів, у пацієнтів II і III груп показник НЗЗС був достовірно більшим, що відображає наявність порушень обміну заліза ($p < 0,001$).

Показник НТЗ у групі контролю, у середньому, становив $35,18 \pm 4,90$ %. У чоловіків даний показник, у середньому, становив $36,88 \pm 4,74$ %, а у жінок – $32,17 \pm 3,63$ %, при індивідуальних коливаннях у чоловіків – від 28,60 до 46,10 %, а у жінок – від 26,40 до 38,30 %. Показник НТЗ у чоловіків контрольної групи був більшим, ніж у жінок ($p < 0,01$). Нами встановлено, що у пацієнтів II і III груп показник НТЗ був достовірно нижчим, що підтверджує наявність порушень обміну заліза ($p < 0,001$).

Вміст ТФ у сироватці крові в контрольній групі, у середньому, становив $3,23 \pm 0,10$ г/л. У чоловіків даний показник, у середньому, становив $3,20 \pm 0,09$ г/л, а у жінок – $3,28 \pm 0,09$ г/л, при індивідуальних коливаннях у чоловіків – від 2,23 до 3,38 г/л, а у жінок – від 2,24 до 3,42 г/л. Вміст ТФ у сироватці крові у жінок контрольної групи був більший, ніж у чоловіків ($p < 0,01$). Як показав аналіз отриманих нами результатів, у пацієнтів II і III груп зміни показника ТФ, порівняно із контролем, мали різнонаправлений характер, у пацієнтів II групи він

достовірно меншим, а у пацієнтів III групи достовірно більшим ($p < 0,001$). Такий характер змін свідчить про порушення синтезу і обміну ТФ в умовах пухлинної інтоксикації.

Показник вмісту ФН у сироватці крові обстежених контрольної групи чоловіків, у середньому, становив $24,91 \pm 2,14$ мкг/л, при індивідуальних коливаннях від 20,64 до 30,12 мкг/л, а у жінок – $19,19 \pm 1,41$ мкг/л, при індивідуальних коливаннях від 17,15 до 21,82 мкг/л. В цілому, у контрольній групі вміст ФН становив $22,85 \pm 3,36$ мкг/л. Показник вмісту ФН у сироватці крові чоловіків даної групи був більший, ніж у жінок ($p < 0,001$). Нами встановлено, що у пацієнтів II і III груп зміни показника ФН, порівняно із контролем, також мали різнонаправлений характер, у пацієнтів II групи він достовірно більшим, а у пацієнтів III групи достовірно меншим ($p < 0,001$). Такий характер змін обумовлений тим, що ФН є білком гострої фази і в умовах пухлинної інтоксикації його рівень закономірно зростає.

Цілком закономірно, що аналізуючи отримані дані, ми вважали за необхідне дослідити як змінюється показник ТФ у хворих на УРСМ із супутньою АЗН, залежно від виразності анемічного синдрому. Дані представлені у табл. 2.

Таблиця 2

Показник вмісту трансферину у плазмі крові хворих на УРСМ із супутньою АЗН залежно від ступеню виразності анемії ($M \pm m$), г/л

Групи обстежених, (n)		Достовірність різниці (p)
Контрольна (n=50)	УРСМ із супутньою АЗН (n=57)	
3,23±0,19	легкий перебіг анемії (n=29) 2,98±0,39	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_4 > 0,05$ $p_5 < 0,05$ $p_6 < 0,001$
	анемія середнього ступеня важкості (n=12) 2,83±0,81	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_5 < 0,05$ $p_6 < 0,01$

	тяжкий перебіг анемії (n=10) 2,72±0,72	p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05 p ₃ < 0,05 p ₄ < 0,05 p ₆ < 0,01
	анемія, що загрожує життю (n=6) 2,28±0,49	p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,01 p ₃ < 0,05 p ₄ < 0,01 p ₅ < 0,01

Примітки: p₁ – достовірність різниці порівняно із контрольною групою;

p₂ – достовірність різниці із пацієнтами II групи; p₃ – достовірність різниці із пацієнтами, які мали легкий перебіг анемії; p₄ – достовірність різниці із пацієнтами, які мали середній перебіг анемії; p₅ – достовірність різниці із пацієнтами, які мали тяжкий перебіг анемії; p₆ – достовірність різниці із пацієнтами, які мали перебіг анемії, що загрожує життю.

Як видно із наведених у табл.2 даних, у хворих на УРСМ із супутньою АЗН, показник вмісту ТФ у плазмі крові зменшується пропорційно наростанню ступеня тяжкості перебігу анемії. Тобто, ступінь перебігу анемії, що загрожує життю при АЗН у пацієнтів із УРСМ супроводжується найвиразнішим зменшенням вмісту ТФ у сироватці крові, що, очевидно, є властивим для пухлинного процесу.

Цілком закономірно, що аналізуючи отримані дані, ми вважали за необхідне дослідити як змінюється показник ФН у хворих на УРСМ із супутньою АЗН, залежно від виразності анемічного синдрому. Дані представлені у табл. 3.

Показник вмісту феритину у сироватці крові хворих на УРСМ із супутньою АЗН залежно від ступеню виразності анемії ($M \pm m$), мкг/л

Групи обстежених, (n)		Достовірність різниці (p)
Контрольна (n=50)	УРСМ із супутньою АЗН (n=57)	
43,92±7,75	легкий перебіг анемії (n=29) 88,98±11,15	p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,05 p ₄ > 0,05 p ₅ < 0,05 p ₆ < 0,001
	анемія середнього ступеня важкості (n=12) 122,89±15,87	p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05 p ₃ > 0,05 p ₅ < 0,05 p ₆ < 0,01
	тяжкий перебіг анемії (n=10) 134,19±14,19	p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05 p ₃ < 0,05 p ₄ < 0,05 p ₆ < 0,01
	анемія, що загрожує життю (n=6) 143,28±7,11	p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,01 p ₃ < 0,05 p ₄ < 0,01 p ₅ < 0,01

Примітки: p₁ – достовірність різниці порівняно із контрольною групою;

p₂ – достовірність різниці із пацієнтами II групи; p₃ – достовірність різниці із пацієнтами, які мали легкий перебіг анемії; p₄ – достовірність різниці із пацієнтами, які мали середній перебіг анемії; p₅ – достовірність різниці із пацієнтами, які мали тяжкий перебіг анемії; p₆ – достовірність різниці із пацієнтами, які мали перебіг анемії, що загрожує життю.

Як видно із наведених у табл.3 даних, у хворих на УРСМ із супутньою АЗН, показник вмісту ФН у сироватці крові збільшується пропорційно зростанню ступеня тяжкості перебігу анемії. Тобто, ступінь перебігу анемії, що загрожує життю при АЗН у пацієнтів із УРСМ супроводжується найвиразнішим

збільшенням вмісту ФН у сироватці крові, що очевидно, є відображенням особливостей його обміну при пухлинному процесі.

Останнім часом виявлені інші фізіологічні функції ФН, які безпосередньо не пов'язані з обміном заліза. ФН може здійснювати цитотоксичний ефект по відношенню до ряду клітин, насамперед, мієлоїдних попередниць гранулоцитів, моноцитів. Встановлено, що процеси мієлосупресії скорельовані з активізацією синтезу Н-субодиниць на рівні геному. Н-ФН здатний здійснювати блокування проліферації, як мієлоїдних так і лімфоїдних клітин. Існує думка, що цей процес може мати захисне значення для запобігання злякисного росту. Механізм пригнічення ФН проліферації клітин пов'язують з його ферооксидазними властивостями. Процес окислення заліза з Fe^{2+} до Fe^{3+} супроводжується перенесенням електрона на молекулярний кисень, утворенням радикалів кисню, які є цитотоксичними агентами. Інгібування проліферації відбувається на рівні S-фази клітинного циклу. Цікаво, що ФН супресує нормальні мієлоїдні клітини-попередниці і не супресує клітини-попередниці хворих на лейкози. L-субодиниці ФН не мають ферооксидазних і мієлосупресорних властивостей. Їм приписують функції стабілізаторів структури ФН [6-8].

Рівень ФН може значно зростати при гострих запальних процесах, його розглядають, як гострофазовий протеїн, що має виразні цитотоксичні і цитотропні властивості. Рівень ФН у сироватці крові збільшується при наявності різного типу пухлин в організмі: раку яєчників, простати, підшлункової залози, легень, прямої кишки, гепатоцелюлярній карциномі тощо. Концентрація ФН підвищується і при різних захворюваннях печінки (гепатити, цироз, тощо), які супроводжуються деструкцією гепатоцитів. При цьому ФН безпосередньо вивільняється із клітин печінки, яка є його депо.

Висновки.

1. Показники вмісту ТФ і ФН у сироватці крові є важливими лабораторними діагностичними критеріями в сучасній клінічній практиці, що відображають стан транспортного і депонованого фонду заліза в організмі.

2. Враховуючи, що показники вмісту ТФ в сироватці крові при АЗН у пацієнтів із УРСМ та ЗДА мають різноспрямований характер, його визначення має важливе діагностичне і диференційно-діагностичне значення для верифікації причини виникнення анемії при цих захворюваннях.

3. Зміни показника вмісту ФН у сироватці крові при АЗН у пацієнтів із УРСМ та ЗДА мають різноспрямований характер, його визначення також має важливе діагностичне і диференційно-діагностичне значення для верифікації причини виникнення анемії при цих захворюваннях.

4. Нові дані відносно функцій ТФ і ФН та їх участі у метаболізмі при онкологічних і онкогематологічних захворюваннях свідчать про перспективність подальших досліджень їх ролі в патогенезі порушень при різних захворюваннях.

1.5 Сучасний погляд на проблему ураження нервової системи при еритроцитозах

Патогенез неврологічних порушень при еритроцитозах досить складний і остаточно не вивчений. Безперечно, важливу роль у розвитку порушень з боку нервової системи відіграє дисциркуляторна гіпоксія, що виникає внаслідок згущення крові, поліглобулії [33, 34]. За даними літературних джерел відомо, що під впливом хронічної гіпоксії виникають зміни в нервовій системі, при цьому особливо чутливі до гіпоксії нейрони кори, гіпокампу та гіпоталамусу [35, 36, 37]. Дані структури забезпечують складні мотиваційні і поведінкові акти людини, регулюють такі процеси, як сон і засинання, увагу і пам'ять та є „критичними структурами” пошкодження яких (або зв'язків з ними) призводить до когнітивних порушень та змін у сфері вегетативного забезпечення. Дисциркуляторна гіпоксія викликає складний комплекс змін у метаболізмі мозку, що супроводжується пригніченням окислювальних процесів і активацією анаеробних [33].

У реакції організму на гіпоксію виділяють дві стадії – компенсації і декомпенсації [38,39]. У стадії компенсації завдяки компенсаторно-приспосувальним реакціям підтримується нормальне постачання тканин киснем. При виснаженні приспосувальних механізмів розвивається стадія декомпенсації. Компенсаторно-приспосувальні реакції включаються шляхом рефлекторного посилення дихання, кровообігу, а також шляхом посилення транспорту кисню і змін тканинного обміну. Дихальні компенсаторні механізми: збільшення легеневої вентиляції за рахунок збудження хеморецепторів кровоносних судин через нестачу кисню і накопичення іонів водню; збільшення дихальної поверхні легень за рахунок вентиляції додаткових альвеол за поглибленого і прискореного дихання [40]. Гемодинамічні компенсаторні механізми: підвищення хвилинного об'єму серця внаслідок збільшення ударного об'єму і тахікардії; підвищення тонуусу кровоносних судин, пришвидшення кровотоку з подальшим розширенням судин; перерозподіл крові в бік переважного постачання її життєвоважливим органам і забезпечення оптимальної кровообігу в легенях,

серці, головному мозку за рахунок зменшення кровопостачання шкіри, селезінки, м'язів, кишечника, які за цих обставин є депо крові. Гематогенні компенсаторні механізми: еритроцитоз – збільшення вмісту еритроцитів в периферичній крові за рахунок мобілізації з депо (відносний еритроцитоз) або посилення гемопоезу (абсолютний еритроцитоз); здатність гемоглобіну зв'язувати майже нормальну кількість кисню при значному зменшенні його напруження в крові; посилення дисоціації оксигемоглобіну на кисень і гемоглобін [41]. Тканинні компенсаторні механізми: посилення здатності тканинних ферментів утилізувати кисень з крові, підтримувати досить високий рівень окисних процесів і здійснювати нормальний синтез АТФ всупереч гіпоксії; більш ефективне використання енергії окисних процесів за рахунок посилення спряженості процесів окислення і фосфорування; посилення процесів безкисневого звільнення енергії за допомогою гліколізу [42-44].

При виснаженні компенсаторно–приспосувальних механізмів розвивається киснева недостатність [33,34]. Нестача кисню призводить до енергетичного голодування тканин, що лежить в основі всіх порушень при гіпоксії. Для клітин характерним є зменшення вмісту аденілових нуклеонідів – АТФ і збільшення концентрації продуктів їх розпаду – АДФ, АМФ і неорганічного фосфату. Як результат, посилюється активність гліколізу, що в свою чергу призводить до зменшення вмісту глікогену і збільшення пірувату лактата. Надлишок кислот сприяє розвитку метаболічного (не газового) ацидозу. По мірі його наростання сповільнюється інтенсивність обміну фосфопротеїнів і фосфоліпідів, знижується вміст в сироватці основних амінокислот, збільшується вміст у тканинах аміаку, виникає негативний азотистий баланс. Порушується ліпідний обмін, накопичуються продукти його обміну – кетонів тіла (ацетон, ацетооцтова і α -гідроксимасляна кислоти), рівень яких у сечі та крові зростає. Нагромаджуються продукти перекисного окислення ліпідів, що призводить до пошкодження клітинних мембран та їх органоїдів. Порушуються обмін електролітів і, перш за все, процес активного переміщення і розподілу іонів на біологічних мембранах. Збільшується кількість позаклітинного калію і внутрішньоклітинного кальцію.

Паралельно з біохімічними, виникають і значні структурні порушення клітин. Інтенсивність обміну речовин, потужність гліколітичної системи та запаси аденілових нуклеотидів у тканинах визначають їх неоднакову чутливість до нестачі кисню. З огляду на це, найчутливішою до гіпоксії є нервова система [33,44].

Гіпоксія є однією з можливих причин розладів гемодинаміки, в основному, за рахунок розвитку „гіпоксичної вазодилатації” [45]. Універсальним непрямим маркером ступеня гіпоксії периферичних тканин є рівень 2,3-дифосфогліцеринової кислоти (2,3-ДФГ) в еритроцитах [44].

Гіпоксія периферичних тканин спричинює метаболічні зміни, порушення процесів синтезу та інактивації біологічно активних речовин, зокрема гістаміну, серотоніну, гепарину [33,46,47].

Важливу роль даних біологічно активних речовин у формуванні та розвитку чисельних патологічних неврологічних синдромів відмічають також інші автори [35,40,41]. Біогенні аміни – гістамін і серотонін, а також гепарин, є фізіологічно активними сполуками, що відіграють суттєву роль у патохімічних, патофізіологічних механізмах формування чисельних синдромів. Дані сполуки є універсальними медіаторами центральної та периферичної нервової систем [46,47].

Гістамінергічні нейрони знайдені в задньому гіпоталамусі, в межах туберомамільярних ядер. Їх нейрони мають зв'язки з кірковими та підкірковими структурами. У менших концентраціях гістамін виявлено в гіпокампі, базальних гангліях, стовбурі мозку та корі, ще менше його - в спинному мозку та мозочку. Також його знайдено в ендотелії дрібних кровоносних судин та в тучних клітинах. Синтез гістаміну здійснюється в головному мозку шляхом декарбоксилювання L-гістидину гістидиндекарбоксилазою. Свої ефекти він здійснює через два типи постсинаптичних рецепторів - H1 і H2. Синтез і викид даної речовини контролюється пресинаптичними ауторецепторами (H3 рецептори). Означені рецептори дифузно розповсюджені у всіх відділах ЦНС. Було встановлено, що гістамін бере участь у контролі функцій гіпофізу (викид

гормонів, таких як пролактин, вазопресин та адренкортикотропний гормон), в обміні речовин мозку, регуляції бадьорості, харчової поведінки [33]. Дослідження також показали, що вестибулярна система багато іннервована гістамінергічними нейронами, - і вестибулярна функція та процеси вестибулярної компенсації здійснюються за участю нейротрансмісії гістаміну. Тобто існує функціональний зв'язок між гістамінергічною системою та центральними вестибулярними провідними шляхами. Гістамін також відповідає за прояви вегетативних реакцій, за рахунок гістамінергічних шляхів від вестибулярних ядер до нейровегетативних центрів стовбура головного мозку. Саме цим пояснюються симптоми нудоти, блювоти, гіпергідрозу і т. д., що супроводжують захворювання вестибулярного аналізатора [46,47].

Серотонін в ЦНС відіграє роль медіатора синаптичної передачі нервових імпульсів. Він синтезується специфічною системою нейронів, рухається по аксонах, досягає їх терміналей і, вивільнюючись, взаємодіє із серотонінергічними рецепторами інших нейронів. Основна кількість нейронів, які здатні синтезувати серотонін, знаходиться в 9 ядрах шва (nuclei raphe), що розміщені в центральній частині середнього і довгастого мозку. Нейрони названих ядер та їх аксони розглядають як специфічну серотонінергічну систему мозку [33]. Концентрація серотоніну відрізняється у різних відділах ЦНС: найбільша - в області гіпоталамусу та середнього мозку, дещо менше його в таламусі, гіпокампі, мозочку і сірій речовині спинного мозку. У великій кількості (22,8 мкг/г) виявляли серотонін в епіфізі, притому в денний час - найбільші концентрації, а в нічний час - найменші. D-серотонінергічні рецептори, які блокуються диетиламідом лізергінової кислоти та дибензиліном, локалізуються, в основному, в гладеньких м'язах внутрішніх органів. Взаємодія серотоніну з D-рецепторами супроводжується скороченням гладеньких м'язів. М-серотонінергічні рецептори які здатні блокуватися морфіном та деякими іншими речовинами, розміщені, головним чином, у вегетативних гангліях. Впливаючи на ці рецептори, серотонін здійснює гангліостимулюючий ефект. Т-серотонінергічні рецептори блокуються типіндолом. Вони розміщені в серцево-

легеневій рефлексогенній зоні і саме через них серотонін здійснює коронарний і легеневий хеморефлекси. У ЦНС виявлені D- та M- рецептори, існує думка про наявність в головному мозку і T-серотонінергічних рецепторів [33]. Одним із біологічних механізмів підтримання в організмі оптимального рівня фізіологічно активного серотоніну є серотонінопексія. Суть цього феномена полягає у зв'язуванні серотоніну білками плазми крові і деякими клітинами. Зв'язаний серотонін втрачає свою фізіологічну активність. Основними білками плазми крові, які здатні зв'язувати 5HT є альбуміни. Опасисті клітини, клітини легеневої тканини, еритроцити, тромбоцити, гепатоцити також здатні зв'язувати вільний серотонін, але природа і механізми цього процесу відрізняються від зв'язування з білками. Підвищення рівня вільного серотоніну при анемії може також свідчити як про блокування процесів його інактивації, так і про посилене його вивільнення із депо. За збільшенням ступеню вивільнення біогенних амінів із депо можна робити висновки про наростання метаболічного ацидозу [46,47]. Серотонінергічна система мозку бере участь у регуляції загального рівня активності ЦНС, циклів сну і бадьорості, загальної рухливої активності, емоційної поведінки, процесів пам'яті та навчання. При цьому важливим моментом є взаємодія серотонінергічної системи мозку з іншими нейромедіаторними системами, насамперед, норадренергічною [33]. Беручи участь в регулюванні емоційного стану, серотонін відіграє значну роль в формуванні емоційної пам'яті. Прийом триптофану, який є основним джерелом для синтезу серотоніну, спричинює поглиблення сну і зменшення рухової активності у людини. Серотонінергічна система мозку бере участь у регуляції сексуальної поведінки. Підвищення рівня серотоніну у мозку супроводжується пригніченням статевої активності. Серотонінергічна система мозку бере також участь у регуляції больової чутливості. Остання зменшується при збільшенні вмісту серотоніну в ЦНС, а за пригнічення його синтезу в мозку – збільшується. Згідно з експериментальними даними, вплив СН на серцево-судинну систему полягає у змінах серцевого ритму і артеріального тиску, причому зміни останнього мають фазний характер: гіпотензія, яка виникає після введення СН,

змінюється гіпертензією, а після того знову розвивається гіпотензія. Це пояснюють тим, що на тонус судин СН здійснює як пряму, безпосередню дію, так і рефлекторну. На травний тракт СН впливає через посилення секреції пепсина і муцина слизовою оболонкою шлунка та перистальтики кишечника. Вплив СН на функції багатьох ендокринних залоз обумовлено, очевидно, не тільки його безпосередньою дією, але й центральними механізмами [33]. СН бере участь у процесах гемостазу, оскільки вивільнення депонованого в тромбоцитах СН супроводжується їх агрегацією і спазмом ушкодженої судини. СН підвищує тромбопластичну активність, активність II, V, VI факторів згортання крові. На дихальну систему СН впливає посилюючи бронхоспазм та змінюючи кровоток у судинах легень та частоту дихання. Роль СН у регуляції функцій периферичної нервової системи є мало вивченою. Однак відомо, що СН посилює передачу нервових імпульсів у вегетативних гангліях, а також підвищує їх реакції на подразнення струмом прегангліонарних волокон і введення гангліостимулюючих речовин, наприклад, ацетилхоліну.

У патогенезі порушень з боку ПНС істотну роль відіграють усі нижче перелічені фактори: ішемічне та гіпоксичне пошкодження нервових стовбурів; дефіцит заліза, внаслідок якого порушується мієлінізація нервових стовбурів, знижується кількість та чутливість D₂-рецепторів; підвищення рівня ВС та ВГ, що порушує нервову провідність і судинну проникність [33].

У формуванні клінічної картини при даній патології, поряд з порушенням кровотворення, обміну заліза та біологічно активних речовин, великого значення набувають різноманітні за характером та інтенсивністю розлади мозкового кровообігу, в основі яких лежать зміни фізико-хімічних властивостей і складу крові, порушення функції нейрогуморального апарата, що регулює кровообіг та зміни стану судинної стінки [35,36]. Дані розлади посилюють існуючу гіпоксію тканини мозку, супроводжуються метаболічними змінами та порушенням функціонування центральної та периферичної нервової системи [33,48].

Певну негативну роль у розвитку патогенетичних порушень, відіграє також активація симпато-адреналової системи, мембранні та імунні зміни, які полягають у підвищенні активності перекисного окиснення ліпідів, пригніченні АОС, порушенні проникності та сорбційної спроможності мембран еритроцитів, зменшенні інсуліндепонуючої функції еритроцитів, дисфункції імунної системи [49,50].

Основними клінічними синдромами при тривало існуючому еритроцитозі є: епітеліальний, астено - невротичний, серцево-судинний, гепатолієнальний, м'язовий та імунодефіцитний. Ці синдроми виявляються ізольовано або поєднуються між собою [34-36,40-41].

Епітеліальний синдром характеризується блідістю шкіри, слизових оболонок; сухістю, пігментацією шкіри; гіперкератозом її колінних і ліктьових ділянок, дистрофією волосся і нігтів. Для цього синдрому характерний малосимптомний карієс зубів; анорексія, спотворення нюху і смаку (рiса chlorotica); ангулярний стоматит, атрофічний глосит, гастрит, дуоденіт, розлади травлення і всмоктування, відрижка, нудота, блювання, нестійкі випорожнення; нерідко прихована кишкова кровотеча, голубі склери. Астено - невротичний синдром може проявлятися підвищеною збудливістю, дратівливістю, млявістю, стомлюваністю, негативізмом (у важких випадках), а також головним болем, головокружінням, запамороченням, непритомністю. Серцево-судинний синдром супроводжується задишкою, серцебиттям, тенденцією до гіпотензії, тахікардією, приглушенням тонів, систолічним шумом функціонального характеру, збільшенням показників викиду і гіпертрофією лівого шлуночку. На ЕКГ виявляються гіпоксичні і трофічні зміни в міокарді [33]. Кінцівки постійно холодні. Гепатолієнальний синдром найчастіше спостерігається при супутньому дефіциті білка, вітамінів і активному рахіті [34-36].

М'язевий синдром характеризується затримкою фізичного розвитку, особливо в періоди інтенсивного росту, слабкістю сфінктерів, що проявляється імперативністю позивів до сечовипускання, енурезом [35,50]. Синдром зниження місцевого імунного захисту зумовлений ураженням регенеруючих

бар'єрних тканин і виявляється частими ГРВІ, пневмоніями, кишковими інфекціями, раннім виникненням хронічних інфекційних вогнищ [40,41].

У останні десятиріччя в патогенезі затяжних форм соматичних захворювань все більшу роль відводять психологічним факторам. Це привело до розширення кола захворювань, які називають “психосоматичними”. Питання про роль емоційних впливів на перебіг соматичних захворювань набуло великого значення з початком ери психосоматичної медицини [33]. Гостра емоційна травма або тривалий психологічний стрес негативно впливають на перебіг соматичних захворювань. У хворих на еритроцитоз значно частіше спостерігаються психогенні розлади, серед яких переважають невротичні реакції та неврастенія. Психофізіологічними дослідженнями показано, що в організації емоційно-мотиваційної діяльності людини суттєву роль відіграють особливості її особистості. Емоційно - поведінкові реакції людини супроводжуються вегетативними порушеннями: зміною кольору обличчя, серцевого ритму, дихання, потовиділення, температурними реакціями та ін. [34-36]. Все це дало можливість казати про існування психовегетативної єдності, зумовленої як анатомо-фізіологічними, так і функціонально-біологічними даними, яка притаманна як здоровій людині, так і хворій (психовегетативний синдром) [33]. Психовегетативні співвідношення відіграють важливу роль у адаптації людини до зміни умов навколишнього середовища. Люди з вегетативною лабільністю мають певні психологічні особливості: схильність до підвищеної тривожності або аутичних рис характеру. Ступінь вираженості такої характеристики особистості, як схильність до надмірної тривожності, супроводжується і максимумом вегетативних змін як у спокої, так і при дії різних стимулів [40]. Наведені дані дозволяють стверджувати наявність певних психовегетативних взаємовідносин або певної психовегетативної організації, що лежить в основі формування різних форм адаптації [41]. При цьому психологічний стан людини має максимальний вплив на фонові вегетативні показники та їх зміни при дії значимих стимулів (розумова діяльність, стрес). При патології відбувається порушення взаємодії психовегетативних процесів,

що приводить до втрати пристосувального характеру реакцій організму на мінливі умови зовнішнього та внутрішнього середовища [33]. У зв'язку з цим, відмічається особливий інтерес науковців до змін у сфері вегетативного забезпечення при еритроцитозах [34]. Більше того, ряд дослідників звертає увагу на те, що еритроцитоз нерідко трактується лікарями як нейроциркуляторна дистонія: з прискоренням пульсу, зниженням артеріального тиску, розширеними або нормальними межами серця, систолічним шумом на верхівці серця [40,41].

У ряді робіт загострюється увага на тій обставині, що тривало існуючий СВД може бути причиною розвитку початкових форм цереброваскулярної недостатності. У вегетативній регуляції серцевої діяльності хворих на еритроцитози переважають явища симпатикотонії, що проявляється: кардіалгією, тахікардією, приглушенням тонів серця, систолічним шумом функціонального характеру, збільшенням показників викиду та гіпертрофією лівого шлуночку, депресією сегмента ST на електрокардіограмі в спокої та при фізичному навантаженні [34-36].

Дані, які стосуються вивчення стану периферичного відділу нервової системи при еритроцитозах, взагалі фрагментарні та суперечливі. Відомо, що певна частина хворих із еритроцитозами скаржиться на парестезії у кінцівках, слабкість у них [33]. За даними ряду дослідників, у 10 % даних пацієнтів зустрічається синдром „неспокійних ніг” [40,41]. При інструментальному дослідженні периферичної нервової системи у хворих із еритроцитозами, зокрема, методом електронейроміографії, достовірних відхилень ЕНМГ – показників стосовно провідності по чутливим та руховим волокнам нервів кінцівок, а також змін амплітудних характеристик у порівнянні з групою контролю не виявляли. Проведене ЕНМГ дослідження нервів нижніх кінцівок у 30 хворих із еритроцитозами з синдромом „неспокійних ніг” також не виявило ніяких електрофізіологічних змін в периферичних нервах та спінальних рогах, у зв'язку з чим, автори даної праці зробили висновок, що ЕНМГ дослідження у хворих із еритроцитозами із зазначеним синдромом не є ефективним. У той же

час, ряд авторів вказує на встановлене ними, у процесі експериментальних досліджень, порушення процесів мієлінізації, ішемічним та гіпоксичним пошкодженням нервових стовбурів [33].

Поряд із змінами в системі вегетативного забезпечення у хворих із еритроцитозом виникають гемодинамічні порушення, які можуть свідчити про розвиток хронічної цереброваскулярної недостатності при даній патології [40,41]. Відомо, що у формуванні порушень мозкового кровообігу важливу роль відіграють зміни церебральної гемодинаміки [33]. Велику кількість наукових робіт присвячено вивченню мозкового кровообігу, але особливості церебральної гемодинаміки у хворих на еритроцитози досліджені не достатньо.

Автори ряду робіт, застосовуючи для об'єктивізації стану кровозабезпечення головного мозку у хворих із еритроцитозом реоенцефалографію (РЕГ) та радіоциркулографію (РЦГ) виявили зниження пульсового кровонаповнення в судинах головного мозку, пришвидшення мозкового кровообігу та зниження тону судинної стінки. У той же час, існують протилежні дані, які свідчать, що у відповідь на виникаючу при еритроцитозі гіпоксію, компенсаторно виникає підвищення пульсового кровонаповнення судин головного мозку за рахунок розвитку „гіпоксичної вазодилатації” [33,51].

Зміни системного мозкового кровотоку залежать від тривалості захворювання. Чим більша тривалість дисциркуляторної гіпоксії, - тим рідше спостерігається пришвидшення мозкового кровообігу. У ньому виникають позасудинні, судинні, та внутрішньосудинні відхилення, що посилюються по мірі прогресування захворювання і проявляються: вогнищами мікростастою та крововиливів; розширенням капілярів та венул; розповсюдженим сладж – феноменом; зменшенням кількості функціонуючих венул та збільшенням їх діаметру. Зміни центральної гемодинаміки у хворих із еритроцитозом характеризуються переважанням гіперкінетичного типу кровообігу, збільшенням об'ємної швидкості кровотоку в тканинах, зниженням периферичного опору і венозного тону та зменшенням функціональних резервів артеріол. У відповідь на хронічну анемічну гіпоксію виникає значне

збільшення додаткової венозної ємкості та зниження венозного тону. Це може бути розцінено як реакція адаптації вен на посилене потрапляння крові з системи термінального кровообігу. Дані зміни посилюють існуючу гіпоксію та порушення метаболізму тканини мозку [33,51]. Це, в свою чергу, призводить до зміни функціонального стану кори головного мозку, що проявляється, за даними ЕЕГ, зниженням електричної активності в півкулях та потиличній долі мозку.

Висновки.

Незважаючи на значний негативний вплив дисциркуляторної гіпоксії на всі відділи нервової системи, літературні дані присвячені цій проблемі поодинокі, недостатньо вивчена специфіка неврологічних синдромів. Більшість робіт присвячено дослідженню стану вегетативної нервової системи, зокрема, вегетативному забезпеченню серцево–судинної діяльності. Значно менше уваги приділяється розладам мозкової гемодинаміки, порушенням з боку периферичної нервової системи. Практично відсутні дані стосовно порушень з боку центральної нервової системи при еритроцитозах різного походження.

1.6 Донорство крові і її компонентів

Донорство (від лат. “donare” – “давати”, “дарувати”) – добровільний акт допомоги хворому, що полягає в наданні своєї крові, її компонентів, інших клітин, тканин, органів для лікувальних цілей. Донорство відносять до важливіших розділів трансфузійної медицини, без динамічного розвитку якого неможливо успішно розвивати такі напрямки спеціалізованої медичної допомоги, як хірургія, нейрохірургія, серцево-судинна та торакальна хірургія, реанімація, гематологія, акушерство і гінекологія, онкологія, травматологія тощо.

Історична довідка. З точки зору древніх, кров – є носієм живої душі. Вона містить в собі всю інформацію від народження до скону. Кожній літері древньоєврейської мови (арамійської, як основи івриту), якою була написана Біблія, відповідає певний смисловий код: символ, ієрогліф, число чи навіть образ. На івриті слово “кров” має вигляд **דָּם** (літери Мем-кінцева і Далет). Означені дві літери входять до складу імені Адам (**אָדָם**). Ім'я Адам утворено із слова “кров” - жива душа і літери Алеф (**א**), яка символізує Духовне, Божественне. Звідси випливає, що перша людина Адам був створений шляхом злиття живої душі з духовною, божественною. Носієм живої душі є кров і у разі крововтрати виникає загроза для життя, тому проблема застосування крові як цілющого засобу давно притягувала до себе погляди дослідників. Думка людства безперервно працювала над тим, як поповнити крововтрату при пораненнях чи масивних кровотечах, покращити склад крові, що погіршився внаслідок захворювання тощо. Ще древні намагалися лікувати людей кров'ю тварин. В трудах древньогрецького поета Гомера говориться про те, що Одісей давав пити кров тіням підземного царства, для того, щоб повернути їм мову і свідомість. Гіпократ рекомендував для лікування людей із розладами психіки пити кров здорових осіб. Аналогічні свідчення можна знайти в творах Плінія і Цельса, які повідомляли, що хворі на епілепсію і старі люди пили кров гладіаторів, які помирали внаслідок смертельних поранень після бою.

Крові приписували омолоджувальну дію. Відомо, що в Римі папа Інокентій VIII лікувався кров'ю, яку взяли від трьох десятирічних хлопчиків, але приготовлений із крові дітей напій не допоміг і папа незабаром став небіжчиком.

Кров тварин з лікувальною метою пили під час війн, тому слідом за єгипетськими військами йшли цілі отари овець і баранів, кров яких застосовували для лікування поранених.

В древніх письменах є замітки про те, що кров використовували для лікувальних ванн. Зокрема, древньогрецькому царю Костянтину, який занедужав на проказу, для лікування були застосовані ванни із крові. Вважалось, що кров, то є чудодійна рідина і лише стояло її застосувати, як життя могло продовжитись на багато років.

Але, як відомо, практично всі намагання внутрішньосудинного введення крові людині закінчувалися ускладненнями і часто – загибеллю пацієнта. Першу успішну спробу переливання крові людині було здійснено відразу після відкриття англійським лікарем William Harvey кола кровообігу (1628). До цього медики проводили експериментальні переливання крові тваринам, частіше донорами і реципієнтами були вівці та собаки. Перше успішне офіційно зареєстроване переливання крові тваринам було проведено в Англії: лікар Richard Lower (1665) зберіг життя собаці при переливанні крові від інших собак. В 1667 році Jean-Baptiste Denis у Франції та Richard Lower в Англії незалежно один від іншого повідомили про успішні переливання крові від ягнят людям. Але часто таке лікування закінчувалося летально для пацієнтів. Тому з часом переливання крові від тварин людям було заборонено церквою і законодавством через смертельні наслідки.

У Філадельфії американський лікар Philip Syng Physick (1795) виконує першу трансфузію людської крові, однак дані не були опубліковані. У 1818 році британський акушер James Blundell здійснює перше успішне переливання людської крові пацієнтці для лікування післяпологової крововтрати. Чоловік хворої виконував роль донора, за допомогою шприца із вени руки якого лікар вилучив приблизно чотири унції крові та успішно перелив її хворій дружині. У

період між 1825 і 1830 р.р. James Blundell виконує 10 переливань крові, п'ять із яких виявилися успішними. Результати переливань були оприлюднені в пресі. James Blundell займався винахідницькою діяльністю. Він винайшов різноманітні інструменти та пристрої для виконання переливань крові і навів перші описання показань до трансфузій. У школі Св.Георгія у Лондоні Samuel Armstrong Lane (1840) за методичною допомогою лікаря Blundell виконав перше успішне переливання цільної крові для лікування хворого гемофілією. В 1867 році англійський хірург Joseph Lister запропонував використовувати антисептики для запобігання інфекційних ускладнень при переливанні крові.

Наукові першовитоки розвитку донорства слід відносити до рубежу XIX і XX століть, коли геніальний австрійський вчений Карл Ландштейнер у 1901 році опублікував ґрунтовну працю "Про аглютинабельні можливості нормальної крові людини", де вперше навів дані про відкриття у людини трьох груп крові. Робота побачила світ у віденському медичному часописі "Wien. Klin. Wschr.". Через рік співробітники К. Ландштейнера А. Decostello та А. Sturli відкрили четверту групу крові цієї ізосерологічної системи. Особливість четвертої групи крові полягала у тому, що сироватка крові осіб цієї групи не вступала в реакцію аглютинації з еритроцитами крові вже відомих груп крові А, В, С. Її визначили як групу АВ. У 1906 році чеський вчений J. Jansky запропонував підрозділяти групи крові відповідно до вмісту в них відповідних антитіл – ізоаглютинінів. Він же запропонував цифрове номенклатурне позначення груп крові – I, II, III, IV. Паралельно з'явилась цифрова номенклатура груп крові Moss, яка протиставлялась класифікації Jansky. Щоб уникнути непорозумінь і плутанини з групами крові людини за пропозицією E. Dungern, L. Hirsfeld (1910, 1911) відкритим К. Ландштейнером та його співробітниками групам крові було присвоєно позначення за допомогою літер – А, В, 0 та АВ. До написання груп крові було введено також ізоаглютиніни, причому антитіла анти-А позначались α , а анти-В – β . У остаточному варіанті чотири групи крові були систематизовані та позначені таким чином: $O_{\alpha\beta}$, A_{β} , B_{α} , АВ. Антигенна система АВ0 була не випадково відкрита раніше серед груп крові людини. Антигени АВ0 є

найсильнішими за аглютинабельними властивостями і у найбільшій кількості представлені на еритроцитах. Означені факти свідчать про визначальну біологічну роль і значущість антигенів системи АВ0 у підтриманні постійних параметрів внутрішнього середовища і реалізації швидкої реакції на потрапляння до організму людини сторонніх агентів, що несуть на собі ознаки генетично чужої інформації, насамперед, при переливанні несумісних компонентів крові. Впровадження в клінічну практику і експериментальну медицину трансфузій крові показало, що кров від інфікованих донорів може бути небезпечною для реципієнта. Стало відомо, що із кров'ю при переливанні можуть передаватися малярія і сифіліс.

Значною віхою у розвитку вивчення груп крові системи АВ0 була розробка та висунення F. Bernstein (1924) трьохалельної теорії успадкування антигенів цієї системи. F. Bernstein висунув теорію походження антитіл крові людини. Він вважав, що антитіла утворюються внаслідок мутацій гена, що відповідає за синтез певного антигену. Однак, не всі імуногенетики розділяють цей погляд. Переважна їх більшість на теперішній час схиляється до точки зору A.S. Wiener (1954) та U. Galili et al. (1988), згідно якої ізогемаглютиніни є результатом тривалої імунізації групоспецифічними факторами, що поширені у довкіллі, насамперед, серед бактерій і паразитів.

У 1927 році K. Landsteiner та P. Levine за допомогою антитіл, що отримали при імунізації кролика, виявили нові еритроцитарні антигени, які потім об'єднали в антигенну MNSs. У цьому ж році названі дослідники при імунізації кроликів еритроцитами людини відкрили антигени, які позначили як систему P.

Наступною подією, що мала непересічне значення для трансфузіології і розвитку донорства, було відкриття в 1940 році K. Landsteiner та A. Wiener антигена, який позначили як "резус-антиген". Це відкриття дало поштовх новій хвилі досліджень антигенів крові. Стало відомо, що антигенна система резус відрізняється від системи АВ0 тим, що природні антитіла до відсутнього у даного індивіда антигена не циркулюють. Майже через сорок років після відкриття еритроцитарної антигенної системи резус, стало відомо, що слабкі варіанти D-

антигена обумовлені тим, що у певної кількості людей на еритроцитах субстанція D кількісно представлена у меншій кількості (N.Cunningham et al., 1985; D. Boscstelle et al., 1986). Майже водночас було відкрито нову різновидність D-антигена, що може виявлятися у D-негативних осіб із частотою 10,3%. Новий фактор системи резус позначили як D_{el} (J. Okubo et al., 1984).

A.E. Mourant (1946) та P.H. Andresen (1947) відкрили групові еритроцитарні антигени системи Lewis. Антигенна система Lewis генетично тісно пов'язана із системою еритроцитарних антигенів AB0. Антигени системи Lewis є водорозчинними субстанціями, що виявляються в плазмі крові, слині або еритроцитах. Фактори системи Lewis не виявляють в спермі.

В 1946 році також були відкриті і антигени системи Kell (R.R.A. Coombs, A.E. Mourant, R.R.Rice). На сьогодні відомо, що еритроцитарні антигени цієї антигенної системи відіграють помітну роль у виникненні імунологічних ускладнень при переливанні еритроцитів та походженні імунологічних конфліктів, насамперед, виникнення гемолітичної хвороби новонароджених.

Антигени еритроцитів, що належать до антигенної системи Duffy було відкрито M. Cutbush, P.L. Mollison в 1950 р.

У 1953 році M.Stefanini відкрив специфічні тромбоцитарні антигени, а роком пізніше J.Dosse – лейкоцитарні антигени. У 1956 році P.Grubb установив, що існують відмінності у антигенній структурі білків сироватки крові людини, а починаючи з 1963 року було відкрито значну кількість генетично поліморфних ферментних систем еритроцитів крові людини. Ці відкриття дали новий значний імпульс для розвитку серології груп крові. У 1962 році було виявлено вірус гепатиту В (HBV), що внесло певні корективи в трансфузіологічну тактику та діяльність лабораторної ланки установ служби крові. Перша назва антигена даного віруса – “австралійський антиген” – пов'язана з його виявленням у сироватці крові австралійських аборигенів. Пізніше він був ідентифікований як поверхневий антиген HBV (HB_sAg). Особливістю HBV є висока інфекційність. Інфекційність сироватки крові зберігається навіть за розведення 10^7 - 10^8 при t 30-32⁰C протягом 6 місяців, а при

обробці сухим жаром - 160⁰С впродовж 1 год. Кінець 70-х років слід вважати закінченням періоду застосування у клінічній світовій практиці цільної крові. На жаль, в лікувальних закладах України і наразі існує практика застосування цільної крові.

В 70-90-і роки розпочато впровадження науково обгрунтованих кровозберігаючих технологій в хірургічну, акушерську, гінекологічну, травматологічну практику - аутодонорство, аутогемотрансфузії, реінфузії інтра- і постопераційної крові тощо. У лікуванні захворювань на той час почали застосовуватися новітні трансфузіологічні технології – гравітаційна хірургія крові, різноманітні варіанти гемаферезу, гемодіалізу, штучного кровообігу. Для цього розроблювалося нове устаткування, що гарантувало високу якість трансфузіологічних процедур та було безпечним для реципієнта. Для трансфузіології, донорства, як і для медицини в цілому, гостро постають проблеми біомедичної етики. Провідними спеціалістами-трансфузіологами світу був розроблений «Кодекс етики кроводачі та безпеки трансфузій для реципієнта», що був рекомендований ВООЗ для впровадження в діяльність установ служби крові в усьому світі. Впровадження комп'ютерних технологій в процеси заготівлі та переробки крові суттєво змінили відносини в системі "донор-лікар-реципієнт", сформувалися нові аспекти правових відносин між донором і установами служби крові. Останні мають давати юридично підтвержені гарантії безпеки участі у донорстві кожному громадянину. Вимогою часу того періоду розвитку трансфузіології стало положення про те, що трансфузійна медицина має бути безпечним методом лікування для реципієнта. У цей період визначаються принципи профілактики і лікування ускладнень, що можуть виникати після гемотрансфузії. Розробляються науково обгрунтовані принципи трансфузіологічної тактики в лікуванні гострої крововтрати. У трансфузіологічній імунології на перший план висуваються питання, що пов'язані із безпосереднім забезпеченням імунологічної безпеки трансфузій. Принципово важливим для донорства і трансфузіології було впровадження в практику гібридомних моноклональних антитіл, рекомбінантних діагностичних

систем нового покоління для визначення груп крові. Досягнення медичних біотехнологій дали змогу І.Л. Чертикову і співавт. (1987) та D. Bourel et al. (1987) отримати моноклональні антитіла проти групових антигенів крові та розробити технології їхнього виробництва.

На теперішній час суттєво змінилось уявлення про антигени, їх номенклатуру, роль у фізіології та патології людини. Найдосконаліше дослідження стосовно розподілу груп крові на Землі зробив W. Boyd (1969). В Україні також проводилося вивчення геногеографії груп крові людини (Е.І. Данілова, 1971). Було запропоновано територію України розподіляти на п'ять геногеографічних зон: Центральнуукраїнську (Київська, Житомирська, Полтавська, Черкаська, Вінницька області та частина Хмельниччини); Деснянську (Чернігівська та переважна більшість території Сумської областей); Поліську (Волинська, Тернопільська, Рівненська, переважна більшість території Львівської областей та правобережне Полісся); Південно-Східну (Одеська, Херсонська, Миколаївська, Донецька, Кіровоградська, Запорізька, Луганська, Дніпропетровська та Харківська області); Карпатську (Закарпатська, Івано-Франківська та Чернівецька області). Найпоглибленіше вивчення розподілення еритроцитарних антигенів у різних геногеографічних зонах України проведено Л.І.Тимошенко (1982) та Л.І.Тимошенко, Л.М. Лавровською (1986). Частота фенотипів АВ0 серед населення України та м. Києва і їх зв'язок із захворюваннями вивчалися Г.М. Дизик (1990). Установлено, що переважаючим фенотипом серед населення України, зокрема, мешканців Києва, є фенотип А(II) – відповідно 40,87% та 38,01%, потім група крові 0(I) – 30,76% та 31,5%, група В(III) – 19,5% та 19,17%, а фенотип АВ(VI) – у 8,85% та 11,3%. За даними досліджень Л.І.Тимошенко, Л.М. Лавровської (1986) антиген D виявляли у 86,05% населення України.

Досягнення генетики останнього часу внесли суттєву корективу у розуміння складної антигенної структури клітин і білків крові. Під антигенною системою розуміють сукупність антигенів еритроцитів, або лейкоцитів, тромбоцитів, ферментів чи білків плазми крові, що успадковується алельними

генами. Число можливих комбінацій генів, що відповідають за групові ознаки компонентів крові та її фенотипи є настільки різноманітним, що антигенна структура крові кожної людини є неповторною і характеризує її генетичну індивідуальність.

Сучасна класифікація антигенів системи HLA налічує їх понад 100. Номенклатура відповідних генів цієї системи регулярно переглядається на Міжнародних робочих нарадах з типірування тканин. Нині діє номенклатура антигенів системи HLA, що прийнята на Міжнародній робочій нараді з типірування тканин у Парижі (1996).

У 1998 році оприлюднено нову номенклатуру та класифікацію антигенів еритроцитів, згідно якої всі антигени еритроцитів належать до однієї із трьох категорій: система антигенів еритроцитів, колекція антигенів еритроцитів, серія антигенів еритроцитів. Дана номенклатура вже мала декілька переглядів. В наш час трансфузіологи вважають, що кров слід розглядати як генетично детерміновану поліморфну тканину, на клітинах, білках і ферментах які представлено понад 500 антигенів (групових факторів). Характерним для останнього десятиріччя минулого століття в трансфузіологічній імунології було створення банків даних про типірованих за еритро- і лейкоцитарним антигенам донорів крові. Впроваджувалися в практику результати стандартизованих імунологічних досліджень – гелевий метод визначення еритроцитарних антигенів, проби Кумбса, експрес-тести тощо, уніфікувалися тести на збудників гемотрансмісивних інфекцій. Впроваджувалися полімеразна ланцюгова реакція для скринінгової діагностики в трансфузіології, що значно розширює можливості ідентифікації збудників трансфузійно-трансмисивних інфекційних захворювань (ТТІ). Серед великого кола наукових і практичних проблем трансфузійної медицини останнього десятиріччя центральне місце займали питання пов'язані із забезпеченням гарантій безпеки трансфузій для реципієнта. В середині 90-х років Радою Європи сформульовано положення про нову медичну спеціальність – трансфузіологію і спеціаліста з трансфузійної

медицини. В Україні з 1993 року спеціальність «трансфузіолог» включено до номенклатури лікарських спеціальностей.

Останнім часом спостерігають зростання потреб лікувальних установ в компонентах і препаратах крові, у зв'язку з чим зростає актуальність проблеми донорства. Наразі донорство вийшло за межі вузької медичної проблеми і стало проблемою соціальною, яка відображає взаємостосунки в суспільстві. Всі громадяни мають рівне право на безплатне переливання компонентів і препаратів крові у випадку захворювання. Донорство розглядають як громадянський обов'язок і моральне зобов'язання здорових людей по відношенню до хворих.

За даними ВООЗ (2004), щорічно у світі заготовляють понад 80 млн одиниць крові. В Україні у 2006 році кількість донацій крові і плазми на 1000 населення коливалась від 7,5 у Львівській області до 32,65 у Автономній Республіці Крим. В той же час у країнах Євросоюзу даний показник становив, в середньому, 35 донацій на 1000 населення. Якість і безпека донорської крові та її компонентів регламентується цілою низкою відповідних актів і документів ВООЗ, Ради Європи та національними законами. Різниця в об'ємах заготівлі і застосування донорської крові та її компонентів у нашій державі, порівняно із країнами Євросоюзу, обумовила значну диспропорцію в системі “заготівля – використання”, що відносить в ряд нагальних проблему формування донорських ресурсів. Дана проблема не є новою для служби крові України. Даний напрямок був досконало опрацьований у свій час Р.Б. Гутніком і співавт. (1980), Л.О. Ковалкіною (1983). Було розроблено методикку визначення донорспроможності населення, яка полягала у вивченні деяких показників демографічної структури населення, зокрема, чисельність населення, кількість інвалідів всіх категорій, число вагітних, кількість осіб, які знаходяться на диспансерному обліку. Чисельність донорспроможного населення пропонували визначати шляхом віднімання від чисельності населення віком від 18 до 55 років числа інвалідів всіх категорій, числа вагітних та осіб, які знаходилися на диспансерному обліку. Наразі продовжується пошук оптимальних рішень при плануванні донорства у

нашій державі [59]. Згідно рекомендацій ВООЗ (1994), розрахунок необхідної для служби крові кількості донацій на рік здійснюють шляхом вирахування показника: 1) що становить 5% від населення конкретної країни або 2) множення на 7 кількості госпітальних ліжок, які зайняті "гострими" хворими.

Потреба в заготівлі крові найреалістичніше вираховується шляхом співставлення потреби на одне госпітальне ліжко, яке займають "гострі" хворі. Світовий досвід свідчить, що за оптимального забезпечення цей показник становить від 5 до 15 доз крові на одне таке ліжко. За іншою методикою оптимальна потреба в крові складає від 12 до 15 мл крові на 1 мешканця. Для оптимального забезпечення населення України кров'ю і її компонентами, установи служби крові мали б заготовлювати 766190 л крові. Натомість в Україні заготовлено 8,4 мл в перерахунку на одного мешканця, тобто дві-третьої від оптимальної кількості.

Процедуру заготівлі крові або її компонентів від донора називають донацією. Принципи самодостатності добровільних та безоплатних донацій були рекомендовані та заохочувались Радою Європи. Вони визначені в статті 2 Рекомендації Ради Європи № R (95) 14 наступним чином: «Донація вважається добровільною та безоплатною, якщо особа віддає кров, плазму або клітинні компоненти за власним бажанням і не отримує за це платні, як у грошовій формі, так і в натуральній, що можна розглядати як заміну грошей. Це стосується також і звільнення від роботи на час, що перевищує необхідний, в розумних межах, для донації та проїзду. Невеликі подарунки, обіди та компенсації за прямі витрати на проїзд сумісні з добровільною безоплатною донацією» [52]. Вони були також затверджені Радою Європейських співтовариств в Директиві 2002/98/ЄС, в преамбулі (23) якої сказано «Визначення добровільної і безоплатної донації Ради Європи необхідно враховувати» і в Статті 20, параграфі 1 «Держави-учасниці заохочують добровільні і безоплатні донації крові для забезпечення, наскільки це можливо, кров'ю та компонентами крові з таких донацій» [53,54].

Стандартна донація становить 450 мл \pm 10,5 мл, не враховуючи кількість антикоагулянту. Відомо, що в деяких країнах Європи, служби крові допускають

кількість крові 500 мл \pm 10% в якості стандартної донорської. Під час однієї донорської цільної крові може бути взято не більше 13% розрахункового об'єму крові. Об'єм крові може бути розрахованим із врахуванням статі/росту і маси тіла донора. Стандартна донорська не застосовується до осіб з масою тіла менше, ніж 50 кг та зростом нижче 150 см [52]. Згідно Закону України “Про донорство крові і її компонентів” (1995) до участі у донорській можуть допущені здорові донори віком від 18 років [55].

Донорська алогенна – кров і компоненти крові, які заготовлені від одної людини і призначаються для наступної трансфузії іншій людині, або для використання в медичних цілях чи слугують як початкова сировина для виробництва медичних препаратів.

Донорська аутологічна - кров і компоненти крові, які заготовлені від одної людини і призначаються для наступної трансфузії чи іншого застосування виключно тій же людині.

Донор (від лат. “donare” – “давати”, “дарувати”) - людина, яка добровільно дає кров, її складові компоненти або інші клітини, тканини чи органи для пересаджування хворим. Відповідно до Закону України “Про донорство крові і її компонентів” (1995), донором може бути кожний дієздатний громадянин України віком від 18 років, що пройшов медичне обстеження і отримав дозвіл лікарської комісії на право здати кров, плазму, клітини крові.

Згідно чинного законодавства України донори можуть бути *безоплатними* і *платними* [55]. Виділяють наступні категорії донорів: *первинні донори* – особи, які вперше в житті залучені до участі у донорстві; *активні донори* – особи, які звернулися в установи служби крові і регулярно (3 рази на рік і більше) здають кров і її компоненти; *донори резерву* – особи, які залучені до участі в донорстві і індивідуально чи в організованому порядку здають кров чи її компоненти нерегулярно (не більше 2 разів щорічно); *донори-родичі* – особи, які здають кров і її компоненти для близьких їм людей; *контрактні донори* – особи, які на взаємовигідних умовах заключають договір (контракт) із лікувальною установою і зобов'язуються регулярно здавати кров саме у цій установі; *чергові*

донори – особи із числа активних донорів, які стоять на особливому обліку і можуть здавати кров за викликом лунквальної установи; *донори рідкісних груп крові* – особи із числа активних донорів, які мають рідкісні групові антигени і антитіла, стоять на особливому обліку; *донори клітин крові* (зокрема, еритроцитів, гранулоцитів, тромбоцитів); *донори плазми* – особи, у яких методом плазмаферезу вилучають тільки плазму, а клітинні елементи повертають назад, у циркуляторне русло донора; *донори стандартних еритроцитів, тромбоцитів, лейкоцитів* – особи, які мають високоактивні аглютиногени. Кров таких донорів використовують для виготовлення стандартних зразків (панелей), які застосовують при визначенні груп крові; *донори стовбурових клітин периферичної крові*; *донори імунної плазми* – особи, які за їх згодою імунізовані стафілококовим анатоксином, антигенами системи резус тощо, завдяки чому в організмі виробляються специфічні антитіла. До групи імунних донорів належать і особи, в крові яких виявляються специфічні антитіла внаслідок перенесених інфекційних захворювань; *аутодонори* – особи, які здали кров чи компоненти крові, що призначаються для наступної трансфузії чи іншого застосування виключно тій же людині.

Прийом донорів в установах служби крові проводиться за наявності посвідчення, що засвідчує особу: паспорта, а для військовослужбовців і співробітників МВС – військового квитка і посвідчення особи.

Облік донорів здійснюється відповідно до наказів і інструкцій, що затверджені МОЗ України. При заготівлі крові на підприємствах виїзною бригадою, допустимо заповнення облікової документації донорів на підставі списків, складених і завірених медичним працівником підприємства. Наявність комп'ютерного банку даних про донорів не звільняє від дублювання інформації на паперових носіях згідно встановлених вимог.

Визначення стану здоров'я донора, як для захисту його здоров'я, так і здоров'я реципієнта є основною метою відбору осіб для донації крові та компонентів крові. Всі донори підлягають скринінгу для визначення їх

придатності для участі у донорстві. Тільки здорові люди можуть бути донорами крові та її компонентів.

Повне медичне і фізичне обстеження донорів практично не завжди є можливим. Доводиться покладатись на зовнішній вигляд донорів, їх відповіді на прості питання щодо їх медичного анамнезу, загальний стан здоров'я, спосіб життя та прості лабораторні тести. Особи, чия сексуальна поведінка становить високий ризик можливого зараження інфекційними захворюваннями, що можуть передаватися з кров'ю, повинні постійно утримуватись від донорства.

Стандартний об'єм гемоексфузії при заготівлі крові становить $450,0 \text{ мл} \pm 10\%$ без врахування крові, що береться для лабораторних досліджень (до 40 мл). У донорів, які мають масу тіла менше 50 кг і ріст менше 150 см, рекомендується на розгляд лікаря-трансфузіолога проводити гемоексфузію меншої кількості крові – 4-6 мл/кг маси, але не більше 13% ОЦК, який в нормі становить 6,5-7% маси тіла. Донору вимірюють температуру тіла, яка повинна бути в межах $36,0^{\circ}\text{C} - 37,0^{\circ}\text{C}$. Загальний огляд включає збір анамнезу, огляд шкірних покривів, слизових, склер, пальпацію лімфатичних вузлів, аускультацию органів грудної клітки, пальпацію органів черевної порожнини. Визначають частоту і ритмічність пульсу: в нормі він повинен бути ритмічним, доброго наповнення, від 60 до 80 уд/хв. Нормальні значення артеріального тиску у відповідності до вікових норм. Інтервал між гемоексфузіями повинен бути не менше 60 днів. Кількість кроводач на рік у чоловіків не повинен перевищувати 5, у жінок – 4 (у країнах ЄС – у чоловіків – 3-4, жінок – 2).

Дослідження донорської крові проводять в декілька етапів. До гемоексфузії лаборант у донора визначає вміст гемоглобіну і групу крові. У подальшому у стаціонарних лабораторних умовах проводять скринінг донорської крові за наступними параметрами: група крові за системою антигенів АВ0, резус-належність, серологічне дослідження на сифіліс, активність аланінамінотрансферази (АЛТ), наявність HBs-антигена, визначають наявність антитіл до вірусу гепатита С, ВІЛ-1 і ВІЛ-2.

У разі підвищення показника АЛТ, але менше ніж у два рази, донора відсторонюють від здавання крові на 3 місяці з наступним контрольним дослідженням, а при повторному підвищенні і збільшенні АЛТ у два і більше разів – на 6 міс і направляється на обстеження. За наявності несприятливої епідеміологічної ситуації в регіоні по гепатитах, питання про допуск до участі в донорстві осіб з двохразовим підвищенням АЛТ повинен вирішуватися органами Держсанепіднагляду.

Додаткові дослідження донорської крові (білірубін, реакція Райта-Хеддельсона тощо) проводять із урахуванням епідеміологічної ситуації в регіоні. Особам, які регулярно беруть участь у донорстві, здаючи кров, плазму, клітини крові (активні донори) один раз на рік повинен проводитись клінічний аналіз крові, флюорографія органів грудної клітки. Активні донори надають довідку лікувально-профілактичної установи (поліклініки за місцем проживання або медсанчастини за місцем роботи), у якій мають бути відображені перенесені раніше захворювання (раз на рік або частіше – на розгляд лікаря-трансфузіолога) і довідку із центру Держсанепіднагляду за місцем проживання про відсутність захворювання або контакту по вірусним гепатитам (протягом 3 місяців – для гепатиту А і протягом 6 місяців – для гепатитів В і С), а також іншими інфекційними захворюваннями – на один місяць. Донори-родичі і донори резерву означені довідки надають залежно від вимог лікаря-трансфузіолога донорського відділу. Термін дії довідок 7 діб. Донори-жінки, які регулярно беруть участь у донорстві (активні донори), надають щорічно довідку від акушер-гінеколога, яка має містити відомості про перенесені захворювання, вагітності, викидні, пологи, переливання крові і оперативні втручання.

З метою надання невідкладної медичної допомоги донорам (у разі виникнення у них реакцій і ускладнень) у відділеннях заготівлі крові, плазмаферезу, виїзних бригадах необхідно мати набір медикаментів і оснащення згідно існуючим вимогам.

У разі виникнення явищ судинної недостатності, що проявились непритомністю, донора необхідно перевести в положення Тренделенбурга

(голова нижче рівня ніг) та забезпечити наступні заходи: кисень, нашатирний спирт, в/м розчин кофеїну 2,0. При колапсі, донора переводять в положення Тренделенбурга та забезпечують наступні заходи: в/в струмінно вводять 200,0 мл ізотонічного розчину хлориду натрію, в/м розчин кофеїну 2,0. У разі необхідності вводять в/в 90 мг преднізолону і 0,5 мл мезатону в 10,0 мл ізотонічного розчину хлориду натрію. За будь-яких ускладнень одночасно із наданням невідкладної медичної допомоги необхідно викликати бригаду станції швидкої допомоги.

Щеплення після участі особи у донорстві допустимі не раніше, ніж через 10 днів.

Вимоги до віку, маси тіла і росту донорів при плазмаферезі аналогічні тим, що наведені для донорів крові. Загальний огляд донорів плазмафереза, як і лабораторне обстеження, також аналогічні таким, що вимагаються для донорів крові.

При первинному обстеженні донорів плазми, окрім загального огляду, проводять клінічний аналіз крові, визначають кількість тромбоцитів і ретикулоцитів, визначають вміст загального білка та білкові фракції у сироватці крові.

При повторних плазмаферезах визначають: показники концентрації гемоглобіну або гематокриту, ШОЕ, кількість лейкоцитів, клінічний аналіз крові із підрахунком тромбоцитів і ретикулоцитів (раз на рік), показник вмісту загального білка у сироватці крові, білкові фракції сироватки крові (після кожних 5 процедур плазмаферезу). Якщо інтервал між процедурами плазмаферезу становить понад два місяці, донор обстежується як при первинному зверненні. При диспротеїнемії донор відсторонюється від донорства на 1 місяць. Якщо вік донора понад 40 років, то 1 раз на рік йому призначають електрокардіографічне обстеження. Особам, які відносяться до категорії активних донорів плазми, один раз на рік повинен проводитись клінічний аналіз крові, флюорографія органів грудної клітки. Максимальний об'єм плазми, що отримують від одного донора протягом року не повинен перевищувати 12 л разом із консервантом. Максимальна разова доза, що отримується від донора плазми, не повинна

перевищувати 600 мл. Переривчатий і автоматичний плазмаферез проводять у відповідності із діючими інструкціями МОЗ України. Для забезпечення переривчатого плазмафереза за наявності однієї операційної рекомендують комплектувати щодня день донорів однієї групової належності за системою АВО. Одночасне проведення плазмафереза у донорів із різною груповою належністю допускається при наявності окремих операційних (за числом груп донорів із однойменною груповою належністю), за умови надання для кожної операційної окремої центрифуги. При недотриманні указаних умов, необхідно здійснювати пробу на сумісність або використовувати інші методи ідентифікації перед реінфузією еритроцитів донору.

До цитафереза допускаються донори на загальних підставах (див. вище). Обстеження донорів і скринінг донорської крові проводяться відповідно до існуючих вимог (див. вище). Активним донорам цитафереза один раз на рік повинен проводитись клінічний аналіз крові, флюорографія органів грудної клітки. У даної групи донорів при первинному обстеженні перед цитаферезом повинні визначатись час згортання крові або час кровотечі за Дюке. Перед процедурою первинного цитаферезу і надалі 1 раз на рік обов'язковим є електрокардіографічне дослідження за 1-7 днів перед процедурою. Цитаферез здійснюють відповідно до діючих інструкцій.

Імунні донори. Імунізації антигенами системи резус можуть підлягати чоловіки віком 18-50 років і жінки в період менопаузи. Доцільно залучати до імунного донорства жінок, які сенсibiliзовані внаслідок вагітності. Обстеження донорів і скринінг донорської крові проводять як і у неімунних донорів. Процедуру імунізації здійснюють відповідно до діючої "Інструкції з імунізації донорів для отримання сироватки і імуноглобуліна системи резус".

Імунізації стафілококовим анатоксином підлягають чоловіки віком 20-40 років. Жінки до імунізації стафілококовим анатоксином не допускаються. Обстеження донорів і скринінг донорської крові проводять як і у неімунних донорів. Процедуру імунізації здійснюють відповідно до діючої "Інструкції з

імунізації донорів стафілококовим анатоксином і проведенню плазмафереза для отримання антистафілококової плазми”.

При активній імунізації донорів іншими антигенами з метою отримання імунних препаратів спрямованої дії необхідно використовувати тільки дозволені до застосування в медичній практиці вакцини і антигени еритроцитів та керуватися положеннями відповідних інструкцій МОЗ України.

До імунного донорства слід залучати осіб, в крові яких у результаті відповідного скринінга виявлено імунні антитіла антирезус і антибактеріальні антитіла.

Виділяють абсолютні та тимчасові протипоказання до донорства крові і її компонентів, періоди після щеплень, а також стани, що потребують індивідуального оцінювання перед донацією.

Після перенесених інфекційних захворювань, звичайний період утримання від донацій становить, щонайменше, два тижні після зникнення симптомів. У випадку контакту зі збудником інфекційного захворювання, період утримання від донації повинен дорівнювати інкубаційному періоду, або, якщо захворювання невідоме, характер контакту і період утримання - повинні визначатись відповідальним лікарем.

Деякі інфекційні захворювання, можуть становити загрозу безпеці переливання крові. Аналіз ризиків/користі необхідно визначати у кожному випадку окремо. Політика відбору донорів, для усунення ризику, може включати утримання на достатній період часу для донорів, які перебували в географічних регіонах, де поширене конкретне захворювання.

Усі процедури (взяття крові у донорів, плазмаферез, цитаферез, імунізацію різними антигенами) та ведення відповідної документації здійснюють в установах служби крові відповідно до чинних інструкцій, що затвержені Міністерством охорони здоров'я України.

Установи служби крові у світі оснащуються високорентабельним, автоматизованим устаткуванням (сепараторами крові), розробляються і впроваджуються стандарти, що забезпечують гарантії високої якості

компонентів крові, які при цьому отримують – концентрати тромбоцитів, лейкоцитів, збіднену лейкоцитами свіжозаморожену плазма і еритроцитні трансфузійні середовища [56,57]. Розробляються методи фракціонування білків плазми з ціллю отримання препаратів спрямованої дії. Кріобіологія забезпечує впровадження в практику методів тривалого зберігання компонентів крові при ультранизьких температурах. В установах служби крові впроваджуються методи автоматичної реєстрації процесу взяття, переробки, зберігання і застосування компонентів крові на основі інформаційних технологій. Реалізується завдання комп'ютеризації і впровадження системи штрих-кодування. Розробляються методи інактивації інфекційних агентів ГТІ фізико-хімічними технологіями і медикаментозними засобами в періоди заготовки і переробки донорської крові на компоненти і препарати.

1.7 Первинна лімфома центральної нервової системи

Первинна лімфома центральної нервової системи (ПЛЦНС) є рідкісною формою неходжінських злоякісних лімфом (НЗЛ), що виникає у центральній нервовій системі (ЦНС) та відноситься до лімфом високого ступеню злоякісності з агресивним клінічним перебігом [57-59]. Вперше у 1929 році Р. Bailey описав ПЛЦНС, як саркому сполучної тканини [60]. У подальших гістологічних класифікаціях дана лімфома була віднесена до сарком ретикулярної тканини та мікрогліом [61]. Удосконалення методів дослідження, як гістологічних, так і імуногістохімічних, встановили лімфоїдну природу пухлини, що дало можливість класифікувати її, як ПЛЦНС [59].

ПЛЦНС складає приблизно 1% усіх первинних пухлин головного мозку та 1-2% випадків НЗЛ. За результатами National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Result захворюваність на ПЛЦНС між 1973-1975 та 1982-1984 роками збільшилась в три рази. Подальший аналіз встановив підвищення кількості випадків ПЛЦНС у всіх вікових групах хворих більш ніж у 10 разів між 1973 та 1992 роками, що можливо пояснити і удосконаленням методів діагностики. При ПЛЦНС у пухлинний процес частіше залучається біла речовина паравентрикулярної ділянки головного мозку, таламус, мозолисте тіло та базальний ганглії ЦНС. Встановлено, що у 1,6-9% хворих на ПЛЦНС виявлено вірус імунодефіциту і схильність до ПЛЦНС зворотно-пропорційна кількості CD4 позитивних клітин [62-64].

Середній вік хворих на ПЛЦНС пов'язаних з СНІД за результатами літератури є 30-40 років [65-67]. Латентний період від виявлення ВІЛ до розвитку лімфоми складає в середньому 5 років. Більш характерним для хворих на ПЛЦНС пов'язаних з СНІД є апоплексичні приступи (25%) [68].

Загальними клінічними симптомами досліджених хворих на початку захворювання були вогнищеві прояви хвороби (головний біль, геміпарез), що є наслідком ураження пухлиною лобної долі, мозолистого тіла та глибоких перивентрикулярних структур мозку. За даними авторів [57,63,64] у третини

хворих на момент встановлення діагнозу ПЛЦНС можуть бути геміпарез або афазія. У 10% хворих на ПЛЦНС первинно виявляються апоплексичні удари, однак, вони є більш характерною скаргою для хворих з гліомою або з метастатичним ураженням мозку. Більше ніж у 40% хворих на ПЛЦНС у пухлинний процес можуть залучатися і оболонки мозку (лептоменінгіальне ураження). Для хворих з лептоменінгіальним ураженням мозку є характерним збільшення внутрішньочерепного тиску, багатовогнищева церебральна невропатія та неврологічна симптоматика, що відображає багаторівневе залучання у пухлинний процес структур головного мозку. Близько 15% хворих на ПЛЦНС за результатами авторів [69-71] мають очні симптоми: стертий, затьмарений зір, зменшення гостроти зору, або хворий відмічає “мушки перед очима”.

При комп'ютерній томографії всього тіла у обстежених нами хворих не було виявлено системного ураження пухлинним процесом лімфоїдних органів, печінки, легень та інших органів. При біопсії кісткового мозку у цих хворих не діагностовано уражень кісткового мозку пухлинними клітинами. У 2-3% хворих при ПЛЦНС має місце системне ураження пухлинним процесом лімфоїдних органів, печінки, легень, кісткового мозку та інших органів, що виявляється при комп'ютерній томографії всього тіла хворих, біопсії кісткового мозку [62,64,72].

При проведенні магнітно-резонансного сканування (МРС) у обстежених хворих на ПЛЦНС лімфома була розташована супратенторіально та перивентрикулярно. Для найбільш інформативного методу візуалізації вогнищ ураження нервової тканини при ПЛЦНС проводили магнітно-резонансне сканування (МРС) з контрастним посиленням гадолінієм. Пошкодження на МРС зображенні без застосування контрасту було гіпо- або гіперінтенсивне. При проведенні МРС з гадолінієм пухлина на знімках виглядала однорідною та щільною. набряк тканин навкруг пухлини, окостеніння, крововилив або кіста нехарактерні для ПЛЦНС, що допомагає для проведення диференційної діагностики з ураженнями головного мозку при солідних пухлинах головного мозку та при метастатичному ураженні мозку. У хворих на ПЛЦНС, які

асоційовані з СНІД при МРС за даними М.С. Chamberlain та співавт. [73], контраст заповнює пухлину нерівномірно та гетерогенно.

При проведенні біопсії пухлини у обстежених хворих виявлено рихлу гранульому з не окресленими пошкодженнями, некроз, крововилив та неоваскуляризацію. При мікроскопічному дослідженні пухлини діагностовано дифузну інфільтрацію лімфоцитами, частина яких була представлена великими лімфоцитами, а також спостерігалися лімфобласти. Разом з пухлинними лімфоцитами зустрічалися у невеликій кількості нормальні малі лімфоцити. За даними літератури у гістологічному матеріалі разом з пухлинними лімфоцитами можуть зустрічатися у невеликій кількості нормальні малі В-лімфоцити та реактивні Т-лімфоцити. В окремих випадках пухлина може навіть проростати в стінку кровоносної судини [74].

При імуногістохімічному дослідженні пухлини у цих хворих виявлено CD20-позитивний фенотип злоякісних клітин, що дозволило нам встановити лімфоїдну природу пухлини та провести диференційну діагностику між ПЛЦНС та гліомою, метастатичним ураженням тканини мозку. За даними літератури NCAM (neural cell adhesion molecule)/CD56 також експресується на поверхні пухлинних клітин у хворих на ПЛЦНС і є характерним маркером для В-клітинної природи НЗЛ [75]. R Bashir та співавт. [76], довели, що на поверхні пухлинних клітин при ПЛЦНС виявляється експресія активаційних антигенів CD23, CD25 та TNK-TAR. За даними літератури, у 5-10% хворих на ПЛЦНС може зустрічатися CD3+, CD45RO+ фенотип, що є характерним для первинної Т-клітинної лімфоми центральної нервової системи [74]. При цитогенетичному аналізі у хворих на ПЛЦНС виявляють клональні аномалії 1, 6, 7 та 14 хромосоми, що також дозволяє підтвердити лімфоїдну природу пухлини та віднести її до НЗЛ [64]. Окрім того Т. Kumanishi та співавт., встановили у хворих на ПЛЦНС виявляється мутація хромосом p15 та p16 [75].

Однією з особливостей більшості хронічних лімопроліферативних захворювань, у тому числі ПЛЦНС, є невизначеність їх подальшого перебігу після встановлення діагнозу. J.M. Ferreri та співавт., в результаті спостереження

за 378 хворими на ПЛЦНС встановили, що безперечну цінність для визначення подальшого перебігу пухлинного процесу має вік хворих, загальний стан хворих за шкалою ECOG-ВОЗ, рівень лактатдегідрогенази у сироватці крові хворих, рівень протеїну у спинномозковій рідині та ураження пухлиною глибоких структур мозку [74]. Автори довели, що ці п'ять критеріїв допомагають виділити групу хворих з низьким, проміжним та високим ризиком з точки зору перспектив та можливостей їх подальшого лікування та виживання. Прогностична роль цієї системи була підтверджена і у подальших дослідженнях у хворих на ПЛЦНС, яким було проведене лікування високодозовим (ВД) метотрексатом (МТХ). За даними прогностичного індексу (ПІ) загальне 2 річне виживання хворих низького ризику складає 80%, проміжного – 48%, а високого ризику – 15%.

Обширна (агресивна) резекція не покращує виживання та може привести до погіршення неврологічної симптоматики у хворих на ПЛЦНС [77].

Використання кортикостероїдів (дексаметазон 6 мг на добу) для лікування хворих на ПЛЦНС дозволяє досягти загальної відповіді у 40% [78]. Зменшення розмірів пухлини за результатами МРТ відбувається вже через 24-48 години після прийому стероїдів, тому застосування кортикостероїдів рекомендовано після гістологічного дослідження новоутворення та встановлення діагнозу.

Лімфома центральної нервової системи є чутлива до променевої енергії тому радіотерапія (РТ) мозку була стандартним методом лікування впродовж багатьох років. Загальне виживання хворих при застосуванні РТ головного мозку коливається від 10 до 18 місяців, а загальне 5-ти річне виживання складає тільки 10% [79-81]. За результатами A.Lister та співавт., краніоспінальна РТ не збільшує виживання хворих на ПЛЦНС порівняно з загальним опроміненням головного мозку, але обмежує в подальшому призначити хіміотерапію в зв'язку з розвитком токсичних постпроменевих реакцій [74]. Залишається суперечливою оптимальна сумарна доза опромінення (СДО) при проведенні РТ на мозок. За результатами окремих досліджень клінічно обгрунтованою є СДО 40-50 Гр.

Доведено, що при збільшенні дози опромінення контроль за пухлиною не покращується та не збільшується загальне виживання хворих.

Хворим на ПЛЦНС у яких лімфома розташована інтракраніально, або є лімфомою ока [71], поля опромінення при РТ не повинні перекиватися, щоб мінімізувати будь-які токсичні наслідки для очного нерва та сітківки ока. Промінь опромінення необхідно сфокусувати в проекцію задньої другої третини очного яблука, а СДО не повинна перевищувати 36-40 Гр [82,83].

Проведення хіміотерапії істотно покращило результати лікування хворих на ПЛЦНС. Однак, стандартні режими (СНОР, МАСОР-В, флударабін), що використовують для лікування хворих на системні лімфоми нездатні проникати через гемато-енцефалічний бар'єр і тому вони малоефективні для терапії хворих на лімфоми центральної нервової системи.

Високодозовий (ВД) метотрексат (МТХ) є одним з ефективніших цитостатичних препаратів для лікуванні хворих на ПЛЦНС. Встановлено, що доза МТХ, яка проходить через гемато-енцефалічний бар'єр та викликає лізис пухлинних лімфоцитів при лімфомі головного мозку повинна бути не менше 1 г/м², а доза 3,5 г/м² є мінімальною для знищення злоякісних лімфоцитів у СМР. У більшості режимів цитостатичної терапії використовується доза МТХ від 1 до 8 г/м² в монорежимі або в комбінації з іншими хіміотерапевтичними препаратами (табл.1). Аналіз результатів рандомізованих та пілотних досліджень довів, що більш суттєві результати терапії отримані у хворих, яким проводилося комбіноване лікування (цитостатична та променева терапія) [84-89].

Режими хіміотерапії для лікування хворих на ПЛЦНС

	Схема ПХТ	Ефективність	
		Загальна відповідь %	Медіана виживання, міс.
ПХТ “MBVP” (2курса кожні 28 днів)+ РТ (40Гр) (n=53) <i>P.M.P.Poormans</i> та співавт., [87]	Метилпреднізолон - 60 мг/м ² внутрішньо, 1 - 5день Метотрексат – 3 г/м ² довенно, 1,15 день із лейковорином Теніпозид – 100 мг/м ² довенно, 2,3 доба Кармустин – 100 мг/м ² довенно, 4 день Метотрексат - 15 мг інтратекально, 1,15 день Циторабін - 40 мг інтратекально, 1,15 день Гідрокортизон - 25 мг інтратекально, 1,15 день	81	46
МХТ(МТХ) (n=23) <i>T. Batchelor</i> та співавт., [86]	Метотрексат – 8 г/м ² довенно (1, 14, 28, 42, 56, 68, 80, 92 день) з лейковорином	74 (ПР-52%)	22,8 +
ПХТ “MPV” + РТ (45 Гр) (n=52) <i>l. Abrey</i> та співавт., [88]	Метотрексат - 3,5 г/м ² довенно (1,7,14,21,28 день) з лейковорином Прокарбазин – 100 мг/ м ² (1-7, 14-21, 28-35 день) внутрішньо Вінкрестин - 1,4 мг/ м ² (1, 7, 14, 21, 28 день) довенно	90 (ПР-33%)	60

МХТ(МТХ) + РТ (40 Гр) (n=25) J.Glass та співавт., [81]	Метотрексат - 3,5 г/м ² довенно (1, 21, 42, 63, 84 день) з лейковорином	88 (ПР-33%)	33
МХТ(МТХ) + РТ (30-44 Гр) (n=13) А.А. Gabbai та співавт., [92]	Метотрексат - 3,5 г/м ² довенно (1, 14, 21 день) з лейковорином	92	54 +
МХТ(МТХ) + РТ (45 Гр на 15 день) (n=39) Р. О'Brien та співавт., [93]	Метотрексат – 1 г/м ² д венно (1, 8 день) з лейковорином Циторабін - 60 мг інтратекально, 2 рази на тиждень з 1 дня терапії (якщо СМР позитивна)	95 (ПР-82%)	33

Однак, терапія високодозовим метотрексатом у комбінації з РТ є більш ефективною та менше токсичною у хворих віком до 60 років, у яких загальний стан за шкалою ECOG-ВОЗ відповідає менше 2, або 70-100% за шкалою Карнавського. Окрім того, необхідно зазначити, що кліренс креатиніну у хворих на ПЛЦНС, яким проводиться лікування високодозовим метотрексатом, повинен дорівнювати більше 50 мл/год, а за результатами окремих досліджень – перевищувати 60 мл/год.

Лікування хворих у віці старше 60 років ВД МТХ, за даними К.Ноанг-Хуан та співавт.,[89], L.Abreu та співавт., [88] призводить до тяжких ускладнень, нейротоксичність спостерігали майже у 50-80% випадків, що у 16-25% хворих стає головною причиною летальності. Опубліковані результати рандомізованих

досліджень терапії хворих віком старше 60 років, яким проведено цитостатичне лікування або променева терапія наведені у табл. 2.

Таблиця 2

Результати комбінованого лікування (цитостатичного та променевого) хворих на ПЛЦНС старше 60 років

Автор дослідження	Кількість хворих	Схема ПХТ	Променева терапія	Медіана виживання, міс	Деменція
D.Nelson та співавт., [90]	17		Загальне опромінення головного мозку 40 Гр + 20 Гр на проекцію пухлини	7.6	Не описано
C.Schultz та співавт., [91]	34	CHOD (циклофосфамід, вінкрестин, адриоміцин, дексаметазон)	Загальне опромінення головного мозку 41 Гр + 18 Гр на проекцію пухлини	10.7	Не описано
V.O'Neil та співавт., [92]	26 (>60)	CHOP (циклофосфамід, вінкрестин, адриоміцин, преднізолон), цитарабін	Загальне опромінення головного мозку 50Гр	9	Не описано
	10 (>70)			6	
V.Desablens та співавт., [93]	85	MTX 3 г/м ² Теніпозид, кармустин	Загальне опромінення головного мозку 40Гр	18	48%
E.Bessel та співавт., [94]	14	MTX 1,5 г/м ² CHOD, кармустин, цитарабін	Загальне опромінення головного мозку 45 Гр + 10 Гр на проекцію пухлини	23	62%

L. De Angelis та співавт., [95]	41	MTX 2,5 г/м ² Прокарбазин Вінкрисдин цитарабін	Загальне опромінення головного мозку 45 Гр або 36 Гр	21.8	19%
---------------------------------	----	--	---	------	-----

Результати II фази рандомізованого дослідження D.Nelson та співавт. [90], показали, що медіана виживання хворих старше 60 років, яким проведена тільки промінева терапія дорівнювала 7,6 місяців. Згодом C.Schultz та співавт. [91], B.O'Neill та співавт. [92], довели, що проведення комбінованого лікування ПХТ за схемою СНОР та РТ не покращує результати лікування хворих порівняно з РТ. Медіана виживання у хворих після комбінованого лікування (ПХТ СНОР+РТ) становила від 6 до 10 місяців. Кращі результати були отримані у хворих на ПЛЦНС віком старше 60 років, коли була проведена комбінована терапія ВД-MTX з загальним опроміненням головного мозку [93]. Медіана виживання у цих хворих дорівнювала 18 місяців. Однак, у 48 % хворих спостерігали відтерміновані тяжкі неврологічні ускладнення. Дослідження E. Bessel та співавт. [94], показали, що лікування ВД-MTX (1,5 г/м²) у комбінації з іншими цитостатиками (кармустин, цитарабін, вінкрисдин, циклофосфамід, доксорубіцин) і дексаметазон з подальшим проведенням РТ дозволяє досягти медіану виживання 23 місяців у хворих старшої вікової групи. Хоча це дослідження включало тільки хворих молодше 70 років, але нейротоксичність була діагностована у 62% хворих. L. De Angelis та співавт. [95], опублікували результати II фази рандомізованого дослідження з вивчення ефективності та безпечності проведення лікування ВД-MTX (2,5 г/м²) з включенням інших ЦТ (прокарбазин, вінкрисдин, дексаметазоном, цитарабін) та РТ. Встановлено, що медіана виживання у цих хворих дорівнювала 21,8 місяців, а нейротоксичність після лікування спостерігали у 19% хворих. Менше токсичним та більше ефективним, як зазначено у результатах R. Freilich та співавт., [96], N.Siobhan та співавт., [97], L.Abrey та співавт., [98], L. McAllister та співавт., [99], K.Noang-Xuan та співавт., [89] є лікування хворих на ПЛЦНС віком старше 60 років тільки

ВД-МТХ в моно режимі або з іншими цитостатиками без проведення РТ (табл.3). Медіана виживання цих хворих складала від 14,3 до 36 місяців, а нейротоксичність діагностована тільки у 5-8% хворих.

Таблиця 3

Результати цитостатичного лікування хворих на ПЛЦНС старше 60 років

Автор дослідження	Кількість хворих	Вік хворих (середній), роки	Індекс Карновського, %	Схема ПХТ	Медіана виживання, міс	Деменція, %
R.Freilich та співавт., [96]	13	74	50	МТХ в/в (1-3 г/м ²), прокарбазин, вінкрисдин, тіотера, цитарабін	30.5	0
N.Siobhan та співавт., [97]	10	72	-	МТХ в/в (8 г/м ²)	36	0
L.Abrey та співавт., [98]	22	70	55	МТХ в/в (3,5 г/м ²), прокарбазин, вінкрисдин,	33	5
	12	67	70	МТХ в/в (3,5 г/м ²), прокарбазин, вінкрисдин + РТ (40 Гр)	32	83
L.McAllister та співавт., [99]	38	>60	-	МТХ в/а (2.5 г/м ²), циклофосфамід, етопозид	16.3	0

К. Hoang-Xuan та співавт., [89]	50	72	50	MTX (1г/м ²), прокарбазин, кармустін MTX в/т, цитарабін в/т	в/в	14.3	8
---------------------------------	----	----	----	--	-----	------	---

Відповідно до опублікованих даних, 20-30% хворих на ПЛЦНС є первинно резистентні до стандартної ЦТ та у 11-60% пацієнтів розвиваються рецидиви протягом двох років після завершення специфічного лікування та досягнення повної ремісії. Проведення цитостатичної терапії другої лінії або РТ при первинно резистентних та рецидиві ПЛЦНС дозволяє досягти загальну відповідь менше ніж у 50% хворих з медіаною загального виживання від 6 до 10 місяців. В теперішній час на погляд ряду дослідників перспективним є проведення інтенсивної терапії (ІТ) з трансплантацією стовбурових клітин (АВТСК) у хворих на ПЛЦНС при рецидиві та резистентності [100-102].

К. Besien та співавт. [103], С. Soussain та співавт. [104], довели, що проведення інтенсивної хіміотерапії з трансплантацією стовбурових гемопоетичних клітин призводить до ПР у 40% хворих, яка триває у середньому 14-15 місяців. S. Khalfallah та співавт. [105], показали, що впродовж 6 років хворий знаходився у ремісії без будь яких проявів хвороби після проведення аутологічної трансплантації кісткового мозку з приводу рецидиву ПЛЦНС.

С. Soussain та співавт. [104], представили дані стосовно результатів аутологічної трансплантації стовбурових клітин (АВТСК) у 22 хворих на ПЛЦНС при рецидиві та первинній резистентності. Середній вік хворих склав 53 роки, час до рецидиву хвороби, в середньому, складав 23 місяця. У 11 із 22 цих хворих пухлина була резистентна до попередньої ЦТ або РТ. Інтенсивна терапія (ІТ) включала введення тіотери у високих дозах (250 мг/м² 9 днів, через 7 днів), бусульфану (10мг/кг 6 днів, через 4 дні) та циклофосфаміду (60мг/кг три дні та 2 дні). Перед проведенням ІТ+АВТСК, 12 хворим було проведено два цикли *salvage* терапії з цитарабіном (2г/м² 2 доби через 5 днів та 50 мг/м² одну добу

через 5 днів) та етопозидом (200 мг/м² 2 доби через 5 днів). Відповідь на лікування була отримано у 20 хворих, при цьому у 16 хворих отримана ПР, у 2 хворих – ЧВ та одного хворого стабілізація хвороби. Середня тривалість відповіді на терапію (ІТ+АВТСК) зберігалася протягом 41,5 місяців. Показник 3-річного виживання після ІТ+АВТСК складав 63,7% хворих, а у 53% хворих протягом 3 років не було ознак хвороби. Однак, в результаті цього дослідження встановлено, що тільки вік хворих (старше 60 років) та первинний статус (за шкалою ECOG-ВОЗ) впливають на результат терапії при проведенні ІТ+АВТСК. Доведено, що хворі старше 60 років та хворі з поганим первинним статусом хворих (2 та більше балів за шкалою ECOG-ВОЗ) мали статистично менше за тривалістю загальне виживання та у цих хворих частіше розвивалися летальні ускладнення, у тому числі, і нейротоксичні.

Одним з альтернативних підходів до лікування хворих НЗЛ, у тому числі і при ПЛЦНС, є використання моноклональних антитіл (МКАТ) [106-107].

Враховуючи, що пухлинні клітини при ПЛЦНС мають CD20–позитивний фенотип, тому патогенетично обґрунтованим є застосування ритуксімабу (МКАТ до CD20-антигену). В табл. 4 наведені перші результати лікування ритуксімабом хворих на ПЛЦНС.

Таблиця 4
Ритуксімаб у лікуванні хворих на ПЛЦНС

Автор	Вік хворих	Ураження структур мозку	лікування	Клінічна відповідь	Радіологічна відповідь
<i>J. Raizer</i> та співавт., [108]	61	Лептоменінгіальне ураження	Ритуксімаб 375 мг/м ² до венно 1раз на тиждень (№4)	покращення	Часткова відповідь
	39	Паренхіма мозку	Ритуксімаб 500 мг/м ² до венно 1раз на тиждень (№4)	Стабілізація хвороби	Часткова відповідь

<i>A. Harjun</i> та співавт., [109]	71	Лептоменінгіальне ураження	Ритуксімаб 375 мг/м ² до венно 1раз на тиждень (№4)	Стабілізація хвороби	Не змінилася
	57	Лептоменінгіальне та паренхіматозне ураження мозку	Ритуксімаб 375 мг/м ² до венно 1раз на тиждень (№4) Дексаметазон 6мг на добу	Стабілізація хвороби	Часткова відповідь
<i>T.W. Ruhstaller</i> та співавт., [110]	38	Лептоменінгіальне ураження	Глюкокортикоїди ; Ритуксімаб до венно (800 мг загальна доза); цитарабін та гідрокортизон інтратекально	Неврологічна нормолізація	Часткова відповідь
	-	Паренхіма мозку	Ритуксімаб 375 мг/м ² до венно 1 раз на тиждень (№4)	покращення	Часткова відповідь
<i>H. Pels</i> та співавт., [111]	66	Лептоменінгіальне та паренхіматозне ураження мозку	Ритуксімаб 375 мг/м ² до венно 1раз на тиждень (№2); Ритуксімаб інтравентрикулярно (100 мг загальна доза)	покращення	Не змінилася

	33	Паренхіма мозку	РТ; Ритуксімаб інтравентрикулярно (200 мг загальна доза)	покращення	Часткова відповідь
--	----	-----------------	---	------------	--------------------

Встановлено, що концентрація ритуксімабу у СМР після внутрішньовенного введення є дуже низькою, і, в середньому, складає 0,1-1%. За результатами як експериментальних, так і клінічних даних, перспективним є інтравентрикулярне введення МКАТ через резервуар *Оттауа*. Н. Schulz та співавт. [112], опублікували дані лікування 6 хворих на ПЛЦНС з інтравентрикулярним введенням МКАТ через резервуар *Оттауа*, які наведені у табл.5. Введення ритуксімабу хворі переносили добре, тільки у 1 хворого відмічалася нудота та грипоподібний синдром.

Таблиця 5

Характеристика хворих на ПЛЦНС та результати лікування ритуксімабом (Н. Schulz та співавт. [112])

Вік хворих років	Діагноз	Схема лікування	Концентрація ритуксімаба у СМР		Результати лікування	Загальне виживання, міс	Час до прогресу, тижнів
			Після довенного введення	Після інтравентрикулярним введення			
66	ПЛЦНС з менінгіальним ураженням	Ритуксімаб 375 мг/м ² до веноно 1 раз на тиждень (№2); Ритуксімаб 10-40 мг два рази на тиждень інтравентрикулярно (№2)	0,38 мкг	10 мкг/мл	Повне очищення оболонки мозку від пухлинних клітин	4	8

62	ПЛЦНС з менінгіальним ураженням	Ритуксімаб 10 мг 1 раз на тиждень інтратекально (№4)	Не визначали	Не визначали	Повне очищення оболонки мозку від пухлинних клітин	10	16
66	ПЛЦНС	Ритуксімаб 25-30 мг 3 рази на тиждень інтравентрикулярно (№2)	Не визначали	35,4 мкг/мл	Прогрес хвороби	18	2
70	ПЛЦНС з менінгіальним ураженням	Ритуксімаб 25-35 мг 3 рази на тиждень інтравентрикулярно (№3)	Не визначали	1.9 мкг/мл	Повна ремісія	14	6
30	Беркітта лімфома з менінгіальним ураженням	Ритуксімаб 25 мг 2 рази на тиждень інтравентрикулярно (№1); Ритуксімаб 25мг 3 рази на тиждень інтратекально (№2);	Не визначали	Не визначали	Повне очищення оболонки мозку від пухлинних клітин	2	6

Отже, аналізуючи опубліковані дані щодо лікування хворих на ПЛЦНС у минулі роки, можна констатувати, що призначення ритуксімабу було обгрунтованим у хворих з ураженням оболонки мозку, а інтравентрикулярне введення препарату дозволяло отримати максимальну концентрацію у СМР, що є необхідною для досягнення клінічної відповіді.

ПЛЦНС є рідкісною формою НЗЛ, що має несприятливий прогноз та характеризується короткою тривалістю життя хворих [113-115]. Для діагностики та диференційної діагностики необхідно обов'язково проводити МРС, гістологічне та імуногістохімічне дослідження пухлини. Проведення цитостатичної терапії в комбінації з РТ є необхідним для досягнення повної клініко-гематологічної ремісії. Наразі продовжується пошук нових підходів при лікуванні ПЛЦНС, розробляються ефективні цитостатичні препарати для боротьби із даним недугом, і, очевидно, скоро ми станемо свідками успішного її лікування.

1.8 Вибір методу видалення сторонніх тіл верхніх й нижніх кінцівок у поранених із вогнепальною травмою

Відсутність єдиної тактики в діагностиці та видаленні сторонніх тіл кінцівок приводить до необґрунтованих оперативних втручань та незадовільних наслідків оперативного лікування [115].

Поліпшення результатів діагностики та видалення сторонніх тіл кінцівок може бути досягнуто при обґрунтованому підході до вибору лікувально-агностичної тактики у даної категорії поранених [116].

Нами розроблено та апробовано нові методи і пристрої для визначення і контролю повноти видалення сторонніх тіл кінцівок [117, 118].

Залежно від походження, розмірів, властивостей, локалізації, глибини залягання сторонніх тіл кінцівок можливе видалення останнього під візуальним контролем. Під візуальним контролем мається на увазі видалення сторонніх тіл кінцівок при в режимі реального часу з ідентифікацією останнього *ad oculus* (малюнок 1).

Для видалення не феромагнітних металевих сторонніх тіл кінцівок також використовувалася ложка для видалення, що показана на малюнку 2.

Візуально визначити стороннє тіло не завжди представляється можливим. У таких випадках видалення стороннього тіла здійснюється за допомогою загальнохірургічного інструментарія під тактильним контролем (малюнок 3).



Малюнок 1. Видиме стороннє тіло (металевий осколок) лівого передпліччя



Малюнок 2. Видалення стороннього тіла лівої гомілки за допомогою ложки для видалення



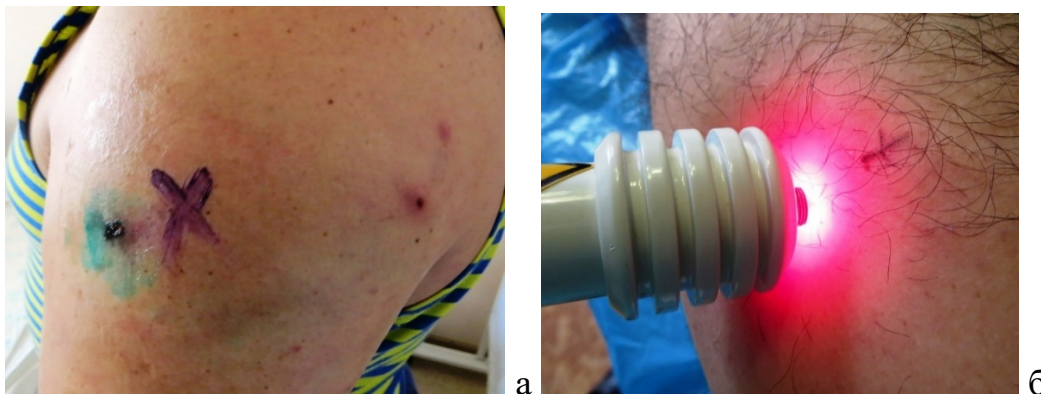
Малюнок 3. Видалення стороннього тіла правого стегна у пораненого С., 26 років за допомогою затискача кровоспинюючого вигнутого типу Більрот

На малюнку 4 показано видалення стороннього тіла правого пліча з контрапертурного доступу за допомогою затискача кровоспинюючого вигнутого типу москіт.



Малюнок 4. Видалення стороннього тіла (металевого осколка) правого пліча за допомогою затискача кровоспинюючого вигнутого типу москіт

Видалення сторонніх тіл кінцівок під апаратним контролем можливо у режимі безперервного часу (online), так в переривчастому (покроковому) режимі - виявлення сторонніх тіл, маркування - залишення міток на шкірі (малюнок 5).



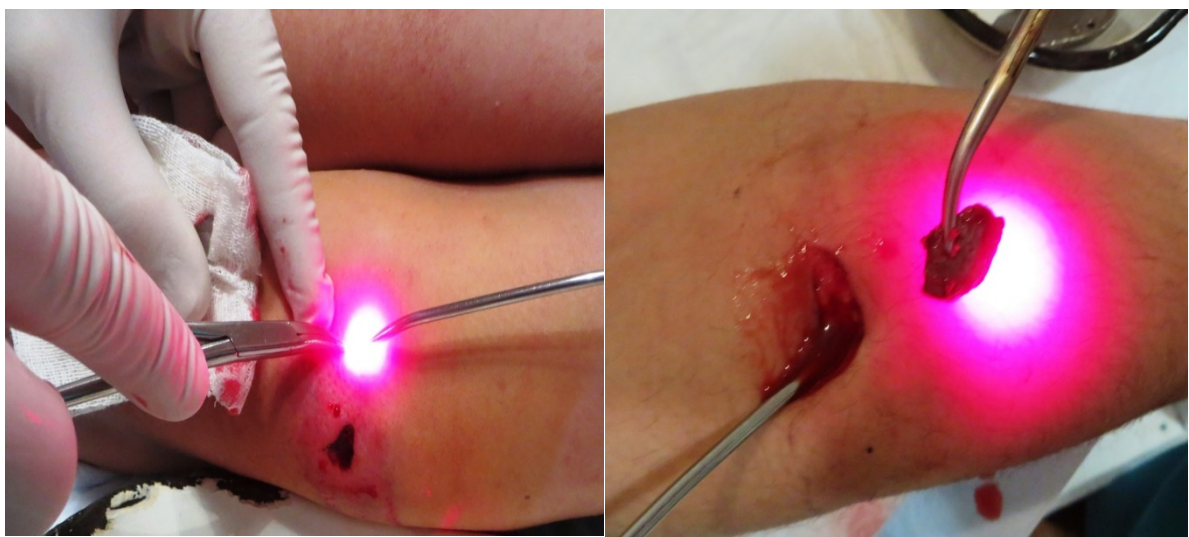
Малюнок 5. Маркування проекції місця розташування сторонніх тіл на шкіру: а –після УЗД; б –під час лазерної візуалізації

Процес лазерної візуалізації і видалення металевих сторонніх тіл під апаратним лазерним контролем, що показаний на малюнку 6.



а

б



в

г

Малюнок 6. Лазерна візуалізація стороннього тіла: а – процес черезранової лазерної візуалізації правої кисті; б – видалені металеві осколки (3) з рани правої кисті; в – процес черезранової лазерної візуалізації лівого; г – видалений металевий осколок лівого плеча у пораненого Г., 28 років

Також видалення стороннього тіла здійснювали під рентгенографічним контролем. Найбільш часта покрокова методика, при якій спочатку визначали характеристики стороннього тіла, після цього його вилучали і на останок проводили контрольне рентгенографічне дослідження при невпевненості в повноті видалення (малюнок 7).

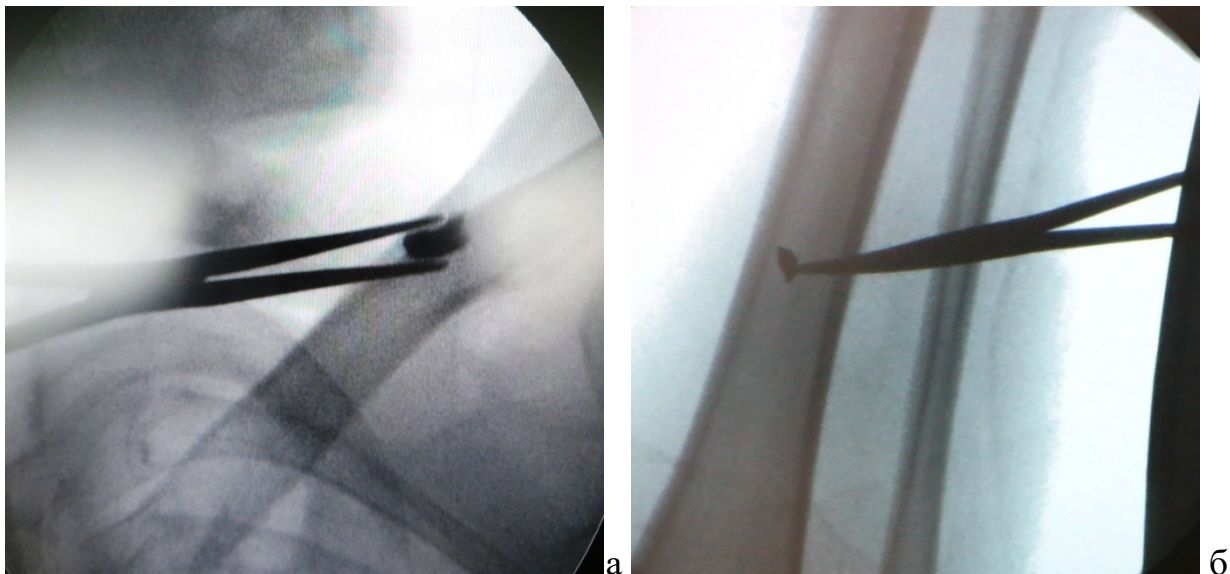


а

б

Малюнок 7. Дані рентгенографії правого передпліччя (а) і видалені металеві осколки правого передпліччя (б)

Видалення сторонніх тіл кінцівок під контролем установки флюороскопічної/радіографічної мобільної за допомогою загальнохірургічного інструменту показано на малюнку 8.



а

б

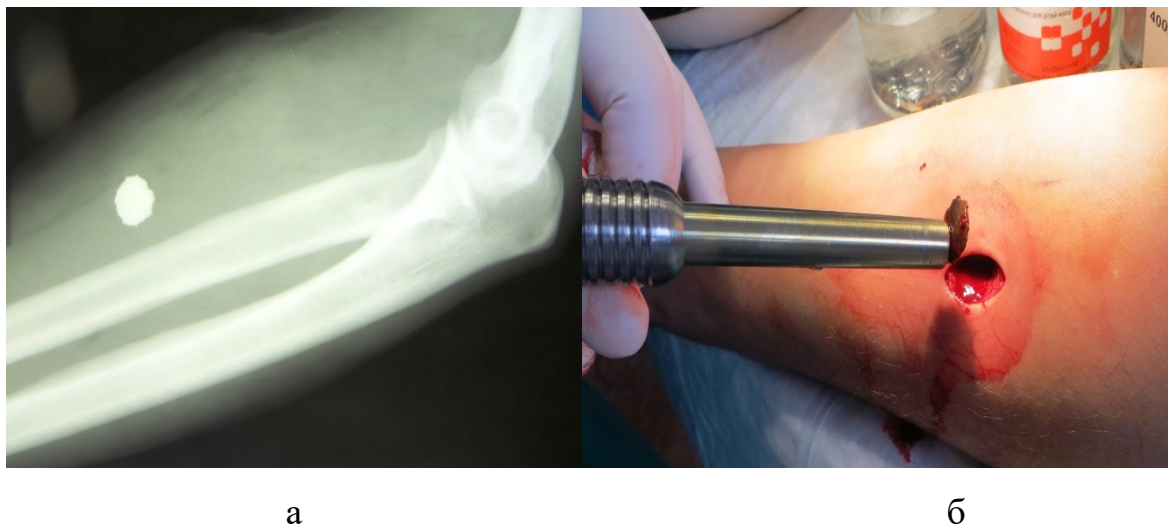
Малюнок 8. Видалення стороннього тіла під контролем установки флюороскопічної/радіографічної мобільної за допомогою загальнохірургічного

інструменту: а – видалення металевго осколка пліча зліва у пораненого С., 27 років, 3 доба після поранення, Б – видалення металевго осколка лівої гомілки у пораненого Д., 36 років, 3 доба після поранення

Таким чином, видалення сторонніх тіл під апаратним контролем дозволяє підвищити ефективність їх видалення, коли це не можна досягти іншими методами контролю.

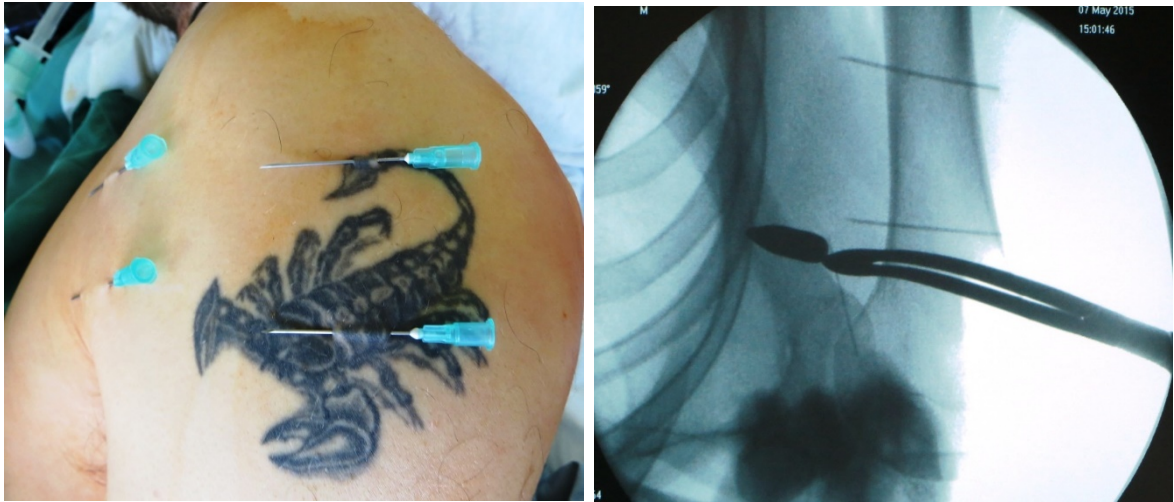
У випадках, коли виникають проблеми з просторовим сприйняттям місця розташування СТ, виконання видалення СТ під візуальним, тактильним і апаратним контролем проходить зі складнощами, ми застосовували комбінацію цих методів. У такій ситуації вибір комбінації методів залежить від локалізації і глибини розташування стороннього тіла, його розмірів, наявності або відсутності феромагнітних властивостей.

Зіставлення рентгенограми з напрямком ранового каналу призвело до видалення металевго феромагнітного стороннього тіла, що показано на малюнку 9.



Малюнок 9. Вогнепальне осколкове сліпе поранення лівого передпліччя у пораненого М., 26 років, 3 доба після поранення: а – рентгенограма в бічній проекції; б – видалення металевго феромагнітного стороннього тіла за допомогою інструменту магнітного багатofункціонального

Метод міток виконується з фіксацією шпильками або ін'єкційними голками при рентгенографічних дослідженнях, при УЗД і лазерної візуалізації (малюнок 10).

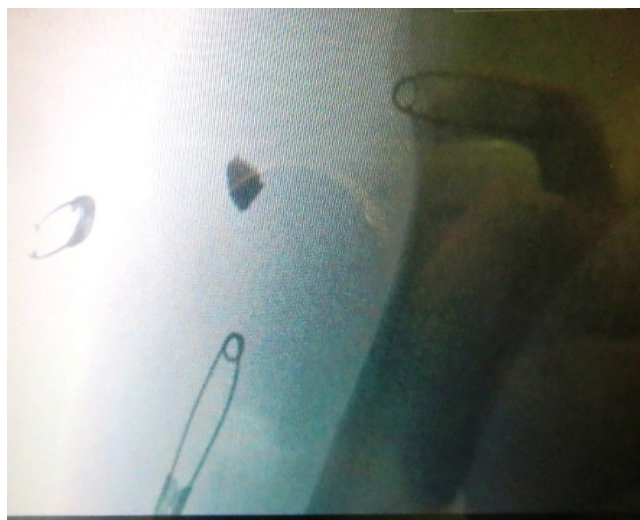


а

б

Малюнок 10. Вогнепальне кульове сліпе поранення лівого пліча з наявністю стороннього тіла (кулі) у пораненого В., 27 років, 3 доба після поранення: а – черезшкірне маркування ін'єкційними голками; б – видалення кулі з допомогою корнцанга під контролем установки флюороскопічної/ радіографічної мобільної

Маркування металевими шпильками показано на рентгенограмі лівого пліча (малюнок 11).



Малюнок 11. Вогнепальне осколкове сліпе поранення лівого пліча у бійця С., 52 роки, 3 доба після поранення

Варіанти комбінованого використання різних методів візуалізації представлено на малюнку 12.

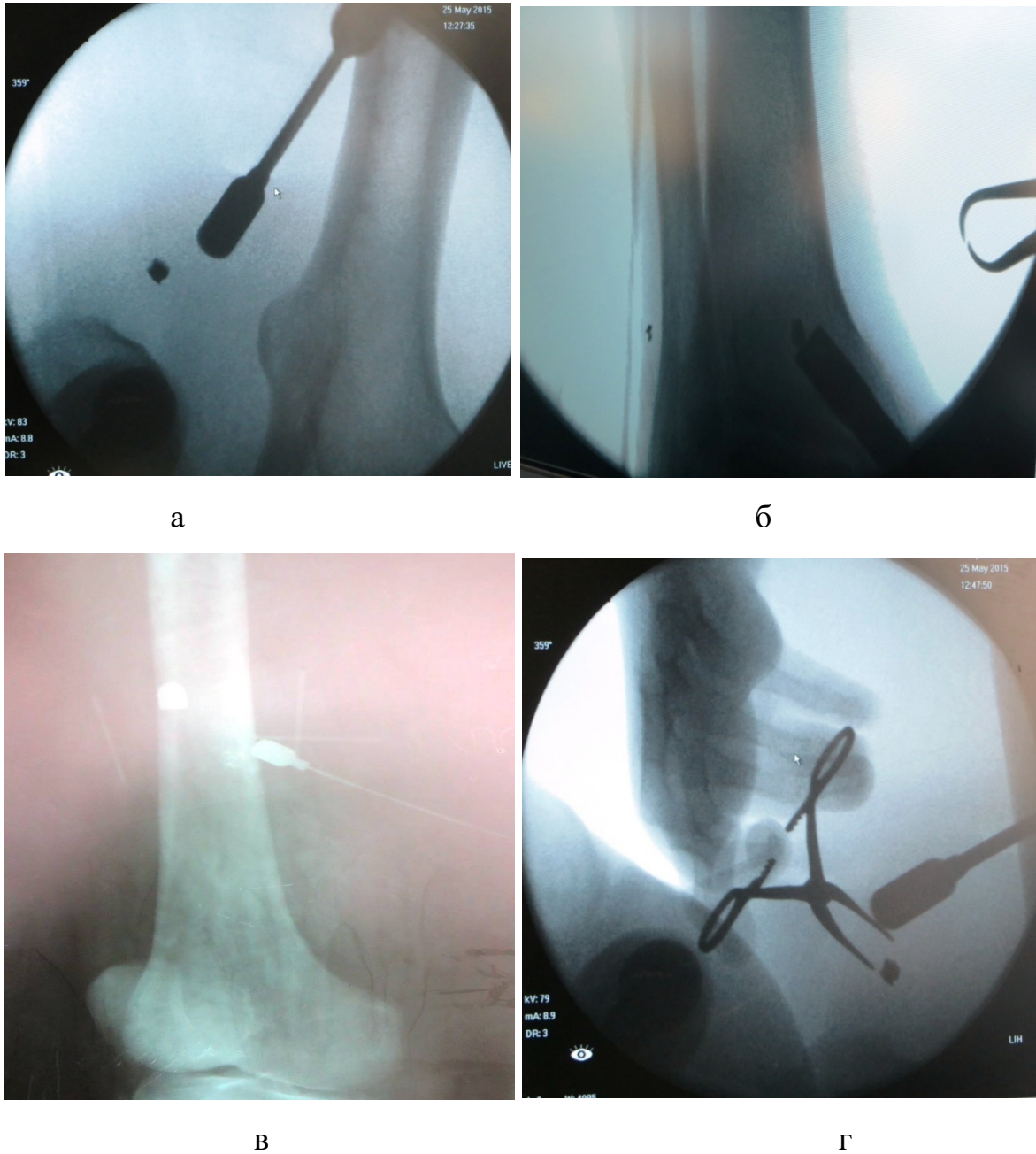


Рис. 12 Варіанти комбінованого використання установки флюороскопічної/радіографічної мобільної та інструменту магнітного старого разка (а), загальнохірургічного інструменту (б), з методом міток (в) і затискача кровоспинного довгого вигнутого типу Більрот (г)

Використання інструменту магнітного для видалення інкапсульованих сторонніх тіл і інструменту магнітного для вилучення плоских феромагнітних металевих сторонніх тіл під контролем установки флюороскопічної/радіографічної мобільної показано на малюнку 13.



а

б

Малюнок 13. Пошук сторонніх тіл під контролем установки флюороскопічної / радіографічної мобільної під час ПоХО вогнепальних ран після вибухової травми правого стегна у хворого П., 24 років, 3 доба після поранення: а – використання інструменту магнітного для видалення інкапсульованих сторонніх тіл; б – використання інструменту магнітного для вилучення плоских феромагнітних металевих сторонніх тіл

Таким чином, використання комбінації методів дозволяє підвищити ймовірність видалення сторонніх тіл кінцівок.

В результаті використання запропонованих сучасних діагностичних технологій достовірно збільшилася повнота видалення сторонніх тіл кінцівок з $6,2 \pm 0,1$ до $1,4 \pm 0,1$ ($p < 0,005$); тривалість їх видалення зменшилася з $30,4 \pm 1,8$ до $11,2 \pm 1,3$ хвилин ($p < 0,005$); кількість оперативних утручань знизилася з $2,8 \pm 0,2$ до $1,7 \pm 0,1$ ($p < 0,005$); виразність больового синдрому зменшилася з $7,3 \pm 0,2$ до $5,2 \pm 0,4$ балів ($p < 0,005$); термін стаціонарного лікування знизилася з $18,6 \pm 1,1$ до $16,5 \pm 1,3$ днів.

1.9 Вплив рівня вітаміну D у сироватці крові дітей із псоріазом на загострення дерматозу

На відміну від «класичних» ефектів вітаміну D, що пов'язані з його впливом на кальцієво-фосфорний обмін і мінеральну щільність кісткової тканини, - «некласичні» біологічні ефекти мають значно більший ефект. Проспективні когортні рандомізовані дослідження показали вплив рівня вітаміну D на 172 основних фізіологічних показники здоров'я людини, що пов'язані з ризиком розвитку різних вік-асоційованих захворювань. [118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126].

До «некласичних» ефектів D-гормону відносять гальмування клітинної проліферації і ангиогенезу, стимуляцію продукції інсуліну і кателіцидінов (протимікробних пептидів), інгібування продукції реніну, протизапальний, антибактеріальний, протираковий, антигіпертензивний і ряд інших ефектів [127]. Роль вітаміну D як основного регулятора фізіології шкіри дуже складна. Біологічно активна форма вітаміну D та його рецептори регулюють диференціювання та проліферацію кератиноцитів, баланс шкірної імунної системи та процес апоптозу. Дослідження *in vitro* та *in vivo* продемонстрували дозозалежний вплив вітаміну D на проліферацію та диференціювання кератиноцитів: низька концентрація вітаміну D сприяє проліферації кератиноцитів *in vitro*, тоді як при більш високих фармакологічних дозах стає очевидним його інгібіторний ефект [128]. Встановлено, що 1,25(OH)D регулює не тільки проліферацію клітин у базальній товщі епідермісу, а і збільшує синтез кератину (K1 та K10), інволюкрину, трансглютамінази, лорикрину та філагтрину в товщі епідермісу [122, 128, 129, 130]. Крім того, вітамін D допомагає регулювати синтез глікозилцерамідів, необхідних для цілісності бар'єру та стійкості до проникнення рогового шару [127, 128].

Останнім часом повідомляється про роль вітаміну D у патогенезі різних шкірних захворювань, у тому числі псоріазу. Однак, ефективність прийому вітаміну D як допоміжного засобу в лікуванні хворих на псоріаз досі залишається суперечливою [128, 131, 132]. Недавні дослідження показали, що показники 1,25

(ОН) D значно нижчі у хворих на псоріаз ніж в контрольній групі [133, 134]. В іншому дослідженні – рівень вітаміну D був нижчим у жінок з псоріазом ніж у чоловіків з псоріазом, різниця не спостерігалася серед контрольних груп [135]. Також низький рівень вітаміну D зворотно корелює з маркерами запальних реакцій (С-реактивний білок, СРБ) та ожирінням [134]. Більше того, інші дослідження показали, що рівень вітаміну D у сироватці крові також був знижений у пацієнтів з псоріатичним артритом і пов'язаний з активністю захворювання [136, 137].

В рамках виконання науково-дослідної роботи кафедри дерматовенерології ми вивчили вплив рівня вітаміну D, а саме 25(ОН)D, у сироватці крові дітей із псоріазом на загострення та перебіг дерматозу. Нами було обстежено 111 дітей з псоріазом у віці від 4 до 17 років. Середній вік дітей $11,49 \pm 0,32$ років. Визначення рівня вітаміну D (25(ОН)D) у сироватці крові дітей хворих на псоріаз проводили у акредитованій лабораторії. Оптимальним вважався рівень вітаміну D у сироватці крові 30-60 нг/мл, недостатнім 20-30 нг/мл, рівень нижче за 20 нг/мл вважався дефіцитом. Діагноз «Псоріаз» виставляли на підставі клінічних даних та загальноприйнятих діагностичних критеріїв. Тяжкість перебігу визначали за індексами тяжкості патологічного процесу: поширеності й тяжкості псоріазу (Psoriasis Area and Severity Index – PASI), площі ураження поверхні шкіри (Body Surface Area – BSA) та глобальної оцінки псоріазу лікарем (Physician Global Assessment – PGA) [138]. Обрахунок показників здійснювався за допомогою пакету «Аналіз даних» Microsoft Excel.

У результаті дослідження було встановлено, що рівень вітаміну D у сироватці крові дітей із псоріазом коливався від 11,01 нг/мл до 51,23 нг/мл: оптимальний рівень вітаміну D у сироватці крові виявлений у 23 (20,72 %) дітей, недостатнім рівень вітаміну D у сироватці крові був у 49 (44,14 %) дітей та дефіцит вітаміну D – у 39 (35,14 %) дітей. Тобто у майже 80% дітей із псоріазом рівень вітаміну D у сироватці крові був нижчим за оптимальні значення та у середньому становив $24,30 \pm 0,81$ нг/мл

Для порівняння показників рівнів вітаміну D у сироватці крові дітей із псоріазом залежно від віку пацієнти були поділені за біологічною віковою періодизацією: 1 група «Перше дитинство», 4-7 років – 11 дітей (9,91 %), 2 група «Друге дитинство», дівчинки 8-11 років та хлопчики 8-12 років 47 дітей (42,34 %), 3 група «Підлітки», дівчинки 12-15 років та хлопчики 13-16 років - 38 дітей (34,23 %), 4 група – «Парубки та дівчини» - хлопці 17 років і дівчини 16-17 років, загалом 15 осіб (13,51 %). Дослідження показників рівня вітаміну D у сироватці крові показало, що найбільші рівні вітаміну D у сироватці крові спостерігалися в дітей 4-ої (31,34 ± 3,22 нг/мл) та 1-ої групи (29,97 ± 1,70 нг/мл), які достовірно перевищували показники рівнів вітаміну D у сироватці крові дітей 2-ої та 3-ої груп (23,79 ± 1,11 нг/мл та 21,58 ± 0,89 нг/мл відповідно, при $p \leq 0,05$). Можливо вищі рівні вітаміну D у сироватці крові дітей 4-7 років пов'язані з ретельним ставленням батьків до здоров'я дитини: збалансоване харчування (молоко, яйця, яловича печінка), вітамінні добавки тощо.

Ми дослідили рівні вітаміну D у сироватці крові дітей із псоріазом залежно від місяця проведення обстеження, які або співпадали з місяцем загострення захворювання, або при тривалому затяжному перебігу, у цей місяць загострення досягало свого максимуму. Ми встановили (табл.1), що найнижчими рівні вітаміну D у сироватці крові дітей із псоріазом були у вересні та березні (17,32 ± 0,36 нг/мл та 17,60 ± 1,99 нг/мл відповідно), та мали достовірну різницю з показниками інших місяців (листопад 25,89 ± 2,56 нг/мл, грудень 22,11 ± 1,23 нг/мл, січень 21,95 ± 1,03 нг/мл та лютий 27,50 ± 0,94 нг/мл). Високі показники рівнів вітаміну D у сироватці крові дітей із псоріазом у листопаді, січні, лютому можна пояснити отриманням сонячного опромінення під час дитячих канікул, восени та взимку. Але ми бачимо стрімке зниження рівня вітаміну D у сироватці крові дітей вже через 1-1,5 місяця. З анамнезу було встановлено, що діти з псоріазом, які мали низький рівень вітаміну D у сироватці крові у вересні, уникали сонячного опромінення влітку, а ті діти, що мали низький рівень вітаміну D у сироватці крові у березні не відвідували теплі країни (Туреччину, Єгипет) під час дитячих канікул взимку.

Таблиця 1

Рівень вітаміну D у сироватці крові дітей із псоріазом залежно від місяця дослідження

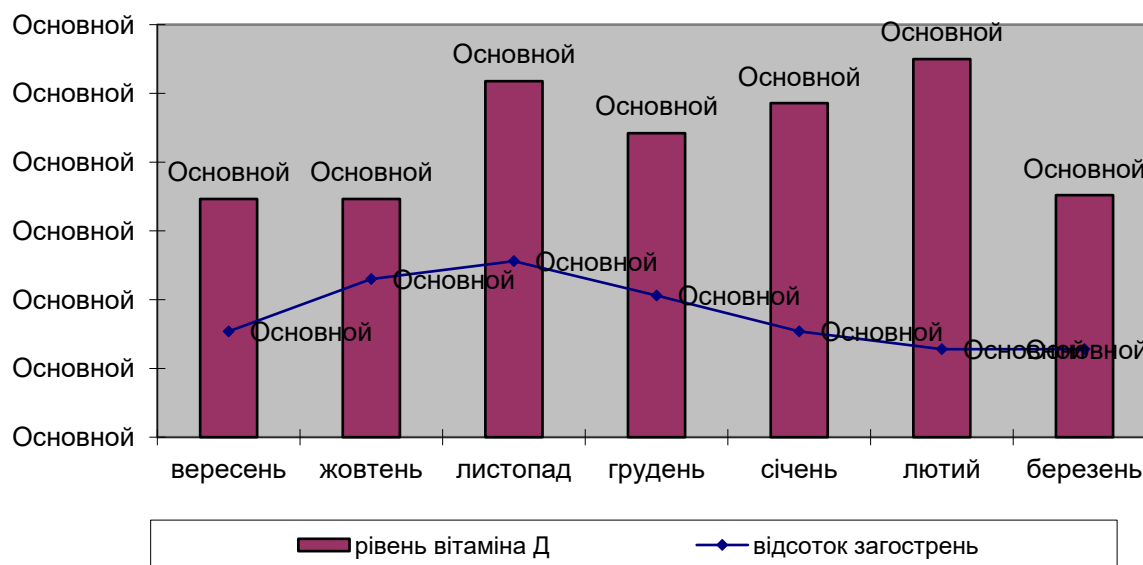
№ групи	Місяць року	Рівень вітаміну D (нг/мл)
1	Вересень (n = 8)	17,32 ± 0,36*
2	Листопад (n = 15)	25,89 ± 2,56
3	Грудень (n = 10)	22,11 ± 1,23***
4	Січень (n = 22)	24,29 ± 1,35
5	Лютий (n = 14)	27,50 ± 0,94
6	Березень (n = 7)	17,60 ± 1,99**

* - $p \leq 0,05$, достовірна різниця у порівнянні з групою 2, 3, 4, 5

** - $p \leq 0,05$, достовірна різниця у порівнянні з групою 2, 4, 5

*** - $p \leq 0,05$, достовірна різниця у порівнянні з групою 5

Ми провели співставлення помісячних рівнів вітаміну D у сироватці крові дітей із псоріазом та помісячних відсотків кількості загострень, які визначили раніше [138], починаючи з вересня по березень (мал.1).



Малюнок 1. Помісячний рівень вітаміну D у сироватці крові та відсоток загострень

Встановлений середній зворотній кореляційний зв'язок між показниками помісячних рівнів вітаміну D у сироватці крові дітей з псоріазом та помісячною кількістю загострень, коефіцієнт кореляції -0,53.

Для вивчення залежності індексів тяжкості псоріазу в дітей від рівнів вітаміну D визначили індекси тяжкості. За індексом PASI, що в середньому становив $12,21 \pm 1,40$, можна визначити перебіг псоріазу в дітей як середньо-важкий. Індекс PGA у середньому дорівнював $2,84 \pm 0,88$, що також визначило псоріаз у дітей як середньо-важкий. За індексом BSA перебіг псоріазу в дітей був оцінений як важкий: $25,92 \pm 2,02$. Загалом перебіг псоріазу в дітей можна охарактеризувати як дерматоз із поширеною площею ураження та помірною інтенсивністю шкірних проявів.

За показниками індексів тяжкості дітей розподілили на групи: за індексом PASI – до 10 – легкий перебіг – 64 дитини, з PASI більше 10 – середньо-важкий та важкий перебіг – 47 дітей. За індексом BSA: від 3 до 10 – середньо-важкий перебіг – 32 дитини, більше 10 – важкий перебіг – 79 дітей. За індексом PGA: 1-2 – легкий перебіг – 47 дітей, 3 середньо-важкий перебіг – 44 дитини, 4 – важкий перебіг – 20 дітей.

При порівнянні рівнів вітаміну D залежно від індексів тяжкості перебігу псоріазу не було встановлено вірогідних відмінностей між показниками (табл. 2). Кореляційний аналіз в цілому і окремо по групах за індексами тяжкості перебігу не виявив жодного кореляційного зв'язку.

Таблиця 2

Рівні вітаміну D у сироватці крові дітей із псоріазом залежно від індексів тяжкості перебігу псоріазу

Індекси тяжкості псоріазу	Групи за індексами тяжкості	Рівень вітаміну D (нг/мл)
PASI	< 10 (n = 64)	$24,42 \pm 1,05$
	> 10 (n = 47)	$23,46 \pm 2,24$
BSA	3 – 10 (n = 32)	$23,17 \pm 1,33$
	> 10 (n = 79)	$24,59 \pm 1,23$
PGA	1-2 (n = 47)	$26,55 \pm 1,27$
	3 (n = 44)	$20,95 \pm 1,05$
	4 (n = 20)	$25,82 \pm 3,55$

Таким чином, у ході дослідження було встановлено, що майже у 80 % (88) дітей із псоріазом спостерігається зниження рівня вітаміну D, причому в 35,14 % випадків рівень вітаміну D у сироватці крові знаходиться в межах дефіциту. Залежно від біологічної вікової періодизації найвищі рівні вітаміну D у сироватці крові дітей із псоріазом виявлені у дітей групи «Перше дитинство» та групи «Парубки та дівчини» $29,97 \pm 1,70$ нг/мл та $31,34 \pm 3,22$ нг/мл відповідно. При порівнянні показників рівнів вітаміну D у сироватці крові дітей із псоріазом залежно від індексів тяжкості перебігу патологічного процесу не встановили залежності площі ураження поверхні шкіри та інтенсивності шкірних проявів патологічного процесу від рівня вітаміну D у сироватці крові. А при аналізі рівнів вітаміну D у сироватці крові дітей із псоріазом залежно від місяця проведення дослідження встановили зворотній середній кореляційний зв'язок між місячними рівнями вітаміну D у сироватці крові дітей із псоріазом та помісячною кількістю випадків загострення захворювання ($r = -0,53$). Це дає можливість зробити висновок, що зниження рівня вітаміну D у сироватці крові дітей із псоріазом призводить до зростання кількості загострень захворювання.

1.10 Сучасний погляд на проблему лабораторної діагностики залізодефіцитної анемії

Дефіцит заліза в організмі людини є дуже поширеним патологічним станом, на який страждає 1/5 частина людства (ВООЗ, 2020) [139]. Проявом залізодефіцитного стану може бути розвиток залізодефіцитної анемії (ЗДА) [140]. У структурі усіх анемії питома вага залізодефіцитної становить до 80%. Клінічні прояви ЗДА настільки різноманітні, що, не зважаючи на тривалу історію вивчення, на сьогодні залишається актуальною проблема її діагностики [141,142]. Для проведення будь-якого діагностичного пошуку лікар повинен чітко уявляти причини, патогенетичні механізми розвитку і клінічні прояви (як класичні, так і не типові) того або іншого захворювання. Усе це у повній мірі може бути екстрапольоване на дефіцит заліза (ДЗ).

Коротко нагадаємо основні моменти метаболізму заліза у організмі. У дорослої людини міститься 4–6 г заліза (50 мг/кг маси у чоловіків і 35 мг/кг у жінок). У доношених новонароджених вміст заліза становить 70–75 мг/кг маси тіла [140, 143]. Надходження екзогенного заліза в організм здійснюється за допомогою його засвоєння з харчових продуктів. Фізіологічна потреба у залізі складається з компенсації його втрат з калом, сечею, потом, а також витрат на синтез гемоглобіну, забезпечення діяльності ензимів, утворення запасів у вигляді депо. Усе залізо, що міститься в організмі, умовно можна розділити на функціональне (залізо, що входить до складу еритрокаріоцитів кісткового мозку і циркулюючих еритроцитів, ферментів і міоглобіну), транспортне (зв'язане з трансферином (ТФ)), депоноване (зв'язане з феритином (ФН) і гемосидерином) і залізо, що утворює лабільний пул [141,142]. Добова потреба дорослої людини у залізі становить 1,0–1,5 мг [140]. Слід зауважити, що з їжею всмоктується близько 10% заліза [141,142]. Якщо запаси заліза в організмі людини достатні, таке залізо втрачається зі злущеним епітелієм слизової оболонки кишечника, а коли наявний ДЗ, то більша його частина, не затримуючись у слизовій, надходить у кровообіг, де з'єднується з білком-переносником ТФ. У слизовій оболонці кишечника наявна транспортна система, що регулює всмоктування заліза в

залежності від потреби організму. Ця система наявна у дванадцятипалій кишці і верхньому відділі голодної кишки. При ДЗ всмоктування відбувається по всій довжині кишечника. У клітинах слизової оболонки кишечника наявні механізми пулів заліза швидкого і повільного обміну. Механізми проникнення зв'язаного заліза в клітини, його перенесення до апоферитину і вивільнення з клітини у транспортну систему крові остаточно не з'ясовані. При ДЗ збільшується вміст ТФ і ТФ-рецепторів на поверхні ентероцитів, що супроводжується підвищенням абсорбції і транспортної здатності у клітинах слизової оболонки кишечника. Якщо досягнуто баланс заліза, то частина його зберігається у клітинах у формі внутрішньоклітинного феритину. Апоферитин є зберігаючим білком для заліза. Ця ланка у ланцюгу метаболізму заліза є пулом заліза повільного обміну в ентероцитах. Якщо у ньому немає необхідності, то через декілька днів внутрішньоклітинний ФН елімінується під час фізіологічного злущення епітеліальних клітин. Після того як залізо надійшло з кишечника у циркулюючу кров, воно з'єднується з ТФ плазми крові.

ТФ – транспортний білок з молекулярною масою близько 88000 Д, належить до групи β-глобулінів. Синтез ТФ відбувається в основному у печінці та у невеликих кількостях у лімфоїдній тканині, молочній залозі, яєчках та яєчниках. Кожна молекула ТФ може зв'язати 2 атоми тривалентного заліза. В нормі ТФ насичений залізом не повністю, а приблизно на 30%. Насичення ТФ представляє собою співвідношення концентрації заліза сироватки до концентрації ТФ сироватки (коефіцієнт корекції 1,41) і визначається за формулою:

$$КНТЗ(\%) = \frac{ЗС(мкг/дл)}{Т(мг/дл) \times 1,41} \times 100,$$

де: КНТЗ – коефіцієнт насичення ТФ залізом; ЗС – вміст заліза у сироватці крові; Т – вміст ТФ у сироватці крові.

ТФ переносить залізо до еритроцитів кісткового мозку і у тканинні депо, здійснює його зворотній транспорт з макрофагів і тканинних депо у місця синтезу залізовмісних сполук [145, 146]. Комплекс залізо-ТФ зв'язується зі специфічними для ТФ рецепторами на клітинах органів-мішеней. Ділянка

молекули, що зв'язує метал, не є специфічною для заліза. ТФ може зв'язувати також кобальт, магній, мідь, цинк і хром, проте спорідненість до цих металів нижча, ніж до заліза. Роль ТФ полягає також у зв'язуванні заліза, що надійшло у надлишку, оскільки поза зв'язком з білком воно токсичне для організму. Багато клітин організму потребують ТФ для росту. В імунній системі присутність ТФ є обов'язковою умовою для мітогенної проліферації Т-лімфоцитів. ТФ відносять до білків гострої фази, що відображають імунологічну реактивність організму. Час напіврозпаду комплексу залізо-ТФ становить від 70 до 140 хв.

ТФ є основним транспортним білком β -глобулінової фракції і може бути представленим в плазмі крові чотирма типами, які суттєво відрізняються за здатністю зв'язуватися із рецепторами: апотрансферин – ТФ, який звільнився від заліза; власне ТФ – містить 2 атоми заліза; С-термінальний ТФ та N-термінальний ТФ, які можуть зв'язувати по 1 атому заліза. За звичай, ТФ лише на 1/3 насичений залізом, він здійснює перенос заліза від донорського сайту до сайтів, які мають метаболічну потребу в залізі. Іншою важливою властивістю ТФ є здатність до хелатування заліза, що захищає клітини від токсичної дії активних форм кисню (перекисних, супероксидних і гідроксильних радикалів), а при інфекційних процесах не дає мікроорганізмам можливості використовувати залізо для їх потреб. Синтез ТФ здійснюється в гепатоцитах відповідно до потреб організму в залізі: при його недостатності підвищується транскрипція трансферинової матричної РНК, і, навпаки, при його нормальній концентрації синтез ТФ зменшується. Переважну кількість заліза ТФ отримує від гемоглобіну в процесі його катаболізму у макрофагах. ТФ є постачальником заліза для всіх соматичних клітин, але залізо у ньому знаходиться у доволі стійкому сполученні і необхідний специфічний механізм його вивільнення.

ТФ доставляє залізо до органів і тканин за допомогою ТФ-рецепторів (ТфР). ТфР є інтегральним мембранним білком, який здійснює медіаторну передачу заліза із ТФ, який знаходиться в плазмі крові, всередину клітини. Процес відбувається шляхом зв'язування ТФ і ТфР з наступним включенням комплексу ТФ-ТфР до ендоплазматичної везикули шляхом рецептор-опосередкованого

ендоцитозу. Після експонування ендосом в кислому середовищі (рН менше 6,0), залізо вивільнюється із ТФ і проникає в здатний до хелації внутрішньоклітинний пул. Там воно може або інкорпоруватися до білків, які є депо заліза, або може бути використано для подальшого клітинного метаболізму. Експресія ТфР відбувається на всіх видах клітин, за винятком високо диференційованих, і залежить від внутрішньоклітинної концентрації заліза. Швидкість і інтенсивність експресії ТфР регулюється через рівень матричної РНК ТфР шляхом взаємодії залізо регулювального протеїну (IRP) і відповідальних за залізо елементів (IRE) за принципом зворотнього зв'язку. При низькому вмісті внутрішньоклітинного заліза відбувається зв'язування IRP із IRE, що спричинює підвищення експресії ТфР, завдячуючи чому залізо активно інтегрується до клітини. Навпаки, якщо заліза в клітині достатньо, зв'язування IRP із IRE не відбувається, що супроводжується зниженням експресії ТфР. Тим самим призупиняється процес зв'язування ТФ із ТфР, внаслідок чого залізо не потрапляє всередину клітини. Цей процес контролюється білком гепсидином.

Окрім концентрації заліза в клітині, рівень експресії ТфР залежить від інтенсивності проліферації клітин. Найбільшу кількість ТфР виявляють в клітинах, що активно ростуть і швидко діляться, тобто мають підвищену потребу в залізі. Це стосується як нормальних так і злоякісних клітин. Подібно іншим мембранним білкам, ТфР виявляють в сироватці крові як усічений фрагмент трансмембранного розчинного рецептора (рТфР). Визначення рТфР входить до числа показників, що рекомендовані для верифікації дефіциту заліза Групою з боротьби з анемією ЮНІСЕФ/ВООЗ (2004). Його підвищення понад 7 мг/л є критерієм, поряд з іншими, що свідчить про дефіцит заліза і є інформативним навіть на ранніх стадіях. Нормальними значеннями рТфР рекомендують вважати вважати $2,4 \pm 0,67$ мг/л.

Депонування заліза здійснюється білками ФН і гемосидерином [140, 141]. ФН виявляється майже у всіх тканинах, особливо висока тканинна концентрація і синтетична активність у печінці, селезінці і кістковому мозку. ФН має молекулярну масу 440000 Д. Білок у вільному від заліза вигляді називається

апоферитином. ФН складається з білкової оболонки, яка оточує ядро тривалентного заліза у вигляді комплексів оксиду і фосфату заліза. Кожна молекула апоферитину може абсорбувати до 5000 атомів заліза, проте більшість молекул ФН містять від 1000 до 3000 атомів заліза. Функція ФН зводиться в основному до створення запасу заліза і швидкої мобілізації останнього в залежності від потреби. У здорових людей концентрація ФН у сироватці крові прямо корелює з кількістю депонованого заліза в організмі. Порівняльні дослідження показали, що при ДЗ, який не супроводжується соматичними захворюваннями, як і при первинному або вторинному перевантаженні залізом, показники ФН у сироватці крові дають достатньо повне уявлення про кількість заліза в організмі. Виходячи з цього в клінічній діагностиці показник рівня ФН рекомендують використовувати як параметр, що дозволяє оцінювати пул депонованого заліза [139].

Гемосидерин – білок похідний від ФН з більш високою концентрацією заліза. В організмі він присутній в основному при надлишковому відкладенні заліза. Імунологічними дослідженнями підтверджено, що гемосидерин ідентичний ФН, але має більш високий вміст заліза. Він виявляється у макрофагах кісткового мозку, селезінки, клітинах Купфера печінки. Гемосидерин містить тривалентне залізо у формі гідроксилу (29–35% по масі). Гемосидерин легко розрізняється мікроскопічно, а також ідентифікується за допомогою гістохімічної реакції з жовтою кров'яною сіллю і соляною кислотою.

За допомогою лабораторних методів дослідження можливо кількісно оцінити: вміст заліза у сироватці (визначення заліза сироватки); здатність сироватки транспортувати залізо (визначення ТФ у сироватці і відсоток насичення ТФ залізом, визначення загальної залізо зв'язуючої здатності сироватки (ЗЗЗС); депонування і мобілізацію заліза з депо (визначення ФН сироватки); стан еритропоезу (підрахунок еритроцитів у периферичній крові; визначення концентрації гемоглобіну; вміст гемоглобіну в одному еритроциті (МНС), середнього об'єму еритроцитів (MCV); дослідження пунктату кісткового мозку, цитохімічне визначення заліза в еритроблестах і еритроцитах) [148-150].

При дослідженні заліза сироватки крові слід враховувати, що рівень його залежить від впливу індивідуальних циркадних ритмів. Найбільш високий рівень заліза відмічають вранці, до ночі він поступово знижується. Зниження або збільшення концентрації заліза у сироватці крові здорової людини протягом доби може сягати 30%, залишаючись у межах нормальних значень. Тому при контролі рівня заліза проби крові необхідно брати в один і той же час доби. Кров потрібно брати до вживання препаратів заліза або через 4–5 днів після їх відміни. При проведенні дослідження необхідно виключити потрапляння заліза ззовні у реакційну суміш. У якості проби для дослідження беруть сироватку крові або гепаринізовану плазму. Концентрація заліза у пробі знижується при використанні у якості антикоагулянту цитрату або оксалату натрію, а ЕДТА-плазма взагалі не придатна для дослідження. Проба для дослідження параметрів заліза не повинна мати слідів гемолізу. При зберіганні плазми в холодильнику при температурі 4°C концентрація заліза у пробі практично не змінюється протягом декількох тижнів.

Кількісне визначення ТФ у сироватці крові можна проводити методами радіальної імунодифузії, лазерної нефелометрії з визначенням розсіювання при малих кутах відхилення; нефелометрії з використанням фотометрів. Приблизну концентрацію ТФ можливо визначити за допомогою ЗЗЗС [145].

У клінічній лабораторній діагностиці простіше визначити ЗЗЗС, тому даний тест часто підміняє визначення ТФ. Співвідношення між ТФ і ЗЗЗС представлено в табл. 1.

Таблиця 1

Співвідношення між ТФ і ЗЗЗС

Співвідношення	Нормальні значення
$T(\text{мкмоль/л}) \times 2 = \text{ЗЗЗС}(\text{мкмоль/л})$	Трансферин 23–45 мкмоль/л ЗЗЗС 46–90 мкмоль/л
$\frac{T(\text{мг/л}) \times (2 \times 56000)}{88000} = \text{ЗЗЗС}(\text{мкг/л})$	Трансферин 200–400 мг/дл ЗЗЗС 260–500 мкг/л

$T(\text{мг/л}) \times 1,25 = 333C(\text{мкг/л})$	Трансферин 200–400 мг/дл 333С 260–500 мкг/л
---	--

Примітка. Дані співвідношення виведені на підставі наступних даних: 1 молекула ТФ зв'язує два атоми заліза; атомна маса заліза 56 Д; молекулярна маса ТФ 88000 Д.

Наявні і аргументовані докази проти використання у практиці методу визначення 333С для дослідження ТФ, оскільки він зв'язується з преальбуміном, альбуміном, $\alpha 1$ - , $\alpha 2$ - і γ -глобулінами сироватки крові. Тому зв'язуюча здатність, що вимірюється на 15–20% більша, ніж справжня зв'язуюча здатність ТФ. Визначення 333С вимагає значно більше крові, ніж при імунологічному визначенні ТФ. Це може мати істотне значення у педіатричній практиці, важких хворих на гемодіалізі.

Рівень ФН сироватки на сьогодні вважають загальноновизнаним маркером забезпеченості залізом: він прямо пропорційний накопиченню заліза в макрофагах і гепатоцитах, за умови відсутності інфекції і запальних процесів [139,141,145,148]. Зменшення вмісту ФН менше 12 мкг/л має високу специфічність для залізодефіцитних станів. Однак чутливість методу різко знижується при значеннях ФН понад 300 мкг/л, оскільки даний білок є гострофазовим і може відображати ступінь активності системи мононуклеарних фагоцитів. ФН є водорозчинним білком, який служить основним депо заліза. Будь яка кількість заліза, що не підлягає негайній утилізації, може депонуватися в молекулах ФН або його агрегованій формі – гемосидерині, у вигляді фосфат гідроокису заліза. ФН має непересічне значення для підтримання заліза у розчинній нетоксичній і біологічно доцільній формі, виконуючи відповідальну роль буфера по відношенню до змін потреб тканин у залізі. При запаленні (цитолізі клітин печінки, неоплазіях, нирковій недостатності тощо) високі значення ФН можуть маскувати явний дефіцит заліза, тому при підозрі на дефіцит заліза рекомендують повторне дослідження показника ФН після вщухання запального процесу.

При визначенні ФН у сироватці крові радіоімунологічним або імуноферментним методами в однієї людини можуть бути одержані результати, що відрізняються. Це пояснюється фізико-хімічними і імунологічними відмінностями ізоферитинів і типу антигенів чи антитіл, що використовують як реагенти. Визначення нормальних значень для ФН було завжди проблемою, оскільки параметри напряду залежать від статі і віку. Тому, вважають, що визначення заліза, ТФ і ФН слід проводити в одній порції сироватки.

Основними причинами дефіциту заліза є недостатній вміст його у їжі і втрати з кровотечами [151,152]. Виділяють три стадії формування дефіциту заліза: 1) прелатентну, яка характеризується нормальними показниками вмісту гемоглобіну, кількості еритроцитів, гематокриту, концентрації заліза у сироватці і депо, підвищеною резорбцією у тонкому кишечнику, наявністю сидеробластів у кістковому мозку; 2) латентну, яка характеризується нормальними показниками периферичної червоної крові, зменшенням вмісту заліза у сироватці, збільшенням кількості зв'язаного заліза, підвищеною його абсорбцією у кишечнику, зникненням з кісткового мозку сидеробластів; 3) стадію гіпохромної анемії, яка характеризується зниженням показників периферичної червоної крові, зменшенням вмісту заліза у сироватці, збільшенням вмісту зв'язаного заліза і його резорбції в тонкому кишечнику, відсутністю у кістковому мозку сидеробластів [141, 144].

Патогенетичним фактором дефіциту заліза є його від'ємний баланс, обумовлений невідповідністю між споживанням з їжею, резорбцією, засвоєнням або підвищеними втратами з кровотечами. Дефіцит заліза може виникати вторинно, при порушеннях метаболізму мікроелементів – міді, цинку, марганцю, молібдену, ванадію та ін. Латентний дефіцит заліза характеризується зменшенням його тканинних запасів і транспортного фонду, але без зниження рівня гемоглобіну. ЗДА характеризується окрім перерахованого, ще і зменшенням вмісту гемоглобіну [140, 141]. Діагноз анемії встановлюють на підставі зниження рівня гемоглобіну, нижня межа норми якого залежить від віку (табл.2).

Таблиця 2

Межі нормальних значень рівня гемоглобіну залежно від віку

Вік, стать	Нормальні значення Нб, г/л	Нижня межа нормальних значень Нб, г/л
Від 3 міс до 5-6 років	110-133	110
Діти 5-12 років, Дівчата-підлітки	120-135	120
дорослі жінки репродуктивного віку	120-164	120
Хлопці-підлітки	130-148	120
Дорослі чоловіки репродуктивного віку	130-172	130

У різні періоди життя показники значень рівня гемоглобіну значно відрізняються і залежать від статі. Так, у новонароджених дітей відмічаються дуже високі значення показників еритроцитів і гемоглобіну, у віці від 1 до 3-5 міс рівень гемоглобіну знижується і до 12 місяців встановлюється в межах 110-130 г/л. Вміст гемоглобіну залишається практично стабільним до 5-6 років, коли вже встановлюється оптимальний рівень добової продукції і гемолізу еритроцитів. У віці 12-14 років означені показники вже не мають принципових відмінностей від дорослих. У віці 12-13 років, з подальшою активізацією фізіологічних процесів статевого дозрівання з'являються і перші статеві відмінності концентрації гемоглобіну – у дівчаток вони коливаються в межах 120-135 г/л, а у хлопчиків 130-148 г/л.

На відміну від більшості інших анемії, ЗДА, як правило, не супроводжується значним зменшенням кількості еритроцитів у одиниці об'єму крові [144, 150]. Нижньою межею норми гемоглобіну для жінок слід вважати 120 г/л, а для чоловіків – 130 г/л. Проте, слід звернути увагу на той факт, що норми

рівня гемоглобіну розроблені відповідно його визначення у венозній крові. В нашій країні у повсякденній практиці рівень гемоглобіну визначають у капілярній крові, де він на 10–20% вищий, ніж у венозній.

Терміни розвитку залізодефіцитного стану або наявність ознак ЗДА визначаються величиною запасів заліза [140, 142]. Клінічні прояви ЗДА обумовлені наявністю як анемічного, так і сидеропенічного синдромів. Анемічний синдром проявляється неспецифічними симптомами: загальною слабкістю, підвищеною втомлюваністю, сонливістю, зниженням працездатності, головним болем, запамороченням, тимчасовими втратами свідомості, серцебиттям, задишкою під час руху і фізичних навантажень, блідістю шкіри і т.д. Сидеропенічний синдром обумовлений дефіцитом заліза у тканинах і його проявом може бути зміна як шкірних покривів (їх сухість) так і придатків шкіри – ламкість та посмугованість нігтів, випадіння волосся, неможливість відростити довге волосся внаслідок його ламкості, ангулярний стоматит, відчуття поколювання і пекучості язика, спотворення смаку (*risa chlorotica*) у вигляді пристрасті до неїстівних речовин (крейди, попелу, глини, землі, льоду, зубної пасти тощо) і нюху – пристрасті до запаху гуми, бензину, паленого, фарби, ацетону тощо. У ротовій порожнині, як і по ходу усього травного тракту, виявляють атрофічні зміни, формується глосит. Морфофункціональні зміни травного тракту обумовлюють зниження апетиту і анорексію, сидеропенічну дисфагію, відрижку і блювання після вживання їжі. Спостерігають зменшення кислотоутворюючої функції шлунку, активності амілази, ліпази, трипсину. Наслідком вказаних змін у травному тракті є формування синдрому мальабсорбції. Проявом сидеропенічного синдрому може бути енурез та дизуричні явища. М'язову слабкість, що спостерігається у переважної більшості хворих на ЗДА, пояснюють дефіцитом залізовмісних ензимів. Дистрофічні зміни склер очей проявляються специфічними змінами у вигляді симптому "блакитних склер".

Для лабораторної діагностики ЗДА використовують численні методи (табл. 3).

Основні методи лабораторної діагностики ЗДА

1.	Загальний розгорнутий аналіз крові з вивченням морфології та індексів еритроцитів
1.0	Гемоглобінометрія.
1.1	Еритроцитометрія.
1.2	Гематокритне число.
1.3	Індекси еритроцитів.
1.3.1	Колірний показник.
1.3.2	Середній вміст гемоглобіну в еритроциті (MCH).
1.3.3	Середня концентрація гемоглобіну в еритроциті (MCHC).
1.3.4	Середній об'єм еритроцитів (MCV).
1.3.5	Середній діаметр еритроцитів.
1.3.6	Показник анізоцитозу еритроцитів (RDW).
1.4	Ретикулоцити і ретикулоцитарна формула.
1.5	Оцінка ефективності еритропоезу.
2.	Вивчення показників метаболізму заліза.
2.1	Залізо сироватки крові.
2.2	Загальна залізов'язуюча здатність сироватки крові.
2.3	Латентна залізов'язуюча здатність сироватки крові.
2.4	Коефіцієнт насичення залізом трансферину.
2.5	Рівень трансферину у сироватці.
2.6	Рівень розчинних трансферинових рецепторів
2.7	Рівень феритину у сироватці.
2.8	Рівень гепсидину
2.9	Десфераловий тест.
2.10	Дослідження харкотиння і промивних вод бронхів на гемосидерин.
2.11	Радіологічні методи вивчення всмоктування і кінетики заліза.
2.12	Аналіз сечі на гемосидерин і гемоглобін.

2.13	Методи спектрального аналізу вмісту заліза та інших елементів у біологічних рідинах.
2.13.1	Рентген-флюоресцентний аналіз.
2.13.2	Атомно-абсорбційна спектроскопія.
2.13.3	Нейтронно-активаційний аналіз.
3.	Стернальна пункція з дослідженням мієлограми і забарвленням кісткового мозку на залізо.
3.1	Метод Peris з берлінською блакиттю.
3.2	Метод з турбуленовим синім.
3.3	Реакції з утворенням сульфідів заліза.
3.4	Забарвлення у поєднанні з ШИК-реакцією.
4.	Визначення вмісту протопорфіринів у еритроцитах.

Перш за все це гемоглобінометрія, визначення кількості еритроцитів та їх морфологічна характеристика, еритроцитометрія, визначення гематокритного числа, колірного показника та індексів еритроцитів, підрахунок кількості ретикулоцитів. Слід відмітити, що лікарі практичної охорони здоров'я недооцінюють діагностичне значення вищезазначених параметрів. У поліклініках і стаціонарах все ще існує практика "короткого" дослідження крові без вивчення морфології еритроцитів і визначення кількості ретикулоцитів у хворих на анемії.

Доступним і у той же час інформативним показником, який є однією з головних ознак ЗДА, є колірний показник. Він відображає вміст гемоглобіну в еритроциті і становить собою розрахункову величину. Проте, слід підкреслити, що гіпохромія не є специфічною ознакою характерною тільки для ЗДА. Гіпохромними можуть бути анемії обумовлені дефіцитом міді, цинку, марганцю, порушенням обміну порфіринів, свинцевою інтоксикацією, інфекційними і

запальними процесами. Можна стверджувати, що зміни даного показника слід враховувати у комплексі з іншими лабораторними ознаками ЗДА.

Результати еритроцитометрії є істотним моментом для уточнення характеру анемії. Так для ЗДА властиве зміщення еритроцитометричної кривої Прайс-Джонса вліво, оскільки у периферичній крові багато мікроцитів. Мікроцитами називають еритроцити з діаметром 6,9 мкм і менше. У здорових людей еритроцити, в залежності від діаметру, розподіляються таким чином: нормоцити (діаметр 7,0–8,0 мкм) – 68%, мікроцити – 15,2%, макроцити (діаметр 8,0 мкм і більше) – 16,8%. Необхідно враховувати, що у період активації компенсаторно-приспосувальних механізмів адаптації організму до гіпоксії у хворих на ЗДА збільшується кількість макроцитів, як відображення механізмів, спрямованих на її усунення. Виснаження цих механізмів призводить до переважання мікроцитозу у поєднанні з гіпохромією. З'являються мішенеподібні еритроцити, анулоцити, а при глибокому дефіциті заліза – краплеподібні еритроцити (дакріоцити) і плантоцити. Анізоцитоз і пойкилоцитоз є лабораторними ознаками ЗДА [153].

Гематокритне число дає уявлення про співвідношення між об'ємами плазми і формених елементів. Цей показник використовують для оцінки ступеня анемії, а також для розрахунку величин, що відображають різні характеристики еритроцитів. Використання розрахунків з урахуванням відхилення на гематокритне число, робить більш точними визначення вмісту біохімічних параметрів у хворих на анемії та еритроцитозі [142, 144].

Показник МСН (Mean Corpuscular Hemoglobin) у хворих на ЗДА знижений, оскільки він відображає гіпохромію. Показник МСНС (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration) відображає ступінь насичення еритроцита гемоглобіном у відсотках. Для ЗДА властиве зменшення даного показника. Середній об'єм еритроцитів MCV (Mean Corpuscular Volume) також знижений при ЗДА. Обчислюють показник шляхом ділення гематокритного числа на загальну кількість еритроцитів в 1 мкл крові. Середній діаметр еритроцитів обчислюють шляхом множення кожного відсотка клітин з певним діаметром на його значення в мкм, зведеним до суми цих поділів і помноженим на 100. Для

ЗДА властиве зниження цього показника відносно норми ($7,55 \pm 0,099$ мкм). Показник анізоцитозу еритроцитів (RDW) розраховують як коефіцієнт варіації MCV: $RDW = SD/MCV \times 100\%$, де SD – стандартне середньоквадратичне відхилення об'єму еритроцитів від середнього значення. В нормі RDW дорівнює 11,5–14,5%, а при ЗДА збільшується.

Слід зауважити, що анізоцитоз характеризує коливання об'єму еритроцитів і виявляється прибором при автоматичному підрахунку більш точно, ніж при візуальній оцінці мазка крові. Оцінка ступеню анізоцитозу за допомогою мікроскопа може супроводжуватись цілим рядом помилок. При висушуванні еритроцитів у мазку крові їх діаметр зменшується на 10–12% у товстих мазках еритроцити менших розмірів, ніж у тонких. Позбавитися артефактів дозволяє лише автоматизований підрахунок із застосуванням кондуктометричного методу [141, 142].

Визначення кількості ретикулоцитів у крові є істотним моментом лабораторної діагностики анемії. Для ЗДА властивий нормальний вміст ретикулоцитів. Ретикулоцити – це молоді еритроцити, що утворюються внаслідок втрати нормобластами ядер. За Гейгельмеєром (1938) виділяють V ступенів зрілості ретикулоцитів. У здорової людини міститься від 2 до 10 ретикулоцитів на 1000 еритроцитів, причому в нормі зустрічаються тільки ретикулоцити III і IV ступеня зрілості у співвідношенні відповідно 1/3 і 2/3. посилена регенерація еритроїдного паростка кровотворення супроводжується збільшенням вмісту ретикулоцитів 0, I, II ступенів зрілості. Таке явище називають лівим зсувом ретикулоцитарного ряду. Збільшення кількості ретикулоцитів спостерігають при ЗДА на 7–10-й день при патогенетично обгрунтованому лікуванні (ретикулоцитарний криз). Показник кількості ретикулоцитів може бути використаний для оцінки ефективності еритропоезу. Величину ефективного еритропоезу за добу (K) визначають за формулою:

$$K = \frac{P_0 - P_4}{4} \times \frac{E \times 24}{1000},$$

де: P_0 – число ретикулоцитів у крові у %; P_4 – число ретикулоцитів після інкубації крові протягом 4 годин у пробірці при 37°C у %; E – кількість еритроцитів у 1 мкл крові.

Нормальне значення K, визначене за цією методикою становить 0,06–0,08×10¹²/л на добу. Це кількість еритроцитів, що утворюється і виходить в 1 л крові периферичного кровообігу.

Таким чином, еритроцити периферичної крові при ЗДА характеризуються гіпохромією, мікроцитозом, пойкилоцитозом (різна форма), анізоцитозом (різна величина), наявністю патологічних форм, як правило, нормальною кількістю ретикулоцитів.

Показники метаболізму заліза при ЗДА характеризуються зменшенням вмісту заліза в сироватці (в нормі у чоловіків і жінок відповідно 13–30 і 12–25 мкмоль/л), збільшенням загальної залізовв'язуючої здатності сироватки крові (в нормі 30–85 мкмоль/л). Різниця між показниками загальної залізовв'язуючої здатності сироватки крові і сироваткового заліза відображає латентну залізовв'язуючу здатність сироватки (в нормі менше 47 мкмоль/л). При ЗДА цей показник підвищений. Співвідношення показника заліза сироватки і загальної залізовв'язуючої здатності виражає насичення ТФ залізом (норма 16–50%). При ЗДА цей показник знижується. ЗДА характеризується зменшенням вмісту феритину у сироватці крові (норма 15–150 мкг/л). Оцінка запасів заліза в організмі, крім визначення показника феритину, может бути здійснена за десфераловим тестом. Суть останнього полягає у тому, що після внутрішньовенного уведення 500 мг десфералу у здорової людини з сечею виділяється від 0,8 до 1,2 мг заліза, тоді як у хворих на ЗДА цей показник знижений. Слід пам'ятати, що показанням для призначення даного тесту може бути лише неможливість довести іншими методами наявність дефіциту заліза в організмі хворого [142]. Визначення протопорфіринів в еритроцитах хворих на ЗДА показує їх збільшення (норма 18–89 мкмоль) [141]. Вважають, що для діагностики ЗДА морфологічне дослідження кісткового мозку малоінформативне [140, 142].

Критерії лабораторної діагностики ЗДА наведено в табл. 4.

Таблиця 4

Критерії лабораторної діагностики ЗДА

	Лабораторний показник	Норма	Зміни при ЗДА
1	Морфологічні зміни еритроцитів	нормоцити – 68% мікроцити – 15,2% макроцити – 16,8%	мікроцитоз поєднаний з анізоцитозом, пойкілоцитозом, наявні анулоцити і плантоцити
2	Колірний показник	0,86–1,05	гіпохромія, показник менше 0,86
3	Вміст гемоглобіну	жінки – не менше 120 г/л чоловіки – не менше 130 г/л	зменшений
4	MCH	27–31 пг	менше 27 пг
5	MCHC	33–37%	менше 33%
6	MCV	80–100 фл	знижений
7	RDW	11,5 – 14,5%	збільшений
8	Середній діаметр еритроцитів	7,55±0,099 мкм	зменшений
9	Кількість ретикулоцитів	2 – 10:1000	не змінена
10	Коефіцієнт ефективного еритропоезу	0,06 – 0,08·10 ¹² л/доба	не змінений або зменшений
11	Залізо сироватки	жінки – 12–25 мкмоль/л	знижене

		чоловіки – 13–30 мкмоль/л	
12	Загальна залізовв'язуюча здатність сироватки крові	30–85 мкмоль/л	підвищена
13	Латетна залізовв'язуюча здатність сироватки крові	менше 47 мкмоль/л	понад 47 мкмоль/л
14	Насичення трансферину залізом	16–15%	зменшене
15	Десфераловий тест	0,8–1,2 мг	зменшення
16	Вміст протопорфіринів в еритроцитах	18–89 мкмоль/л	збільшений
17	Забарвлення на залізо	у кістковому мозку присутні сидеробласти	зникнення сидеробластів у пунктаті
18	Рівень феритину	чоловіки 15–150 мкг/л жінки 12–150 мкг/л	зменшення понад 12 мкг/л
19	Рівень розчинних трансферинових рецепторів	0,3-6,9 мг/л	збільшення понад 7 мг/л
20	Рівень гепсидину	60-80 пг/мл	зменшення понад 60 пг/мл

Група по боротьбі з анемією ЮНІСЕФ/ВООЗ (2004) в якості верифікаційних критеріїв ЗДА рекомендувала використовувати 3 показники: падіння рівня гемоглобіну нижче вікових і статевих норм; зниження вмісту ФН менше 12 мкг/л; підвищення рівня рТфР понад 7 мг/л. Разом з тим, рекомендації ВООЗ (2020) останнього часу скеровують орієнтуватися переважно на показник рівня ФН у сироватці крові [139].

Висновки.

Враховуючи оснащеність вітчизняних лабораторій для верифікації діагнозу ЗДА у банальних клінічних ситуаціях достатньо виявити гіпохромну анемію, яка

супроводжується морфологічними змінами еритроцитів (колірний показник менше 0,85 і збільшення RDB понад 15%; зниження гемоглобіну в 1 еритроциті, зменшення об'єму еритроцитів, зниження показників MCH менше 25 пг, MCHC менше 30 г/л, MCV менше 75 фл), зменшення вмісту заліза сироватки понад 12 мкг/л, підвищення рівня ЗЗСК понад 70 ммоль/л і зниження концентрації ФН у сироватці крові менше 12 мкг/л.

Для уникнення помилок при інтерпретації результатів досліджень, слід пам'ятати наступне. Одержані результати досліджень можуть не відображати справжній вміст заліза у сироватці, якщо хворий перед дослідженням, навіть короткочасно, вживав препарати заліза. Для визначення заліза слід використовувати пластикові або скляні пробірки, промиті перед дослідженням соляною кислотою і двічі дистильованою водою, оскільки звичайне промивання не гарантує захисту від внесення незначних кількостей заліза. При центрифугуванні пробірки слід закривати пластмасовими корками, оскільки в до них може потрапити залізний пил з центрифуги. Кров для досліджень слід брати натще вранці, оскільки існують добові біоритми коливання концентрації заліза у сироватці. Показники заліза сироватки можуть змінюватися залежно від фаз менструального циклу. Врахування зазначених вище фактів дозволить уникнути неточностей у дослідженнях та помилок при діагностиці ЗДА.

SECTION 2. DENTISTRY

2.1 The clinic, diagnostics and treatment of craze enamel lines of teeth

Tooth enamel is the most mineralized and hard tissue of the human body. It consists of 95-96% granules of hydroxyapatite. Other components of enamel are organic compounds and water in free or bound fractions [153]. Tooth enamel is able to withstand the effects of significant mechanical loads. Studies have shown the hardness of the enamel from 3 to 5 GPa and the modulus of elasticity from 70 to 100 GPa. The occlusal surface showed the highest hardness and modulus of elasticity [154,155].

Despite the above, under the influence of occlusal forces and temperature fluctuations, the enamel has a surprisingly low resistance to cracking. Currently, craze enamel lines are a common acquired non-carious pathology, even in young people. Thus, according to a number of authors, enamel cracks are found in 68 - 90% of subjects and are more often localized on the vestibular surface of 1.3-2.3 teeth [156,157]. They can serve as pathways for microorganisms and proteolytic enzymes that destroy tooth tissue and provide access of acids to the minerals of the subsurface layer. Also due to the increase in the number and size of microcracks in the interprismatic spaces of the enamel, there is a combination of microdefects in the macrodefect - the lesion inhabited by microorganisms [154, 158].

Pathological craze enamel lines occur in most middle-aged and elderly patients. The reasons that lead to their formation include acute and chronic injuries, untimely or improper dental treatment, stressful situations leading to bruxism, solid foods, contrast drinks, occlusion abnormalities [159]. Temperature overheating of the surface layer of the tooth, the vibration of the tool in the process of tooth preparation can cause cracks on the enamel [160]. Violation of the enamel integrity is observed in patients after the teeth whitening procedure [161]. Craze enamel lines are often diagnosed in patients with increased abrasion and wedge-shaped defects [162].

In 1964, Cameron introduced a new terminology in the field of dentistry, known as "cracked tooth syndrome". This syndrome united all types of cracks

of crowns of endodontically untreated teeth (more often molars) of various depth extending subgingivally. The American Association of Endodontists continued to improve the classification of this pathology and identified five types of longitudinal cracks (fractures) of teeth: craze enamel lines, fractured cusp, cracked tooth, split tooth, vertical root fracture [163].

At clinical inspection all craze enamel lines of teeth can be divided into three types depending on complexity of their detection (SB Ivanova, 1984): Type 1 - superficial cracks of enamel. Very thin, noticeable after thorough drying of the tooth surface, when applying staining with 1% solution of methylene blue, additional lighting and the use of mono- or binocular magnifier; Type II - enamel cracks, which are detected by additional lighting without additional magnification; Type III - deep enamel cracks, which are determined by the naked eye in normal light [158]. In most cases, enamel microcracks have a longitudinal direction, less often they are transverse, very rarely (3%) detect oblique enamel cracks. Most often diagnosed cracks of 2-3 types on the vestibular and oral surfaces of incisors and premolars. A relatively small number of enamel cracks are found on the surface of wisdom teeth, which is associated with a shorter period of their functioning [162].

Tooth enamel cracks can be diagnosed by macroscopic observation, iodine staining, transillumination method, microscopic observation (magnifying glass with a magnification of 2.5-10, optical coherence tomography, optical microscope) [164]. To visualize unpainted enamel cracks by transillumination, it is recommended to use LEDs in a transparent housing, emitting in the range of 520-610 nm with a power of 1-3 mW. The greatest contrast of enamel cracks in direct light (0.29) is observed when using a light guide with a matte body that emits in the green range of the spectrum (509 nm) [165].

Tooth enamel does not contain cells in its structure and therefore is not able to regenerate after damage. But the liquid produced by the pulp contributes to the restoration (restitution) of the enamel in the areas of defect formation, which within certain limits completely restore the integrity and functional integrity of the tissue. In this regard, the surface cracks of the enamel may disappear or decrease

over time [153, 162]. Therefore, enamel cracks, the presence of which does not cause hypersensitivity, do not require special treatment. In order to prevent complications, the tactics of the dentist is to identify etiological factors and risk factors for cracks: bad habits (tendency to gnaw hard objects), orthodontic pathology, bruxism [159].

However, quite often enamel cracks are accompanied by increased sensitivity of the teeth. Existing methods of treatment of hyperesthesia can be divided into 4 groups: 1) the use of hygiene products for teeth with hypersensitivity; 2) the use of professional tools that reduce the sensitivity of the teeth and seal the dentinal tubules (adhesives, desensitizers, remineralizing therapy, means for deep fluoridation, surface sealants); 3) sealing of defects; 4) depulpation of teeth [156, 157, 166].

In order to prevent avalanche-like growth of enamel cracks, a method of dental treatment with this pathology was proposed: 1 step: professional oral hygiene. 2 step: at the location of the top of the crack at the peak of the load, the dentist prepares the cavity in the area of enamel or enamel-dentin border. 3 step: if necessary, an insulating gasket is applied. 4 step: applying a photocomposite seal. 5 step: grinding and polishing. 6 step: use of electrophoresis of fluoride preparations (5-6 sessions) [167].

In the presence of complaints of aesthetic defect, in cases of localization of deep cracks of enamel on the vestibular surfaces of the front teeth, composite or ceramic veneers are shown. In most cases, when detecting craze enamel lines, the prognosis is favorable.

Conclusions. The high prevalence and variety of clinical manifestations of tooth enamel cracks require a thorough diagnosis of this pathology from a dentist. The use of staining teeth with a solution of iodine or methylene blue, the method of transillumination, microscopic observation increases the chances of early detection of enamel cracks of different depths. The purpose of medical manipulations in this pathology is to eliminate hyperesthesia, cosmetic defect of the teeth, and prevention of avalanche-like growth of craze enamel lines. Understanding the etiopathogenesis,

clinic, principles of diagnosis and treatment of this pathology is promising to use to justify the primary prevention of tooth enamel cracks.

2.2 Long-term results of treatment of patients with exarcebative course of generalized periodontitis in patients with manifestations of psychoemotional stress

One of the factors that contributes to the emergence and development of generalized periodontitis in patients is a variety of disorders of the general condition of the patient. Against this background, the activation of periodontopathogenic microflora, which causes the development of inflammatory and dystrophic-inflammatory periodontal diseases occurs [167, 177, 179, 180, 186]. Among these systemic somatic factors of disease development an important place is occupied by stress factors, especially psycho-emotional stress [176, 184]. The presence of this powerful pathogenic factor should be taken into account in the comprehensive treatment of periodontal disease in patients with psycho-emotional stress.

In order to neutralize the manifestations of psycho-emotional stress, a set of drugs was proposed, which included zoxon, nicergoline and sibazone. Experimental biochemical and pathohistological studies show the periodontoprotective action of the proposed drug complex [169-172] and justify its use in clinical settings. Given the more pronounced manifestations of psycho-emotional stress in patients with exarcebative generalized periodontitis in the case of this complex for the treatment of patients with exarcebative generalized periodontitis 2 times increased doses of nicergoline (0.01 g 3 times a day) and sibazone (0, 01 g 3 times a day).

The aim of this study was to determine the long-term results of the clinical effectiveness of the modified proposed complex of adrenoblockers in the complex treatment of patients with generalized periodontitis of exarcebative course in the presence of psychoemotional stress.

This clinical study was conducted in a group of 70 patients with generalized periodontitis of I-II degree, exarcebative course and manifestations of psychological stress. The main subgroup consisted of 40 patients, in the control subgroup of the comparison there were 30 patients.

In the complex treatment of patients of the main subgroup used a modified enhanced complex of adrenoblockers to suppress the manifestations of psychological

stress. Patients in the control subgroup were treated similarly to patients in the main subgroup, but without the use of a modified complex of adrenoblockers.

The level of psychological stress was assessed using questionnaires (DASS-21; Spielberger-Khanin). [174]. All patients underwent thorough scaling and root planning of the subgingival surfaces of the tooth roots, so-called SRP therapy. Drug treatment of symptomatic gingivitis was performed according to its form - the exarcebative course of catarrhal gingivitis is the same in patients of both groups. The presence of inflammation in the gums was assessed using the Schiller-Pisarev test (1962) and the PMA index according to C. Parma (1961) [175, 182]. The state of oral hygiene was assessed using the OHI-S index (1964) [178] and the O'Leary index [180], the assessment of the level of gingival bleeding by the bleeding index PBI (HR Mühlemann, S. Son, 1971) [181]. In general, the condition of the periodontium was assessed using the periodontal index PI by A.L. Russel [185]. The diagnosis of periodontal disease was established according to the classification of NF Danilevsky [168]. The obtained results were processed by statistical methods using personal computers [173]. The effectiveness of the treatment was determined within 12 months after treatment.

The effectiveness of the treatment led to a significant improvement in the hygienic condition of patients in both subgroups. This was confirmed by the improvement of the hygienic index OHI-S in patients of the main group in 3.52 times from 1.83 ± 0.13 points to 0.52 ± 0.05 points.

In patients with I stage of generalized periodontitis of the main group, the hygiene index OHI-S decreased 3.38 times from 1.59 ± 0.09 points to 0.47 ± 0.05 points, in patients with stage II generalized periodontitis, the hygiene index decreased in 3.09 times from 1.89 ± 0.17 to 0.61 ± 0.07 points. After 12 months, the value of the hygienic index increased slightly to 0.64 ± 0.06 points.

In patients of the control subgroup, the hygiene index decreased 2.19 times from 1.73 ± 0.17 points to 0.79 ± 0.07 points, which also corresponded to a good level of oral hygiene. In patients with stage I generalized periodontitis, the hygienic index of the oral cavity OHI-S decreased 2.46 times from 1.65 ± 0.16 points to 0.67 ± 0.06

points, in patients with stage II generalized periodontitis this index was reduced 2.07 times from 1.84 ± 0.17 to 0.89 ± 0.07 points. In the long term, after 12 months, the value of the hygienic index increased slightly to 0.89 ± 0.08 points. These hygienic parameters in their value in patients of the main and control subgroups were statistically significantly ($p < 0,05$) differed from each other.

The improvement of the hygienic condition of the oral cavity was also evidenced by the indicators of the periodontal index O`Leary. The treatment led to a decrease in the values of this index in patients of both subgroups. In patients with stage I generalized periodontitis of the main group, the periodontal index O`Leary decreased 5.05 times from $55.13 \pm 5.1\%$ to $10.91 \pm 0.91\%$, in patients with stage II generalized periodontitis, the O`Leary index decreased 6.36 times from $81.4 \pm 5.7\%$ to $12.8 \pm 0.95\%$. In general, patients in the main subgroup showed a decrease in the value of the periodontal index O`Leary in 4.92 times from $60.33 \pm 5.4\%$ to $12.25 \pm 0.91\%$, after 12 months - $13.45 \pm 0.94\%$.

In the control group in the case of stage I generalized periodontitis, the value of the O`Leary periodontal index was reduced 4.29 times from $62.1 \pm 5.2\%$ to $14.5 \pm 0.93\%$, and in patients with stage II generalized periodontitis O`Leary periodontal index was reduced 4.27 times from $74.6 \pm 5.4\%$ to $17.5 \pm 1.4\%$. In patients of the control subgroup, the O`Leary index decreased 4.29 times from $68.34 \pm 6.2\%$ to $15.9 \pm 0.13\%$, after 12 months - to $17.33 \pm 0.97\%$. Data were statistically significant ($p < 0.05$) differed.

Patients had significantly reduced pathological mobility of the teeth. Only 7 (30.44%) of 23 patients with stage II disease had mobility of the lower front teeth of grade I. Inflammation in the gingiva according to the Schiller-Pisarev test was absent in 14 of 17 (82.35%) patients with stage I generalized periodontitis and in 14 of 23 (60.87%) patients with stage II generalized periodontitis. Inflammation in the gums according to the Schiller-Pisarev test was absent in 10 of 18 (55.56%) patients with I stage of generalized periodontitis and in 12 of 22 (54.55%) patients with II stage of generalized periodontitis. The value of this sample (iodine number Svrakov) in patients

of the main subgroup decreased 2.23 times from 2.79 ± 0.28 before treatment to 1.25 ± 0.09 after treatment and after 12 months was 1.39 ± 0.09 .

In patients of the control group, it decreased by 1.84 times and was 2.89 ± 0.27 before and 1.57 ± 0.09 ($p < 0.05$) after treatment; at the stage I decreased 1.81 times from 2.59 ± 0.26 to 1.43 ± 0.14 and at the stage II 1.83 times from 2.95 ± 0.29 to 1.61 ± 0.16 . In patients of the control subgroup, the value of the iodine test decreased 1.84 times from 2.89 ± 0.27 before treatment to 1.57 ± 0.09 after treatment and after 12 months was 1.69 ± 0.09 . Data were statistically significant ($p < 0.05$) differed.

The PMA index decreased after treatment 7.03 times from $73.15 \pm 2.7\%$ to $10.4 \pm 0.75\%$ after treatment and to $13.9 \pm 0.79\%$ 12 months after treatment. In the case of the stage I of generalized periodontitis of patients of the main group, the value of the PMA index was reduce 7.03 times from $73.15 \pm 2.8\%$ to $10.4 \pm 0.75\%$. In the presence of stage II of generalized periodontitis, the PMA index was reduced 5.72 times from $79.5 \pm 2.9\%$ to $13.9 \pm 1.1\%$. In the control group in the case of the stage I of generalized periodontitis, the value of the PMA index was reduced 5.68 times from $78.9 \pm 2.8\%$ to $13.9 \pm 0.7\%$, and in patients with the stage II of generalized periodontitis, the value of the PMA index was reduced 5.55 times from $82.2 \pm 2.7\%$ to $14.8 \pm 0.9\%$. In patients of the control subgroup, the value of the PMA index decreased after treatment 5.68 times from $78.9 \pm 2.8\%$ to $13.9 \pm 0.7\%$ after treatment, and to $15.9 \pm 0.79\%$ after 12 months. These indicators of the index in their value in patients of the main and control subgroups were statistically significantly ($p < 0,05$) differed from each other.

The complex treatment led to a decrease in the level of bleeding gums, as evidenced by the value of the PBI index. In the case of the stage I of generalized periodontitis of patients of the main group, the value of the PBI index decreased 3.98 times ($p < 0.05$) from 2.59 ± 0.19 points to 0.65 ± 0.06 points. In the presence of II degree of generalized periodontitis, the PBI index was reduce by 3.45 times: from 2.83 ± 0.19 points to 0.82 ± 0.07 points. In patients of the main subgroup, it decreased 3.66 times from 2.71 ± 0.19 points to 0.74 ± 0.07 points, and to $0.85 \pm 0.79\%$ 12 months after treatment. In the control group in the case of I degree of generalized periodontitis, the value of the PBI index was reduced 3.08 times from 2.59 ± 0.19 points to $0.84 \pm$

0.07 points ($p < 0.005$). In patients with stage II generalized periodontitis, the value of the PBI index was reduced by 3.11 times: from 2.87 ± 0.19 points to 0.92 ± 0.08 points. In patients of the control subgroup, the value of the PBI index decreased after treatment by 3.09 times from 2.75 ± 0.19 points to 0.89 ± 0.08 points after treatment, and to 0.96 ± 0.79 points after 12 months. These indicators of bleeding gums in their value in patients of the main and control subgroups were statistically significant ($p < 0.05$) differed.

There were some positive changes in the PI index after treatment: in the presence of the stage I of generalized periodontitis in patients of the main group, its value decreases 2.85 times from 1.77 ± 0.39 points to 0.62 ± 0.06 points. In the presence of the stage II of dystrophic-inflammatory process in patients of the main group, the value of the periodontal index decreased by 4.11 times from 3.49 ± 0.36 to 0.85 ± 0.08 points. In patients of the main group it decreases 3.85 times from 2.65 ± 0.5 points to 0.68 ± 0.05 points and after 12 months was $0.76 \pm 0, 06$ points. In patients of the control group with stage I, the value of the periodontal index decreased 2.10 times from 1.85 ± 0.43 points to 0.88 ± 0.02 points; with the stage II of generalized periodontitis, the value of the PI index decreased 3.64 times from 3.61 ± 0.47 points to 0.99 ± 0.07 points. In patients of the control subgroup, the value of the PI index decreased after treatment 3.52 times from 2.78 ± 0.47 points to 0.79 ± 0.08 points after treatment, and to 0.91 ± 0.08 points after 12 months. Data from patients of the main and control subgroups were statistically significant ($p < 0.05$).

Conclusion. Thus, the obtained clinical and laboratory results of examination of patients in the long-term follow-up indicate the clinical effectiveness of the complex of adrenoblockers for the treatment of patients with generalized periodontitis with manifestations of psychosomatic stress.

SECTION 3. DISEASES

3.1 Rehabilitation of patients with COVID-19

The coronavirus pandemic is the most important challenge for the world's population. Today there are more than 2 million patients with COVID-19 in the world, including 625 thousand patients in Ukraine, 287 thousand who have recovered and 10951 death [187]. Although most people infected with the SARS-CoV2 coronavirus have a mild course of the disease, some have more severe symptoms that require hospitalization, and 20% of those admitted may require intensive care. Hospitalized patients with COVID-19 often have comorbid conditions, such as cardiovascular disease and diabetes, and may remain in the hospital for a long time. Some people who have survived COVID-19 have physical disabilities that can be exacerbated by prolonged immobility, including muscle weakness, neurological disorders, and / or eating disorders. Therefore, patients with COVID-19 or after COVID-19 require rehabilitation during and immediately after hospitalization.

Rehabilitation is a problem-solving process created in the context of a holistic biopsychosocial model of the disease, implemented with a focus on a specific patient. Rehabilitation requiring: an expert, multidisciplinary team, setting collaborative team-based goals; a formulation of the situation, covering all domains of the biopsychosocial model; close, collaborative working across all boundaries, professional, organisational and geographic; ongoing monitoring of change and effects of interventions [188]. Rehabilitation begins with a diagnostic process (assessment), which reveals the main problem state of people, and understanding how they are created and how they can be influenced. This assessment is performed using a holistic biopsychosocial model of the disease as a basis [189] and this usually requires a multidisciplinary team with relevant knowledge [190]. After assessing and formulating the problem, rehabilitation is planned. It is based on the patient's desires and values, combined with knowledge of the prognosis and available interventions, and sets goals that can be achieved in the short and long term goals [191].

Today, there is no detailed information on the forecast of consumption after COVID-19. Unless proven otherwise, decisions should be made based on the fact that long-term irreversible tissue damage will be relatively rare and that most problems will recover within 12-24 months, which is typical of most acute disorders.

The purposes of rehabilitation measures for patients who have suffered severe cases of COVID-19 are [192]:

- optimization of health and functioning of the body after the disease;
- optimizing the patient's recovery and reducing the risk of his disability;
- providing psychosocial support, especially for elderly patients and patients with previous health problems, who may be more vulnerable to the consequences of a serious illness, and rehabilitation can be particularly useful for maintaining their previous level of health;

- promotion of early discharge. The problem of lack of beds for patients with COVID-19 today is relevant for most countries. If there is a high demand for hospital beds, patients may need to be discharged sooner than usual. Rehabilitation measures are especially important to prepare patients for discharge and ensure the continuity of their further treatment and care;

- reducing the risk of re-hospitalization. Rehabilitation helps to prevent deterioration of patients after discharge.

Unfortunately, to date, data on the safety and effectiveness of rehabilitation measures are not available. But healthcare professionals, including rehabilitologists, cannot wait for published randomized controlled trials before they can begin these rehabilitation interventions in daily clinical practice, as the number of patients after COVID-19 is growing rapidly. The process of exchanging views on recommendations and evidence led to the publication of Rehabilitation considerations during the COVID-19 pandemic from the WHO and the Pan American Health Organization [192], as well as the development of interim recommendations for the rehabilitation of patients with COVID-19 and after COVID-19 [193].

Rehabilitation measures should be included in all stages of treatment and care of patients with COVID-19 [192]. In the acute phase of the disease, during which patients

with severe COVID-19 are in the intensive care unit and receive ventilation support, rehabilitation is aimed at improving oxygenation, airway secretion and faster weaning of the patient from ventilation. Rehabilitation specialists may be involved in providing parenteral nutrition and preventing the development of aspiration pneumonia, especially after intubation and / or in patients with tracheostomy. In the next stage - the period of early recovery - after the return of patients to the hospital ward, rehabilitation interventions can focus on solving problems with impaired motor activity, respiratory function, swallowing, nutrition, cognition and communication. Interventions during this period are aimed at helping to restore daily life without additional assistance and provide psychosocial support. Rehabilitation specialists also make a significant contribution to preparing for the discharge of elderly patients and patients with comorbidities. In the third stage, which lasts the longest, when patients return home, continue outpatient treatment and recover, rehabilitation specialists can provide a gradual increase in physical activity, conduct training on energy-saving behaviour, and provide rehabilitation for any specific individual organ and system dysfunction. Among the problems that arise after COVID-19 and that require rehabilitation, the main ones are respiratory disorders (shortness of breath), voice problems, impaired swallowing of food and drink, problems with attention, memory and thinking, impaired daily life, development stress, anxiety or depression [194]. During long-term recovery from severe COVID-19, patients may benefit from dosed exercise, special training to support daily activities, and psychosocial support.

The COVID-19 pandemic has challenged rehabilitation services around the world. Many services have been reduced to free medical staff to provide services to patients in the acute phase of the disease and to minimize the risk to patients, many of whom are at high risk. It is predicted that the second wave of the COVID-19 pandemic will necessitate more complex and long-term rehabilitation for a much larger number of patients [195].

To implement such a phased rehabilitation, its measures must be integrated into all National Protocols for the provision of medical care to patients with COVID-19. This should be done through interaction with rehabilitation experts and / or national

professional rehabilitation associations. A practical mechanism for this is the inclusion of rehabilitation specialists in the coordination structures of the national and central health authorities.

Unfortunately, even before this pandemic, most patients in need of rehabilitation did not receive it. Unless there is a drastic change in the organization of the rehabilitation service, many people with residual problems after COVID-19 are unlikely to receive expert advice on the need for and follow-up to rehabilitation measures. One of the obvious reasons is the lack of professional resources, especially trained rehabilitators and clinical psychologists. Unfortunately, this situation cannot be changed quickly. Another reason is the lack of any sustained interest in the provision and implementation of rehabilitation programs for patients with COVID-19. The organization and implementation of rehabilitation services is chaotic, without any consistent strategy [196].

In the context of many pandemic-related constraints (physical distancing, limited human resources, and restrictions on public transportation), and the risks of re-infection are likely to require "remote" rehabilitation. This can be done by creating so-called "virtual groups" with which distance learning and exercises are conducted. Special attention should also be paid to self-rehabilitation of patients who have undergone COVID-19, especially in the presence of concomitant pathology. An individual rehabilitation program must be drawn up for such patients, which they will follow after discharge from the hospital.

Thus, given the number of physical and psychological problems that occur in people who have undergone COVID-19, there is no doubt about the need for rehabilitation measures aimed at speedy recovery of the patient and the restoration of his social and professional activities. To ensure rehabilitation measures for all patients after COVID-19, the organization of the rehabilitation service needs radical changes.

SECTION 4. HISTORY

4.1 Formation of Sustainable Family Medicine in Ukraine in the Context of World Integration Processes in the late 20th – early 21st century

Publications of E. Zaremba, O. Sichkoriz, R. Grytsko, Y. Kyiak [202; 201] are devoted to the problem of training family doctors in Ukraine at the undergraduate stage in establishments of higher medical education. The stages of reforming higher medical education and, in particular, training of a family doctor are reflected in K. Ruskykh's article [200]. Various aspects of the influence of the experience of European countries on the transformation of the medical system in Ukraine are revealed in the works of V. Volchek, V. Lekhan, L. Kryachkova, F. Karelli [201; 196]. However, there are no publications in the scientific literature on a systematic approach to family doctors training in Ukraine, based on global trends in the development of medicine in general and the development of sustainable family medicine in particular. In connection with this, the purpose of this article was to investigate the specific features of training in domestic higher educational establishments for family doctors education in the context of world integration processes.

The development of sustainable family medicine in Ukraine dates from a regional experiment conducted in Lviv in 1987. Then a model of gradual transition of future pediatricians and therapists from precinct to family care was presented. According to E. Zaremba, the Department of Family Medicine was created in connection with the need to train family doctors. And later in 1995 the first Department of Family Medicine in Ukraine was opened on the basis of Lviv State Medical Institute [202].

In 1996, other departments of education began to establish such departments. Currently, family doctors are trained in an internship for two years, where graduates enter after graduation from medical establishments of higher education. The second way to obtain a family doctor's degree is through a six-month re-training of district therapists or pediatricians. Although training of general practitioners in a three-year internship was introduced in 1991. Education in a two-year internship involves one

year of full-time study at the departments and clinics of medical establishments of higher education and one year of correspondence on the basis of internships for future family doctors.

However, some scholars believe that family doctors should be trained at the undergraduate level or at a separate faculty, starting with the first year of study. According to E. Zaremba, R. Grytsko, Y. Kyiak, it will improve the quality of training of medical doctors on the basis of creation of a multidisciplinary department of sustainable family medicine with clinical bases of Integrative Family Medicine Clinics or / and Primary Care Centers, which should be engaged in undergraduate, postgraduate training of family doctors and their continuous professional development with gradual approximation of this system to European standards [201].

During the end of the 20th – beginning of the 21st century in Ukraine the legislative base of development of sustainable family medicine was formed. For example, in 2014 the Strategic Advisory Group on Health Care Reform in Ukraine developed the National Strategy for the Construction of a New Health Care System in Ukraine for the period 2015 – 2025, which reflects the recommendations of national and international experts, reflecting the aspirations of Ukrainian society to change the public health care system in the near future.

The reform of medical higher education in Ukraine, in particular, the preparation of the specialty “General Practice – Family Medicine” was influenced by the European experience in organizing the educational process.

As V. Lekhan, L. Kryachkova, V. Volchek point out, the integrated assessment of the staff component of family doctors training shows that the first five with the highest scores are in the UK, the Netherlands, Denmark, Portugal, Finland; to the last with the lowest rates belong Iceland, Luxembourg, Latvia, Slovakia, Greece. In general, countries with a strong primary care structure involving family doctors across all three components (governance, economic conditions and human resources) include the United Kingdom, Denmark, Finland, Italy, the Netherlands, Portugal, Romania, Slovenia, Spain; relatively weak structure is observed in Bulgaria, Cyprus, Czech Republic, Greece, Iceland, Luxembourg, Poland and Slovakia [197].

Most Central and Eastern European countries began reforming family medicine in the early 1990s, but their systematic implementation began in the late 1990s.

First of all, the reforming countries had to accomplish such tasks as: training general practitioners and / or family doctors; reorganization of polyclinic complexes with the establishment of primary care centers and separate family doctor offices, equipping centers and admissions centers and changing the model of financing and management of primary care. In the future the countries of Central and Eastern Europe set out to informatize the workplaces of family doctors and to establish synergies between family doctors and specialist doctors, to encourage family doctors to expand the range of services and so on.

Family medicine courses in Latvia, Lithuania, Slovakia and Hungary have been integrated into the medical student training program, and separate specialty departments of sustainable family medicine have been established in Estonia, Poland, Slovenia and the Czech Republic. At the same time, various additional short-term courses for family doctors, including distance learning, are practiced in different EU countries.

Family doctor retraining courses lasted from four to six months in most countries and from one to three years in the Baltic States. Re-training courses for general practitioners in family doctors in 1991 were introduced in Estonia. Family medicine became a separate specialty in 1993, and in 1995 a residency in family medicine was introduced.

In 1991 specialized training of general practitioners lasting for a period of 33 months was started in Lithuania, and in 1993 retraining courses of 52 weeks duration were opened.

In Poland, family doctors were trained through a network of regional centers for postgraduate education. Family doctors' training was served by a three-year residency for medical higher education graduates and intensive six-month courses for pediatricians and therapists. Since 1994 family medicine in Poland has become a specialty in medical universities.

Changes in medical education were introduced in Bulgaria during the 1990s, such as: introducing a 90-hour course in family medicine and a three-year postgraduate specialty. For general practitioners at the university the course “Family Medicine” is taught for one year.

In 1996 a family doctor training program was launched in Moldova. In 1998 the Department of Family Medicine was opened at the State Medical University. Physician retraining was organized through a three-year specialized course or a 4-month course. Since 1998 short-term courses for family doctors on maternal and child health have been organized by the initiative and support of UNICEF. Since 2003 the World Bank has proposed to provide family doctors with additional 4-week courses [200].

Since 1998 the World Family Doctors Organization has agreed that a separate family medicine unit operated by family doctors should function at each university. However, publications on the development of sustainable family medicine in Europe show that European countries lack a unified approach to family doctors training.

Currently, family doctors are best trained in Canada, France, and Italy. Researchers say that in these countries students are initially educated in family medicine at the undergraduate level. They then continue their residency / internship studies for two years.

In the United States, future family doctors receive a four-year education and a bachelor’s degree. And then they continue their studies also under the four-year program of general vocational training in higher medical education. The next stage in the training of family doctors is their three-year internship in medical institutions, mastering their area of competence [199].

The World Family Physicians Organization (WONCA) has developed six essential requirements for family doctors training:

1. Provision of primary care: ability to conduct a primary examination of a patient; coordinate the activities of narrow specialists involved in patient care.
2. To pay special attention to the interests of the patient: the ability to establish productive relationships with the patient and to use the acquired skills in working with the patient; to provide continuity of medical care to the patient for a long time.

3. The ability to solve specific problems of the patient: to make decisions based on knowledge about the morbidity and prevalence of the disease in a particular population; treatment of diseases in the early stages and immediate assistance when urgently needed.

4. Using a comprehensive approach: simultaneous treatment of both acute and chronic conditions of the patient; organization of the necessary wellness and medical measures for the patient.

5. Taking into account social orientation: matching the needs of individual patients with the needs of the entire group being served and the resources available.

6. Have a holistic view of the disease: the ability to apply the biopsychosocial model with regard to cultural and existential (“philosophy of life”, understanding the absolute uniqueness of human being, focusing around the problem of man and his place in the world, the problem of spiritual endurance of a person who is caught in the flow of events and lost control) aspects of people’s lives [198].

Thus, new trends in family doctors training in countries around the world have a positive effect on reforming the family doctors training system in Ukraine. However, not all important aspects are taken into account in the organization of the educational process in establishments of higher medical education (terms of study in establishments of undergraduate, postgraduate education, internship), which will be the subject of our further research.

SECTION 5. THEORETICAL MEDICINE

5.1 Some aspects of evidence-based medicine in medical decision making

В даний час в Україні доказова медицина часто розглядається як набір методів, які допомагають лікареві в прийнятті клінічних рішень або прогнозуванні результатів лікування, між тим у багатьох розвинених країнах вона є основою для прийняття управлінських і економічних рішень в охороні здоров'я. Провідні інститути США, Великобританії, Німеччині в своїх рішеннях щодо оцінки технологій охорони здоров'я, а також надання фінансування ґрунтуються на принципах доказової медицини і вимагають підтвердження ефективності розглянутих втручань науковими методами. Аналогічні інститути організуються і в інших розвинених країнах [202].

Фахівці вже багато років говорять про необхідність створення подібних структур в Україні, а також про важливість розвитку доказової медицини для всієї системи охорони здоров'я. Технології доказової медицини визнані світовою спільнотою як базовий принцип медичної практики, сутність якого полягає у використанні якісної клінічної інформації для прийняття клінічного рішення у конкретного пацієнта. Реальний стан охорони здоров'я і моделі клінічної практики в Україні в цьому питанні часто не відповідають ні державним деклараціям, ні міжнародним етичним стандартам. Використовуючи принципи доказової медицини, можливо більш раціонально витратити ресурси охорони здоров'я, тобто створювати більш ефективну систему медицини, ніж та що існує [203].

Підходи до медичної практики, засновані на наукових доказах не мають раціональної альтернативи, але вони мають певні слабкі місця. Це не визначає хибності доказової практики як метода, в порівнянні з іншими підходами. Визначення таких слабких місць показує, що надійність рішень обґрунтованих методами доказової медицини, може бути відносно низькою, а в деяких випадках рішення взагалі не заслуговують довіри.

Криза Кокранівського співтовариства в 2018 році, показала всі негативні сторони цього явища. [204,205]

Отже виявлення таких недосконалостей в галузі доказової медицини, та визначення шляхів їх усунення дозволить поліпшити прийняття організаційно-управлінських та клінічних рішень для збереження здоров'я населення та підвищення якості діагностики та лікування пацієнтів.

Відповідно до сучасних уявлень про доказову медицину мета-аналіз декількох досліджень вважається медичним твердженням, що має найбільшу доказову силу в порівнянні з окремими дослідженнями або експертними думками у випадку відсутності великих доброякісних випробувань ефективності і безпеки медичного втручання.

Результат кожного окремого дослідження може відрізнятися від реального результату втручання в силу випадкових або систематичних помилок при проведенні дослідження. Об'єднуючи в мета-аналіз результати декількох незалежних досліджень, ми знижуємо вплив випадкових помилок, а в деяких випадках і систематичних зсувів. Але проведення мета-аналізу також має свої обмеження: 1) дослідження одного і того ж втручання можуть спиратися на різні кінцеві точки, тому їх результати неможливо порівняти між собою; 2) не для всіх втручань можна знайти навіть два дослідження, які б можна було б включити в один мета-аналіз (така проблема є нагальною для рідкісних захворювань, наприклад, деяких спадкових хвороб нервово-м'язової системи, коли кількість потенційних учасників досліджень невелика в силу невеликої кількості пацієнтів, крім того це актуально і для нових препаратів і способів лікування, з якими ще не провели достатнього для мета-аналізу кількості досліджень); 3) публікаційне зміщення в медичній періодиці може позначитися на результатах мета-аналізу і привести до їх відхилення від істинного значення ефекту втручання.[206,207]

Публікаційне зміщення, крім впливу на результати мета-аналізів, також саме по собі є одним з вад методів, застосовуваних в доказовій медицині для прийняття рішень у зв'язку з проблемою недостатнього визначення та зменшення побічних явищ в дослідженнях. Наявна тенденція до рекомендації зайвих втручань, в яких у пацієнта не було необхідності, за рахунок того, що не

можливий чи утруднений підрахунок розміру побічних ефектів від здійснення втручань у порівнянні з невтручанням.

Існує проблема і в уніфікації втручань. Якщо втручання складніше ніж прийом пацієнтом таблетки, то провести втручання можна по-різному. Буває, що різні дослідники, використовуючи одні й ті ж терміни для опису втручань в публікаціях, насправді можуть застосовувати дії, які відрізняються один від одного. Порівняння результатів двох таких різних досліджень може бути неможливим.

При прийнятті організаційних і економічних рішень в області охорони здоров'я, спираючись на наукові методи, необхідно розуміти і враховувати їх можливі слабкі сторони. Тому вивчення можливих недосконалостей, які можуть виникнути при прийнятті рішень, заснованих на засадах доказової медицині, на рівні систем охорони здоров'я є важливою складовою організації охорони здоров'я. Такі рішення, прийняті під впливом зміщених результатів досліджень, можуть призводити до нераціонального витрачання коштів. Обмежені кошти системи охорони здоров'я можуть бути виділені на надання неефективного медичного втручання, нерідко дорогого, на шкоду ефективним і необхідним медичним втручанням.

На основі публікаційного зміщення і помилково позитивних результатів клінічних випробувань число медичних втручань, які будуть розглядатися як втручання з доведеною ефективністю, може постійно зростати, навіть якщо не буде виявлятися жодного нового дійсно ефективного втручання.

Крім вищезазначеного, слід відмітити такі явища, до яких привернула увагу міжнародного медичної спільноти управлінська криза Кокранівського співтовариства.

Це такі явища як: - відсутність демократичного співробітництва та вільного обміну науковими думками; - недосконале управління конфліктом інтересів; - перехід до бізнес-моделі, орієнтованої на прибуток, яка має пріоритет над отриманням незалежних, етичних і соціально відповідальних наукових результатів. Як зазначають видні представники медичної спільноти неможливо

однозначно оцінити цю кризу[204,208], але ми можемо відзначити деякі негативні тенденції розвитку доказової медицини.

У міру того, як доказова медицина ставала все більш впливовою, її використовували для обслуговування програм, відмінних від тих, до яких вона спочатку була призначена. Впливові рандомізовані дослідження в основному проводяться фармацевтичною галуззю в її інтересах. Мета-аналізи і керівництва перетворилися на фабрику, яка в основному служить корисливим інтересам. Національні і федеральні фонди наукових досліджень спрямовані майже виключно на дослідження, які мало впливають на результати щодо збереження здоров'я. Як вказував John P. A. Ioannidis (2016), підтримується зростання числа головних дослідників, які досягають успіху в першу чергу як менеджери, які поглинають більше грошей. Епідеміологія факторів ризику стала майстром диктувати політику на основі неправдивих даних. Під тиском ринку клінічна медицина була перетворена в медицину, засновану на фінансах. У багатьох місцях медицина і охорона здоров'я витрачають ресурси суспільства і стають загрозою благополуччю людей. Шарлатани, що заперечують науку, процвітають і збивають з пантелику все більше людей в своєму життєвому виборі, в тому числі у випадку охорони здоров'я. Доказова медицина, як і раніше, залишається недосягнутою метою, яку варто досягти [209].

Отже формулювання пропозицій і рекомендацій з обліку існуючих недосконалостей в доказах ефективності медичних втручань критично важливе для прийняття рішень в галузі організації охорони здоров'я: про закупівлі та надання лікарських препаратів, про оснащення закладів охорони здоров'я тими чи іншими видами обладнання, про включення досліджень до моніторингових профілактичних заходів. Саме від таких рішень залежить ефективність і раціональність витрачання коштів охорони здоров'я. А оскільки ресурси, в тому числі грошові, наявні в розпорядженні системи охорони здоров'я, завжди обмежені, можливість правильно оцінити докази і уникнути зайвих витрат на лікування, доказ ефективності якого є наслідком помилково позитивного результату, має важливе значення для охорони здоров'я.

5.2 Рівень задоволеності населення якістю надання медичних послуг на рівні первинної ланки в період карантину через COVID-19

В листопаді 2019 року з'явилися перші повідомлення про інфікування людей новим штамом вірусу сімейства Coronaviridae (SARS-CoV-2), що викликає хворобу, відому як Covid-19. 11 березня 2020 року, трохи більше ніж через два місяці після його початку, Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) оголосила COVID-19 пандемією і підтвердила понад 820 000 випадків інфікування та 40 000 випадків смерті від інфекції SARS-CoV-2 (станом на 1 квітня 2020 року). [209]

Постановою Кабінету Міністрів №211 (від 11 березня 2020 р.) «Про запобігання поширенню на території України коронавірусу COVID-19» було запроваджено карантинні обмеження на період з 12.03.2020 по 03.04.2020. [210] В подальшому, рішенням уряду, з 25 березня було оголошено режим надзвичайної ситуації на території всієї країни.

Як відомо, ключову роль у наданні медичних послуг населенню під час надзвичайних ситуацій відіграє саме первинна ланка медичної допомоги. Надійні провайдери первинної медичної допомоги, які добре орієнтуються в медико-санітарних потребах місцевого населення, при належному плануванні і ресурсах можуть знайти механізми для виконання цієї важливої ролі під час надзвичайних ситуацій. [211]

Первинна допомога, при належному фінансуванні та адекватному розподілі ресурсів, може виступати в якості буфера від збоїв в наданні медичних послуг під час надзвичайних ситуацій і забезпечувати безперервність допомоги, що є особливо важливим для вразливих груп, таких як пацієнти з хронічними захворюваннями, люди похилого віку і діти. [211]

Більшість адаптивних змін в системі надання медичної допомоги населенню торкнулись закладів вторинного рівня та стаціонарів. Амбулаторіям сімейної медицини, окрім виконання загальних протиепідемічних вимог, таких дотримання масочного режиму в закладі та обмеження кількості людей, які можуть одночасно перебувати в одному приміщенні, було рекомендовано

впровадити більш широке використання онлайн консультацій за допомогою відеозв'язку (телемедицина). [212]

Однак, навіть незначні обмеження створюють для населення труднощі з доступом до медичної допомоги.

Метою даного дослідження було вивчення враження споживачів медичних послуг від якості їх надання та визначення слабких місць в організації меддопомоги в умовах карантину.

Для реалізації даного дослідження була розроблена анкета, що включала в себе запитання, які стосувались частоти звернень, суб'єктивне враження від наданих послуг, факторів, що вплинули на це враження, можливостей покращення якості надання медичної допомоги в амбулаторіях та ПМСД.

В дослідженні взяло участь 286 респондентів.

Розподіл за віковою структурою був наступним:

- 18-24 роки – 22,2%
- 25-29 років – 14,6%
- 30-39 років – 22,9%
- 40-49 – 16%
- 50-59 років – 16,7%
- старше 60 років – 7,6%.

Серед респондентів було 57,3% жінок та 42,7% чоловіків.

82,6% проживають в містах, 17,4% – в сільській місцевості.

Від початку карантину по медичну допомогу зверталися 1-2 рази – 50,7%, 3-4 рази – 7,6%, 5 разів і більше разів – 5,6%. 22,2% не звертались жодного разу. 13,9% повідомили, що контактували з лікарем телефоном, але особисто не відвідували його.

Сільські жителі частіше звертались до лікаря, ніж міські. 70,1% опитаних мешканців сільської місцевості звертались по медичну допомогу, серед міських жителів цей показник складає 55,5%.

Причини звернень: за консультацією сімейного лікаря зверталися 17,4% опитаних, для проведення лікування – 9,7%, потребували оформлення

лікарняного або довідки 13,9%, для проведення профілактичних щеплень – 6,3%. 5,6% опитаних потребували направлення на додаткові обстеження, а 4,2% – на консультацію до вузького спеціаліста. 18,8% опитаних звертались з приводу тестування на COVID-19.

62,5% опитаних змогли отримати медичну допомогу після звернення. Не отримали медичну допомогу 12,5%.

Респондентам було запропоновано оцінити загальне враження від отриманих медичних послуг. 20,1% були повністю задоволеними. 29,2% залишились переважно задоволеними. 9% – переважно незадоволені та 7,6% абсолютно не задоволені якістю наданих послуг. 11,8% не змогли визначитись з відповіддю.

Також 34% опитаних повідомили, що через карантинні обмеження їм хоч раз за період карантину доводилось відмовлятися від звернення по медичну допомогу при погіршенні самопочуття.

39,7% не змогли пройти рутинний медогляд, а іще 17% – отримати профілактичне щеплення.

36,9% респондентів ігнорували симптоми погіршення самопочуття, щоб уникнути звернення в амбулаторію, 63,1% – не ігнорували тривожні симптоми.

На запитання «Чи займалися ви самолікуванням через труднощі, пов'язані з карантинними обмеженнями в амбулаторіях?» 59,6% дали негативну відповідь. 40,4% намагались лікуватися самостійно.

Респондентам було запропоновано оцінити зміни в наданні послуг на рівні первинної ланки, що відбулись у зв'язку з епідемією коронавірусу. 21,7% повідомили про покращення якості надання медичних послуг. 27,4% вважають, що нічого не змінилось. 24,5% респондентів вважають, що якість медичних послуг погіршилась. 33,7% не змогли визначитись.

Швидкістю надання медичних послуг залишились задоволені 20,1% опитаних. 2% опитаних поскаржились на незадовільну швидкість надання їм медичної допомоги.

16,7% отримали приємне враження від спілкування з медичним персоналом. 5,6% повідомили про негативний досвід спілкування з медперсоналом.

Доступність лікаря для контакту відзначили 27% опитаних. На противагу їм, 3,5% повідомили, що з лікарем було складно зв'язатись або взагалі не вдалось вийти на контакт.

Серед шляхів покращення якості медичної допомоги під час епідемії респонденти обрали наступні:

- Покращення матеріально-технічного оснащення амбулаторій – 33,3%.
- Збільшення кількості сімейних лікарів, що ведуть прийом в амбулаторії – 19,4%.
- Можливість проведення забору аналізів вдома у пацієнта – 18,1%.
- Можливість одержати консультацію свого сімейного лікаря за допомогою відеозв'язку – 13,9%.

Серед інших способів покращення якості меддопомоги під час карантину респонденти назвали збільшення кількості молодшого медичного персоналу (4,9%), можливість проведення експрес тестування на коронавірус вдома у пацієнта (4,9%), можливість одержати електронне направлення на додаткові обстеження або консультацію вузького спеціаліста без особистого візиту до лікарня (5,5%).

SECTION 6. THERAPY

6.1 Role natriuretic peptides in routine heart failure clinical care

Abstract. The worldwide incidence of heart failure is steadily increasing over the past several decades, partly due to population aging and improved survival of patients with cardiovascular diseases. Following the initial discovery of a natriuretic and diuretic peptide factor present in atrial myocardial tissue homogenates, subsequent elucidation of the natriuretic peptide (NP) family has led to substantial advances in the understanding of the autocrine, paracrine, and endocrine regulation of the cardiovascular system. Furthermore, with the development of assays for the measurement of the NPs, these important biomarkers have gone from being regarded as biological mediators of the cardiovascular system to now represent important clinical tools for the diagnostic and prognostic evaluation of patients with heart failure and may have potential as a therapeutic target in this setting as well. Moreover, the natriuretic peptide levels reflect the severity of the disease and can predict future clinical outcomes in the heart failure patients.

Key words: heart failure, natriuretic peptides, biology, diagnosis, prognosis.

Heart failure (HF) is a major global health problem affecting 23 million people worldwide. As more cardiac patients survive and live longer with this progressive disease, HF is a condition for which the prevalence will grow. Based solely on clinical presentation, HF can be difficult to diagnose since its presentation is complex, with signs and symptoms that are nonspecific and may not always be present. B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP (NT-proBNP) are well established, clinically validated biomarkers that have been shown to improve the diagnostic accuracy for HF and provide prognostic information for risk stratification [212].

In this article, we discuss the biomarkers that are available for clinical use in patients with heart failure – both for diagnosis and prognosis – reviewing the evidence and the recommendations of various guidelines.

For patients presenting with breathlessness, there is a need for a reliable biomarker for the early diagnosis of heart failure. Previous studies have demonstrated a high

degree of uncertainty when patients present with breathlessness. Heart failure and chronic obstructive airway disease often coexist in approximately 30% of patients, making diagnosis confusing. Echocardiography can detect abnormal left ventricular (LV) function, but that may not be the cause of breathlessness because almost 50% of the community-dwelling population with decreased LV function have been shown to be asymptomatic. Hence there is a need for a biomarker that could assist in diagnosis[213].

Similarly, there is also a need for better monitoring of patients receiving treatment for heart failure. It has been demonstrated that physiological changes often precede clinical deterioration that would lead to a patient attending hospital.⁶ Invasive mechanisms such as pacemaker devices with physiological monitoring mechanisms can alert the physician to clinical deterioration. However, these are invasive and not all patients with heart failure have a pacemaker. Non-invasive means such as a biomarker have therefore become useful [214].

The evidence gathered during the past 15 yr clearly demonstrates that both, the BNP and the NT-proBNP plasma concentrations rise significantly in the patients with HF and correlate with their functional status expressed by the New York Heart Association (NYHA) class [215, 216]. Many trials confirmed the contribution of BNP and NT-proBNP to clinical judgment for diagnosing acute HF in dyspnoeic patients. The best known is the Breathing Not Properly (BNP) study which comprised almost 1600 patients presenting with acute breathlessness at the ED. According to the results of this study the BNP plasma concentration below 100 pg/ml itself excludes the HF diagnosis with 90% sensitivity and together with clinical examination makes the estimation of a cause of acute dyspnoea more accurate [217]. The results of similar multinational trial with NT-proBNP were also published. Based on their findings the authors established the NT-proBNP plasma level below 300 pg/ml to rule out HF in breathlessness patients [218]. The cut off values to confirm the diagnosis of acute HF were not set uniformly. According to the majority of studies BNP plasma concentrations >400 pg/ml and NT-proBNP >2000 pg/ml have high positive predictive value for HF. This is why the past recommendations enabled to set the diagnosis on the

basis of high NP levels [219]. Recently, the new ESC Guidelines for HF were published [220].

BNP is a cardiac hormone secreted by cardiomyocytes into the circulation in response to states of volume expansion and pressure overload, as is the case in HF. BNP's diuretic, natriuretic, and vasodilatory actions, and its protective effects on endothelial function and vascular remodeling, act to relieve the adverse consequences of HF. During the synthesis and processing of BNP, its 108 amino acid biologically inactive precursor, proBNP, is proteolytically cleaved to form the 32 amino acid peptide BNP and the 76 amino acid peptide NT-proBNP. While BNP is physiologically active, NT-proBNP is biologically inert [221].

Circulating levels of BNP/NT-proBNP are normally very low in healthy individuals. In response to increased myocardial wall stress due to volume- or pressure-overload states (such as in HF), the BNP gene is activated in cardiomyocytes. This results in the production of an intracellular precursor propeptide (proBNP); further processing of this propeptide results in release of the biologically inert aminoterminal fragment (NT-proBNP) and the biologically active BNP. In addition, a significant portion of BNP or NT-proBNP detected by current assays includes uncleaved proBNP, whereas BNP concentrations also include the detection of various subfragments that arise from the degradation of the intact BNP hormone. The biological activity of BNP includes stimulation of natriuresis and vasorelaxation; inhibition of renin, aldosterone, and sympathetic nervous activity; inhibition of fibrosis; and improvement in myocardial relaxation.

Across all stages of HF, elevated NP concentrations are at least comparable prognostic predictors of mortality and cardiovascular events relative to traditional predictors of outcome in this setting, with higher values predicting worse prognosis in a linear fashion. For example, in very complex analyses designed with a goal to produce the most parsimonious prognostic model, NT-proBNP was among the strongest long-term prognostic variables in the PRIDE study. This prognostic value may be used to stratify patients at the highest risk of adverse outcomes [222].

In the Framingham study, it was shown that even in asymptomatic patients without overt heart failure, every standard deviation of the log BNP value was associated with a 27% increase in the risk of death, 28% increase in first cardiovascular event, 77% increase in the risk of heart failure, 66% increase in AF and a 53% increase in stroke/transient ischaemic attack. However there was no relation with coronary artery events [223] .

Beyond diuretics—which have little benefit beyond symptomatic relief of HF—several other classes of drugs (each with potent prognostic benefit in HF; have been shown to reduce values of BNP and NT-proBNP (few data are available regarding MR-proANP). In light of this link, the use of BNP or NT-proBNP as a target of HF therapy is a testable hypothesis recently explored.

In conclusion, natriuretic peptides proved their added value to clinical judgement and echocardiography for diagnosing HF in the patients with acute breathlessness. Once the appropriate diagnosis is established, the NP plasma concentrations of the individual patient reflect his/her current hemodynamic status and can predict future clinical outcomes. Moving forward, the continued discovery and validation of new biomarkers that characterize specific pathophysiologic processes may allow for more precise targeting of specific therapies at specific populations of patients with the greatest likelihood of benefit.

6.2 Digitalization in cardiology - the role of ECG markers in a COVID-19 pandemic

The COVID-19 pandemic has made adjustments to the treatment of patients with cardiovascular disease (CVD). According to the latest European Consensus of Experts, it is necessary to assess the risk of both COVID-19 and the CVD disease itself: in the absence of COVID-19 to act according to the established protocol, if COVID-19 is suspected or a confirmed diagnosis - to assess the patient's condition and hospitalization [239]. However, if hospital treatment of a patient with a CVD and suspected COVID-19 is necessary, the question arises as to the early diagnosis of the actual viral disease with its subsequent distribution in the "COVID" or "clean" department. It is clear that the final diagnosis of COVID-19 can be made only in the presence of a positive polymerase chain reaction (PCR), or ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), and the presence of other "specific" signs of SARS-CoV-2 infection. According to the authors [238], no specific differences in the electrocardiogram (ECG) in patients with and without confirmed COVID-19 were detected. The minimal findings were rather signs of myocarditis (apparently caused by the virus itself) and a small number of arrhythmias in such patients. However, this little informativeness applies to the routine ECG performed on all patients admitted to the hospital.

To determine the possible effect of the presence / absence of COVID-19 in patients with / without a confirmed diagnosis of SARS-CoV-2 and various cardiac pathologies, digital processing of routine ECG was performed using the software-diagnostic complex "Smart ECG" [224]. Quantitative assessment of ST slope and ST segment changes was performed: determined angle β° of the ST segment slope and height H of the ST segment slope (H, mV) after 1 second of registration, as shown in the Fig. 1.

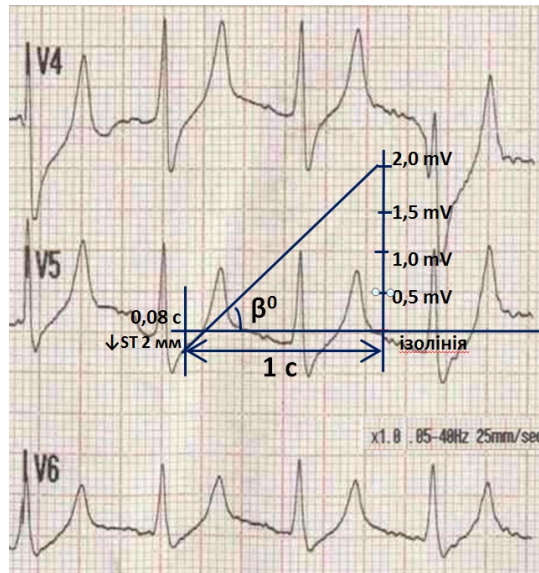


Fig. 1. Determination of angle β^0 of the ST segment slope and height of the ST segment slope (H, mV).

Also, with the help of "Smart ECG" was performed digital processing of the wave of the T wave, with the determination of the first derivative of the T wave of the standard ECG. For mathematical calculations the standard approach of construction of the first derivative of an ECG curve on the equation is used:

$$Y'_x = \lim_{\Delta x \rightarrow 0} \frac{\Delta y}{\Delta x}$$

where \lim – limit; Δy – change in y; Δx – change in x.

To estimate the quantitative calculations of the rate of change of the potential difference during the period of ventricular repolarization, we used the ratio of the maximum speed (MSR) and the ratio of adjacent extreme values (RAEV) [231, 232]. On the first ECG derivative, the MSR index is the ratio of the amplitude of the second phase of the T wave to the first, and the RAEV is calculated by the formula, as shown in Fig. 2.

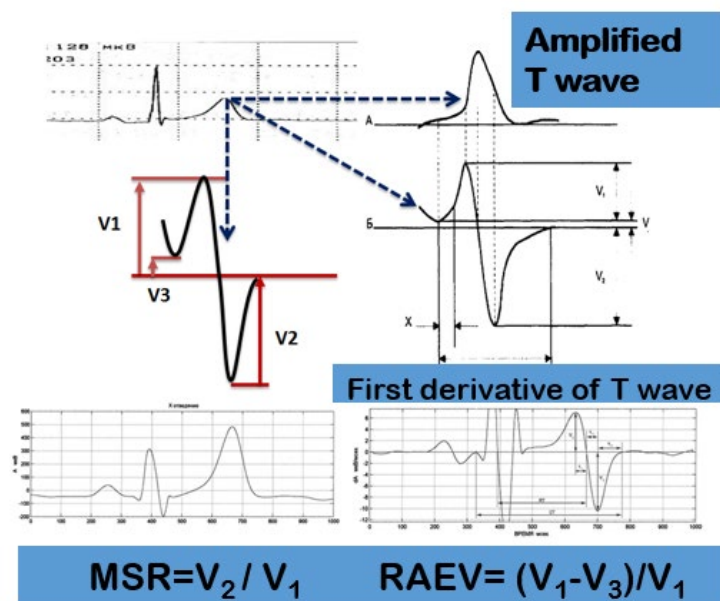


Fig. 2. Principles of calculating of the first derivative of an ECG and differentiation of a T wave.

Pendell Meyers and Ken Grauber [233] published a clinical case on a specialized resource for physicians describing the hospitalization of a patient with severe asthma complaints. The ECG of this patient showed changes that could indicate the development of AMI (Fig. 3).

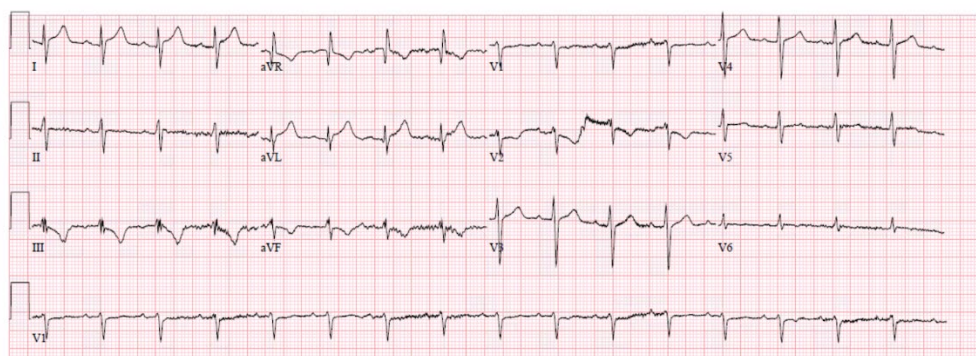


Fig. 3 Infarct-like changes on the ECG; sinus tachycardia - 100 beats / min; ST segment elevation in I and aVL (meets STEMI criteria); "Hint" of ST-segment depression in III and aVF; ST-segment depression in leads V1 and V2; "Hyper-sharp" T-waves in leads I and aVL (with reciprocal negative T wave in lead III).

The patient underwent a number of examinations: Echocardiography - total diffuse hypokinesia, ejection fraction 25%, but without local akinesia, three-time

determination of troponin T: 1.34; 1.29; 1.27 ng / ml - increased. X-ray examination revealed bilateral pneumonia. PCR test - positive. The question of diagnosis was directed towards myocarditis with the removal of the primary diagnosis of AMI.

Thus, the question of differential diagnosis of AMI, myocarditis and the possible impact of the combination of COVID-19 with these pathologies. With the help of its own software-diagnostic complex "Smart ECG" was performed digital processing ("digitization") of the ECG and comparison of the results in patients with confirmed AMI and no COVID-19 (patient 1) [229] and positive COVID-19 and not confirmed AMI (patient 2) [235], as shown in Fig. 4.

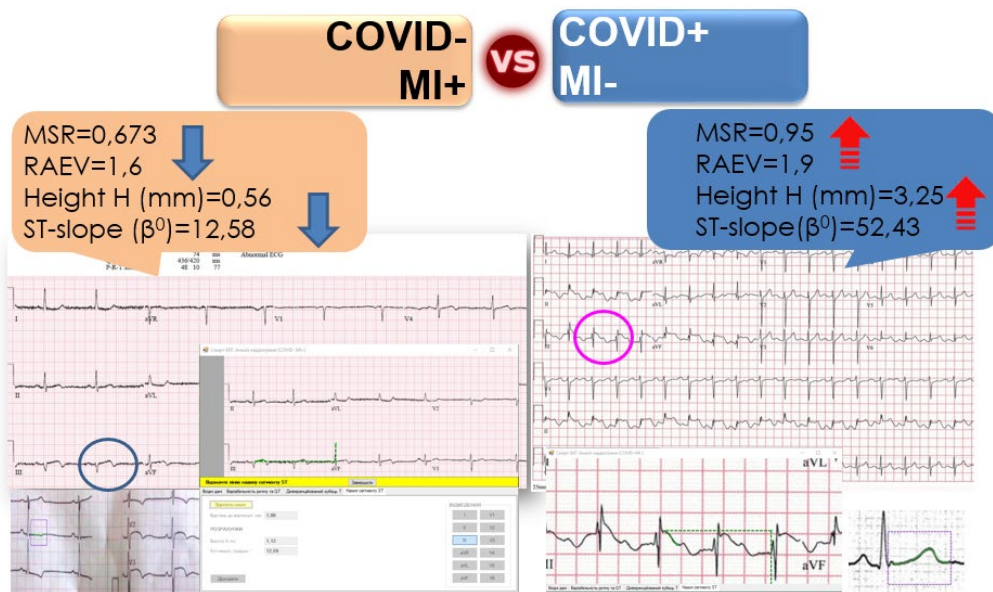


Fig. 4 Digitization of the ECG in comparison with "Covid - / MI +" (patient 1) against "Covid + / MI -" (patient 2).

Using the "Smart-ECG" complex, it was found that with AMI, the indicators of the differentiated tooth T - MSR and RAEV decreased, while with the presence of Covid-19 on the contrary increased. The same changes were observed in the analysis of "ST slope": a decrease in the values of the angle β^0 and height H in the case of AMI and an increase in these parameters in a patient with Covid-19. However, in the presence of infarct-like changes on the ECG in the 2nd patient, there was also an increase in the values of MSR and RAEV, which is not typical for AMI [236], and the nature of the growth of the values of the angle β^0 and height H, allowed us to talk about

the so-called "rapid ascending" elevation of ST, but did not confirm myocardial ischemia [237].

Next, the ECG was "digitized" and the obtained results were compared in patients with confirmed AMI and COVID-19 (patient 3) [235] and with confirmed myocarditis and COVID-19 (patient 4), as shown in Fig. 5.

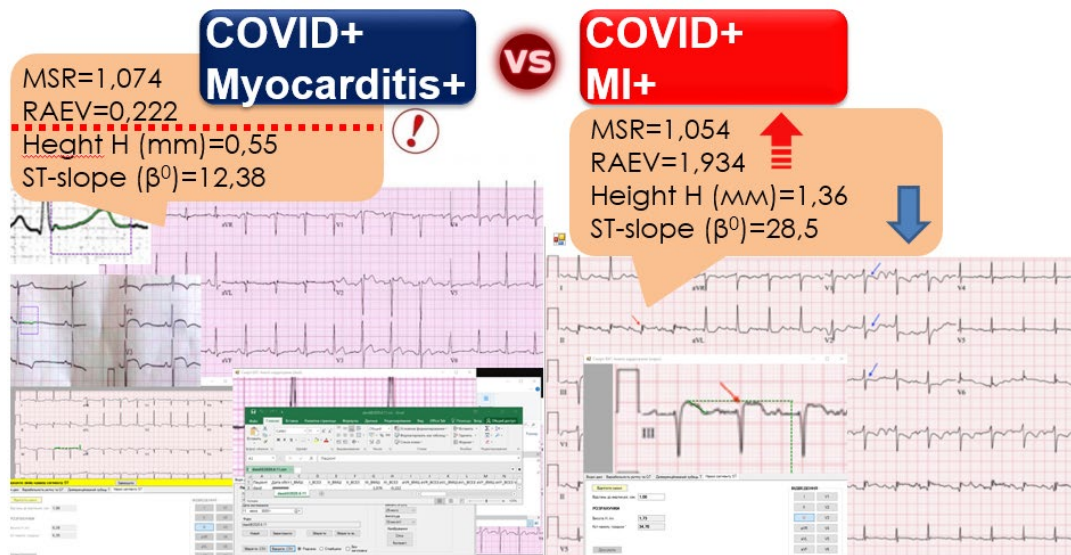


Fig. 5 Digitization of the ECG in comparison with "Covid + / Myocarditis +" against "Covid + / MI +" (patient 3 and patient 4).

The first thing that catches your eye is the significant reduction in the RAEV in the case of a combination of myocarditis and COVID, as well as the leveling of "COVID" changes in the "ST-slope" compared to those in a patient with "pure" COVID. A similar interaction of the two pathologies on the indicators obtained by digital ECG processing may indicate the polypathogenetic nature of these changes. The general inflammatory process in myocarditis is joined by microvascular lesions with the development of ischemia, as well as the inflammatory process in the pericardium, which is more characteristic of COVID-19 [223].

Regarding the constellation of GIM and COVID-19, there was a shift of VMS and VSEZ in the direction of COVID-19, and "ST-slope" on the contrary showed changes more characteristic of acute ischemia. According to authors [227, 228, 226] it can be assumed that the combination of acute ischemic injury and viral damage to coronary vessels and heart structures is a mutual "potentiation" of the negative manifestations of

both diseases and leads to a worse prognosis with increasing mortality in these groups of patients.

Interesting changes occurred in the determination of the studied parameters in a patient diagnosed with COVID-19 and probable myocarditis during his treatment. ECGs were analyzed on the 1st (1), 5th (2) and 10th (3) days of treatment as shown in Fig. 6.

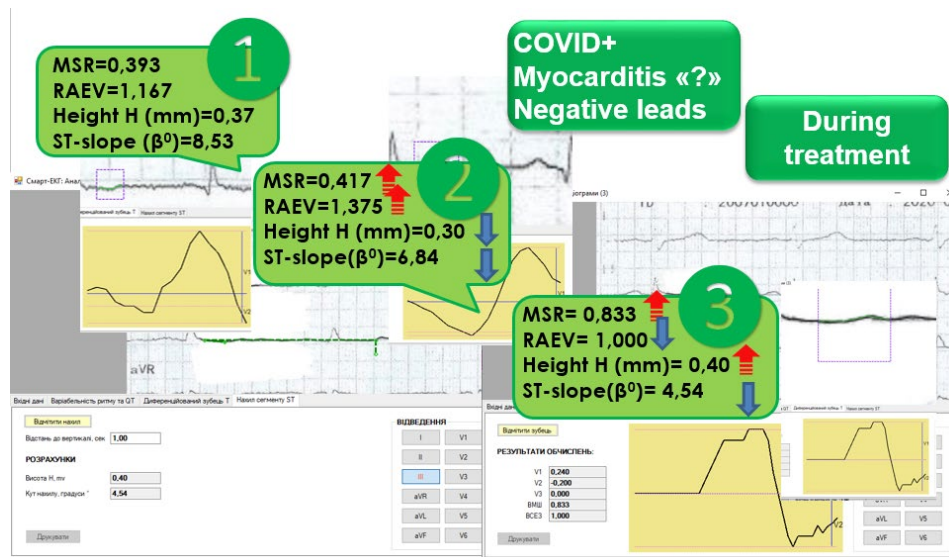


Fig. 6 Digitization of the ECG: changes in the studied indicators of the 1st (1), 5th (2) and 10th (3) days of treatment.

The dynamics of changes in the background of therapy demonstrates the normalization of MSR, which indicates a positive effect of anti-ischemic therapy, as well as a decrease in microvascular myocardial damage by COVID-19, with the development of pericyte damage, which also leads to ischemia [225]. same time, the growth of RAEV with its subsequent decline, as well as changes in the angle β° and height H, may reflect the course of COVID-19 in this patient [230].

Thus, given the low-specific effect of COVID-19 on the ECG, it can not serve as a reliable method for additional diagnosis of viral infection. However, the changes that occur when the SARS-CoV-2 virus affects the microvascular bed and the myocardium itself are often the same as in myocarditis and / or myocardial ischemia caused by "non-COVID" factors. At the same time, in a patient with ischemia, the accession of "COVID" infection leads to a worsening of the prognosis [227] and the ECG, as a

marker of coronary heart disease can no longer adequately reflect the patient's condition [230, 234]. That is why the use of "digitalization" of the ECG to identify and analyze the characteristics of changes in the obtained indicators, depending on the presence of a disease CVD and the presence / absence of COVID-19, can significantly improve the informativeness and specificity of classical ECG and improve its diagnostic and prognostic value in this group of patients.

REFERENCES:

1. At the1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2017 Abridged for Primary Care Providers. *Clin. Diabetes*. 2017; 35(1): 5-26.
2. Serhiyenko V.A., Serhiyenko A.A. Cardiac autonomic neuropathy: Risk factors, diagnosis and treatment. *World J. Diabetes*. 2018; 9(1): 1-24.
3. Pillai J.N., Madhavan S. Cardiac autonomic neuropathy and QTc interval in type 2 diabetes. *Heart India*. 2015; 3(1): 8-11.
4. Voulgari C., Pagoni S., Tesfaye S., Tentolouris N. The spatial QRS-T angle: implications in clinical practice. *Curr. Cardiol. Rev*. 2013; 9(3): 197-210.
5. Spallone V., Ziegler D., Freeman R., Bernardi L., Frontoni S., Pop-Busui R., et al; Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab. Res. Rev*. 2011; 27(7): 639-53.
6. Adamec J., Adamec R. ECG Holter: Guide to Electrocardiographic Interpretation. New York; Springer-Verlag US: 2008.
7. Serhiyenko V., Hotsko M., Snitynska O., Serhiyenko A. Benfotiamine and type 2 diabetes mellitus. *M.O.J. Public Health*. 2018; 7(1): 00200.
8. Valensi P., Cosson E. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Eur. J. Endocrinol*. 2007; 2: 69-71.
9. Stirban A., Pop A., Tschoepe D. A randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled trial of 6 weeks benfotiamine treatment on postprandial vascular function and variables of autonomic nerve function in Type 2 diabetes. *Diabet. Med*. 2013; 30(10): 1204-8.
10. Spallone V. Might genetics play a role in understanding and treating diabetic polyneuropathy? *Diabetes Met. Res. Rev*. 2017; 33(4): 2882-6.
11. Yang, Y. L., Wu, C. H., Hsu, P. F., Chen, S. C., Huang, S. S., Chan. Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease. *Eur J Clin Invest*. 2020 May;50(5):e13230. doi: 10.1111/eci.13230. Epub 2020 May 11. PMID: 32291748
12. Akşit E, Çıl ÖÇ. Olfactory Dysfunction in Patients with Ischemic Heart Failure. *Acta Cardiol Sin*. 2020; 36(2):133-139. doi:10.6515/ACS.202003_36(2).20190812B.
13. Borovac JA, D'Amario D, Bozic J, Glavas D. Sympathetic nervous system activation and heart failure: Current state of evidence and the pathophysiology in the light of novel biomarkers. *World J Cardiol*. 2020;12(8):373-408. doi:10.4330/wjc.v12.i8.373
14. Rekalova EM, Panasyukova OR, Koval NG. The use of leukocyte indices in immunological evaluation of inflammatory activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Theoretical and practical J. «Asthma and Allergy»*, 2017, 1.
15. Mahmoud Ashry, Rania Hafez, Essam M Atef. Predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in decompensated heart failure Year : 2019 | Volume : 31 | Issue : 3 | Page : 353-35.

16. Sieper J., Rudwaleit M., Khan M. et al., 2006. Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 20(3): 401–417.
17. Leirisalo-Repo M., 2005. Reactive arthritis. *Scand. J. Rheumatol.*, 4: 251 – 259.
18. Kohnke S. J., 2004. Reactive Arthritis. A Clinical Approach. *Orthopaedic Nursing*, 4: 274–280.
19. Hamdulay S. S., Glynne S. J. and A. Keat, 2006. When is arthritis reactive? *Postgrad Med. J.*, 82(969): 446–453.
20. Braun J., Kingsley G., Heijde D. and Sieper J., 2000. On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations for ReA. Results of discussion of a questionnaire prepared for the 4th International Workshop on ReA. Berlin, Germany, July 3–6, 1999. *J. Rheumatol.*, 27(9): 2185–2192.
21. Carter J. D. and Hudson A. P., 2009. Reactive arthritis: clinical aspects and medical management. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.*, 35(1): 21–44.
22. Kolomoiets M. Yu., Fediv O. I. The clinical significance of connective tissue indicators in diseases of internal organs. Chernivtsi, 1997. 95 p.
23. Bakuliev A. L., Suvorov A. P., Kariakina E. V., 1998. Some clinico-biochemical and immunological aspects of the connective tissue metabolism in Reiter's disease. *Vestn. dermatol. venerol.*, 6: 23–26.
24. Amirahmadi S. F., Pho M. H. and Gray R. E., 2004. An arthritogenic monoclonal antibody to type II collagen, CII-C1, impairs cartilage formation by cultured chondrocytes. *Immunol. Cell. Biol.*, 82(4): 427-434.
25. Андрияка АА. Анемия злокачественного новообразования: особенности ведения пациентов. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. 2018. 4(2): 223 – 229.
26. Available at: <http://www.esmo.org>
27. Титов ЕВ. Современные методы диагностики и прогноза уротелиальных раков мочевого пузыря. *Проблеми безперервної медичної освіти і науки*. 2018; 2(29): 86-91.
28. Злоякісні новоутворення в Україні (аналітично-статистичний довідник). *Практична онкологія*. 2019. 2(2): 59-118.
29. Федоренко ЗП, Колесник ОО, Гулак ЛЮ. [та співав.] Рак в Україні, 2017-2018. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. *Бюлетень Національного канцер-реєстру України*. 20. ПП Поліум, 2019. 102.
30. Green JP, Arber DA, Glader B. (eds.) *Wintrobe's clinical hematology*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins. 2014. 2278.
31. Wick M. *Ferritin in iron metabolism: Diagnosis of anemias*. 2 nd ed. / M. Wick, W. Pinggera, P. Lehmann. - Wien, New York: Springer, 1995. – 113 p.
32. Urushizaki I. Trends in research of iron binding proteins / I. Urushizaki // *Acta haematol. Jap.* - 1986. – Vol.49, №8. – P. 1620-1626.
33. Бублий Ю. С., Выдыборец С. В. *Неврологические, тромботические и биохимические нарушения при эритроцитозах: учебное пособие*. Warzaw: RS Global z. , 2020: 70 с. DOI: 10.31435/rsglobal/004

34. Gaidukova SM, Tkachenko OV, Bublik YuS. Erythrocytosis as a differential diagnostic problem in clinical practice. *Zdorov'ja suspil'stva/The health of society*. 2013. 2: 58-67.
35. Greer J. P., Arber D.A., Glader B. et al. (ed.) *Wintrobe's clinical hematology* 13th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2014: 2278.
36. Рукавицын ОА. (ред.) *Гематология: национальное руководство*. Москва, Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». 2015. 776.
37. Campbell PJ, Green AR. The myeloproliferative disorders. *N. Engl. J. Med.* 2006. 355(23): 2452-2466.
38. Kuzubova N, Privalova E, Titova O, Egorova N. Symptomatic erythrocytosis and anemia in chronic obstructive pulmonary disease. *Vrach*. 2013. 2: 29-31.
39. Osler W. Chronic cyanosis, with polycythemia and enlarged spleen: a new clinical entity. *Am. J. Med. Sci.* 1903. 126: 187-201.
40. Демидова АВ, Коцюбинский НН, Мазуров ВИ. Эритремия и вторичные эритроцитозы. СПб: Гиппократ, 2001: 328.
41. Демидова АВ. Истинная полицитемия. В кн.: *Клиническая онкогематология*. Под ред. Волковой МА. М.: Медицина, 2001. 272-289.
42. Куликов ВЮ. Роль окислительного стресса в регуляции метаболической активности внеклеточного матрикса соединительной ткани. *Мелицина и образование в Сибири: электронный научный журнал*. 2009; 4. Режим доступа: <http://ngmu.ru/curo/mos/article/text.futt.php>
43. Ройтман ЕВ, Дементьева ИИ, Азарова ОА, Никитина НА. Изменение реологических свойств крови и осмотической резистентности эритроцитов при активации свободнорадикальных процессов. *Гемостаз и реология*. 2013. 2: 6-10.
44. Gaidukova SM, Bublik YuS. The clinical significance of defining the level of 2,3-diphosphoglycerin acid contents in erythrocytes of the patients with polycythemia vera. *Family medicine*. 2016. 3(65): 153-155.
45. Vydyborets SV. Pathogenesis of thrombosis in patients with Ph-negative myeloproliferative neoplasms. *Family medicine*. 2015. 1(57):59-62.
46. Gaidukova SN, Tkachenko EV, Bublik YuS. Free heparin blood plasma of patients with true polycythemia and incidence of neurological cerebral symptoms. *Hematologija. Transfusiologija. Vostochnaja Evropa*. 2016. 1(2): 47-57.
47. Gaidukova SN, Tkachenko EV, Bublik YuS. Does the content of free fractions of biogenic amines in the blood plasma affect the frequency of neurologic general cerebral symptoms in true polycythemia and symptomatic erythrocytosis? *Hematologija. Transfusiologija. Vostochnaja Evropa*. 2018. 4(3): 331-338.
48. Bublik Yu. Heparin: physiological role and clinical meaning of the contents. *Ukrainskij zurnal gematologii i transfusiologii*. 2013; 6(17): 5–10.
49. Vatutin NT, Taradin GG, Bakhteeva TD, Kalinkina NV, Sklyannaya EV. True polycythemia: current views of pathogenesis, diagnostics and treatment. *Klinicheskaya medizyna*. 2012. 8: 24-31.
50. Rodak BF. *Diagnostic hematology*. Philadelphia: Saunders. 1995: 720.
51. Мисюрин АВ. Молекулярный патогенез миелопролиферативных заболеваний. *Онкогематология*. 2009. 3: 211-219.

52. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. Recommendation No. R(95)15. 12th edition.-Council of Europe Publishing.-2006.- 260 p.
53. Директива Европейского Парламента и Совета 2002/98/ЕС от 27 января 2003 года, устанавливающая стандарты качества и безопасности заготовки, обследования, приготовления, хранения и распределения крови и компонентов крови человека и совершенствующая Директиву 2001/83/ЕС. / Стандарты качества в службе крови.- Под ред. Е.Б. Жибурта. -М.: НПЦ «ИНТЕЛФОРУМ», 2005.-С.158-176.
54. Директива Комиссии 2004/33/ЕС от 22 марта 2004 года, внедряющая Директиву 2002/98/ЕС Европейского Парламента и Совета в отношении определенных технических требований для крови и компонентов крови. / Стандарты качества в службе крови.- Под ред. Е.Б. Жибурта. -М.: НПЦ «ИНТЕЛФОРУМ», 2005.-С.177-196.
55. Закон України “Про донорство крові і її компонентів” // Урядовий кур’єр.-1995.-№103-104 (13 липня).-С.9-10.
56. Руководство по организации службы крови : ВОЗ. Женева. Пер. с англ. - М.: Медицина. - 1994. - 146 с.
57. Гематологія і трансфузіологія / За ред. проф. Гайдукової С.М. - Київ: "Три крапки", 2001: 752с.
58. Глузман Д.Ф., Абраменко И.В., Скляренко Л.М., Крячок И.А., Надгорная В.А. Диагностика лейкозов. Атлас и практическое руководство. Киев: Морион, 2000: 224с.
59. Глузман Д.Ф., Скляренко Л.М., Надгорная В.А., Абраменко И.В. Классификация всемирной организации Здравоохранения опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной ткани. Семинары по гематологии. Киев: 2001; вып.8; 35 с.
60. Bailey P. Intracranial sarcomatous tumors of leptomeningeal origin. Arch Surg. 1929;18:1359-1402.
61. Littman P., Wang C.C. Reticulum cell sarcoma of the brain. Cancer. 1975;35:1412-1420.
62. Rosenblum M.L., Levy R.M., Bredesen S.Y.T, Wara W., Zeigler J.L. Primary central nervous system lymphomas in patients with 294 American Society of Hematology AIDS. Ann Neurol. 1988;23:S13-S16.
63. Welch K., Finkbeiner W., Alpers C.E. et al. Autopsy findings in the acquired immune deficiency syndrome. JAMA.1984;252: 1152 -1159.
64. Sparano J.A., Anand K., Desai J., Mitnick R.J., Kalkut G.E., Hanau L.H. Effect of highly active antiretroviral therapy on the incidence of HIV-associated malignancies at an urban medical center. J Acquir Immune Defic Syndr. 1999;21:S18-S22.
65. Chamberlain M.C., Kormanik PA. AIDS-related central nervous system lymphomas. J Neurol Oncol. 1999;43:269-276.
66. Jacomet C., Girard P.-M., Lebrette M.-G., Farese V.L., Monfort L., Rozenbaum W. Intravenous methotrexate for primary central nervous system non-Hodgkin’s lymphoma in AIDS. AIDS. 1997;11:1725-1730.

67. Corn B.W., Trock B.J., Curran W.J. Jr. Management of primary central nervous system lymphoma for the patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Cancer*. 1995;76(2):163-166.
68. McGowan J.P., Shah S. Long term remission of AIDS-related primary central nervous system lymphoma associated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 1998;12:952-953.
69. Baumann M.A., Ritch P.S., Hande K.R., Williams G.A., Topping T.M., Anderson T. Treatment of intraocular lymphoma with high-dose Ara-C. *Cancer*. 1986;57:1273-1275.
70. Sandor V., Stark-Vancs V., Pearson D. et al. Phase II trial of chemotherapy alone for primary CNS and intraocular lymphoma. *J Clin Oncol*. 1998;16(9):3000-3006.
71. Strauchen J.A., Dalton J., Friedman A.H. Chemotherapy in the management of intraocular lymphoma. *Cancer*. 1989;63:1918- 1921.
72. DeAngelis L.M. Current management of primary central nervous system lymphoma. *Oncology*. 1995;9:63-71.
73. Chamberlain M.C., Kormanik PA. AIDS-related central nervous system lymphomas. *J Neurol Oncol*. 1999;43:269-276.
74. Lister A., Abrey L. E., Sandlund J. T. Central Nervous System Lymphoma. *Hematology* 2002;1;283-300.
75. Forsyth P.A., Yahalom J., DeAngelis L.M. Combined-modality therapy in the treatment of primary central nervous system lymphoma in AIDS. *Neurology*. 1994;44:1473-1479.
76. Bashir R., Freedman A., harris N. et al. Immunophenotypic profile of CNS lymphoma: a review of eighteen cases. *J Neurosurg*. 1989 Feb;70(2):190-194.
77. Abrey L.E., Yahalom J., DeAngelis L.M. Treatment for primary central nervous system lymphoma (PCNSL): the next step. *J. Clin .Oncol*. 2000;18:3144-3150.
78. Weller M. Glucocorticoid treatment of primary CNS lymphoma. *J Neurol Oncol*. 1999;43:237-239.
79. DeAngelis L.M. Current management of primary central nervous system lymphoma. *Oncology*. 1995;9:63-71.
80. Rampen F.H.J, van Andel J.G., Sizoo W., van Unnik J.A. Radiation therapy in non-Hodgkin's lymphomas of the CNS. *Eur J Cancer*. 1980;16:177-184.
81. Glass J., Gruber M.L., Cher L., Hochberg F.H. Preirradiation methotrexate chemotherapy of primary central nervous system lymphoma: long-term outcome. *J Neurosurg*. 1994;81:188-195.
82. Peterson K., Gordon K.B., Heinemann M.H., DeAngelis L.M. The clinical spectrum of ocular lymphoma. *Cancer*. 1993;72:843- 849.
83. Valluri S., Moorthy R.S., Khan A., Rao N.A. Combination treatment of intraocular lymphoma. *Retina*. 1995;15:125-129.
84. Lister A., Abrey L. E., Sandlund J. T. Central Nervous System Lymphoma. *Hematology* 2002;1;283-300.
85. O'Brien P., Roos D., Pratt G., et al. Phase II Multicenter Study of Brief Single-Agent Methotrexate Followed by Irradiation in Primary CNS Lymphoma JCO Feb. *Journal of Clinical Oncolog*. 2000;1: 519-526.

86. Batchelor T., Carson K., O'Neill A., Grossman S. A., Alavi J., New P., Hochberg F., Priet R. Treatment of Primary CNS Lymphoma With Methotrexate and Deferred Radiotherapy: A Report of NABTT 96-07. *Journal of Clinical Oncolog.*2003;21;1044-1049.

87. Poortmans P.M.P., Kluin-Nelemans H.C., Haaxma-Reiche H., Van't Veer M. et al. High-Dose Methotrexate-Based Chemotherapy Followed by Consolidating Radiotherapy in Non-AIDS-Related Primary Central Nervous System Lymphoma: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group Phase II Trial 20962 *Journal of Clinical Oncolog.*2003: 4483-4488.

88. Abrey L.E., Yahalom J., DeAngelis L.M. Treatment for primary central nervous system lymphoma (PCNSL): the next step. *J Clin Oncol.* 2000;18:3144-3150.

89. Hoang-Xuan K., Taillandier L., Chinot O. et al. Chemotherapy Alone as Initial Treatment for Primary CNS Lymphoma in Patients Older Than 60 Years: A Multicenter Phase II Study (26952) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group *Journal of Clinical Oncology.* 2003: 21;2726-2731.

90. Nelson D.F., Martz K., Bonner H. et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: Can high dose, large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)—RTOG 8315. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:9-17.

91. Schultz C., Scott C., Sherman W. et al. Pre-irradiation chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and dexamethasone (CHOD) for PCNSL: Initial report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) protocol 88-06. *J Clin Oncol* 1996;14:556-564.

92. O'Neill B.P., Wang C.H., O'Fallon J.R. et al. Primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma: Survival advantages with combined initial therapy? A final report of the North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) study 86-72-42. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 ;23:559-563.

93. Desablens B., Gardembas M., Haie-Meder C. et al. Primary CNS lymphoma: Long term results of the GOELAMS LCP88 trial with a focus on neurological complications among 152 patients. *Ann Oncol* 1999; 10:14, (suppl 3, abstr).

94. Bessel E.M., Graus F., Lopez-Guillermo A. et al. CHOD/BVAM regimen plus radiotherapy in patients with primary CNS non Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:457-464.

95. De Angelis L., Seiferheld W., Schold S.C. et al. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. *J Clin Oncol* 2002;20:4643-4648.

96. Freilich R.J., Monjour A., Delattre J.Y. et al. Chemotherapy without radiation therapy as initial treatment for primary CNS lymphoma in older patients. *Neurology* 1996;46:435-440.

97. Siobhan N.G., Rosenthal M.A., Ashley D. et al. High dose methotrexate for primary CNS lymphoma in the elderly. *Neuro-oncol* 2000;2:40-44.

98. Abrey L.E., Yahalom J., De Angelis L. Treatment of primary CNS lymphoma: The next step. *J Clin Oncol* 2000;18:3144-3150.

99. McAllister L.D., Doolittle N.D., Guastadisegni P.E. et al. Cognitive outcomes and long-term follow-up results after enhanced chemotherapy delivery for primary central nervous system lymphoma. *Neurosurgery* 2000;46:51–60.
100. Abrey L.E., Moskowitz C.H., Mason W.P. et al. A phase II study of intensive methotrexate and cytarabine followed by high dose beam chemotherapy with autologous stem cell transplantation (ASCT) in patients with newly diagnosed primary central nervous system lymphoma (PCNSL) [abstract]. *Proc ASCO*. 2001;20:53a.
101. Illerhaus G., Marks R., Derigs G. et al. High-dose-chemotherapy with autologous PBSCT and hyperfractionated radiotherapy as first-line treatment for primary CNS lymphoma (PCNSL) – Update of a multicenter Phase II study. *Onkologie*. 2001;54(Suppl 6): 14.
102. Forsyth P.A., Yahalom J., DeAngelis L.M. Combined-modality therapy in the treatment of primary central nervous system lymphoma in AIDS. *Neurology*. 1994;44:1473-1479.
103. van Besien K., Forman A., Champlin R. Central nervous system relapse of lymphoid malignancies in adults: The role of high-dose chemotherapy. *Ann Oncol* 1997;8: 515-524.
104. Soussain C., Suzan F., Hoang-Xuan K. et al. Results of intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue in 22 patients with refractory or recurrent primary CNS lymphoma or intraocular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2001;19:742-9.
105. Khalfallah S., Stamatoullas A., Fruchart C. et al. Durable remission of a relapsing primary central nervous system lymphoma after autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996;18: 1021-1023.
106. Rubenstein J. L., Combs D., Rosenberg J., et al. Rituximab therapy for CNS lymphomas: targeting the leptomeningeal compartment *Blood*. 2003;101; 466-468 .
107. Pels H., Schulz H., Schlegel U., Engert A. Treatment of CNS Lymphoma with the Anti-CD20 Antibody Rituximab: Experience with Two Cases and Review of the Literature. *Onkologie* 2003;26:351-354
108. Raizer J.J., DeAngelis L.M., Zelenetz A.D. et al. Activity of Rituximab in primary central nervous system lymphoma. *Proc ASCO* 2000;19:abstract 642.
109. Harjunpaa A., Wiklund T., Collan J., Janes R., Rosenberg J., Lee D. et al. Complement activation in circulation and central nervous system after rituximab (anti-CD20) treatment of B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2001;42:731-739.
110. Ruhstaller T.W., Amsler U., Cerny T. Rituximab: active treatment of central nervous system involvement by non-Hodgkin's lymphoma? *Ann Oncol* 2000;11:374-379.
111. Pels H., Schulz H., Manzke O., Hom E., Thall A., Engert A. Intraventricular and intravenous treatment of a patient with refractory primary CNS lymphoma using rituximab. *J. Neurooncol*. 2002;59:213-219.
112. Schulz H., Pels H., Schmidt-Wolf I., Zeelen U., Germing U., Engert A. Intraventricular treatment of relapsed central nervous system lymphoma with the anti-CD20 antibody rituximab. *Haematologica* 2004; 89(6):753-754.
113. Bajdurin S.A. *Klinicheskaia gematologija: rukovodstvo dlja vrachej* [Clinical haematology: guide for physicians]. Karaganda: «AKHYIP», 2018: 400 p.

114. Greer J. P., Arber D.A., Glader B. et al. (Ed.) *Wintrobe's clinical hematology* 13th ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2014: 2278 p.
115. Хоменко І.П, Верба А.В., Хорошун Е.М. Характеристика бойової хірургічної травми, недоліки та досягнення в лікуванні поранених і травмованих в умовах антитерористичної операції. // Міжвідомчий медичний журнал «Наука і практика». – 2016, №1-2 (7-8). – С. 27-31.
116. Лурин И.А., Негодуйко В.В., Михайлузов Р.Н. Инородные тела мягких тканей огнестрельного происхождения / *Клиническая хирургия*. – 2018. – №6.2. – С. 154-155.
117. Негодуйко ВВ, Михайлузов РМ, Біленький ВА, Замятін ПН, Ромаєв СМ. Спосіб діагностики наявності та уточнення локалізації сторонніх тіл у м'яких тканинах вогнепального походження. Патент України на корисну модель №104193. 12.01.2016
118. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:76-89. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70165-7
119. Ford J.A., MacLennan G.S., Avenell A. et al. Cardiovascular disease and vitamin D supplementation: trial analysis, systematic review, and meta-analysis // *Am. J. Clin. Nutr.* 2014. Vol. 100. № 3. P. 746–755. doi: 10.3945/ajcn.113.082602.
120. Gandini S., Boniol M., Haukka J. et al. Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma // *Int. J. Cancer.* 2011. Vol. 128. № 6. P. 1414–1424. doi: 10.1002/ijc.25439.
121. Haghsheno M.A., Mellström D., Behre C.J. et al. Low 25-OH vitamin D is associated with benign prostatic hyperplasia // *J. Urol.* 2013. Vol. 190. № 2. P. 608–614. doi: 10.1016/j.juro.2013.01.104.
122. Meyer H.E., Robsahm T.E., Bjørge T. et al. Vitamin D, season, and risk of prostate cancer: a nested case-control study within Norwegian health studies // *Am. J. Clin. Nutr.* 2013. Vol. 97. № 1. P. 147–154. doi: 10.3945/ajcn.112.039222.
123. Tomlinson P.B., Joseph C., Angioi M. Effects of vitamin D supplementation on upper and lower body muscle strength levels in healthy individuals. A systematic review with meta-analysis // *J. Sci. Med. Sport.* 2014. [Epub. ahead of print]. doi: 10.1016/j.jsams.2014.07.022
124. Xu Y., Shao X., Yao Y. et al. Positive association between circulating 25-hydroxyvitamin D levels and prostate cancer risk: new findings from an updated meta-analysis // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 140. № 9. P. 1465–1477. doi: 10.1007/s00432-014-1706-3.
125. Xu Y., He B., Pan Y. et al. Systematic review and meta-analysis on vitamin D receptor polymorphisms and cancer risk // *Tumour Biol.* 2014. Vol. 35. № 5. P. 4153–4169. doi: 10.1007/s13277-013-1544-y.
126. Zittermann A., Prokop S. The role of vitamin D for cardiovascular disease and overall mortality // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014. Vol. 810. P. 106–119. doi: 10.1007/978-1-4939-0437-2_6.
127. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society

clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-1930. doi: 10.1210/jc.2011-0385

128. Soleymani T, Hung T, Soung J. The role of vitamin D in psoriasis: a review. *Int J Dermatol.* 2015;54(4):383–392. doi: 10.1111/ijd.12790. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

129. Bikle DD. Protective actions of vitamin D in UVB induced skin cancer. *Photochem Photobiol Sci.* 2012;11(12):1808–1816. doi: 10.1039/c2pp25251a. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

130. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:227–255. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120225. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

131. Luigi Barrea, Maria Cristina Savanelli, Carolina Di Somma, Maddalena Napolitano, Matteo Megna, Annamaria Colao, Silvia Savastano Vitamin D and its role in psoriasis: An overview of the dermatologist and nutritionist // *Rev Endocr Metab Disord.* 2017; 18(2): 195–205. doi: 10.1007/s11154-017-9411-6.

132. Mattozzi C, Paolino G, Richetta AG, Calvieri S. Psoriasis, vitamin D and the importance of the cutaneous barrier's integrity: an update. *J Dermatol.* 2016;43(5):507–514. doi: 10.1111/1346-8138.13305. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

133. Orgaz-Molina J, Buendia-Eisman A, Arrabal-Polo MA, Ruiz JC, Arias-Santiago S. Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in psoriatic patients: a case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:931–8.

134. Zuchi MF, Azevedo Pde O, Tanaka AA, Schmitt JV, Martins LE. Serum levels of 25-hydroxy vitamin D in psoriatic patients. *An Bras Dermatol.* 2015;90(3):430–2.

135. Kincse G, Bhattoa PH, Heredi E, Varga J, Szegedi A, Keri J, Gaal J. Vitamin D3 levels and bone mineral density in patients with psoriasis and/or psoriatic arthritis. *J Dermatol.* 2015;42(7):679–84.

136. Grazio S, Naglić ĐB, Anić B, Grubišić F, Bobek D, Bakula M, Kavanagh HS, Kuna AT, Cvijetić S. Vitamin D serum level, disease activity and functional ability in different rheumatic patients. *Am J Med Sci.* 2015;349(1):46–9.

137. Elmetts C.A., Korman N.J., Prater E.F. et al. Joint AAD-NPF Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapy and alternative medicine modalities for psoriasis severity measures. 2020 Jul. 29. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.07.087> jaad.2020.07.087.

138. Elvina Murzina Pediatric Psoriasis: Clinical Features and Course // *Open Acc. J. Bio. Sci.* February. 2020: 1(5); 207-209. doi: 10.38125/oajbs.000147.

139. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240000124>.

140. Bajdurin S.A. (2018) *Kliničeskaja gematologija: rukovodstvo dlja vrachej* [Clinical haematology: guide for physicans]. Karaganda: «AKHYIP», 400 p. (in Russian).

141. Greer J. P., Arber D.A., Glader B. et al. (Ed.) (2014) *Wintrobe's clinical hematology* 13th ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2278 p.

142. Hoffman R. [ed.] et al. (1995) Hematology Basic Principles and Practice. 2nd. ed. Churchill Livingstone Inc.: New York, Edinburg, London, Melbourne, Tokyo, 2369 p.

143. Breymann C., Honegger C., Holzgreve W., Surbek D. (2010) Diagnosis and treatment of iron deficiency anemia during pregnancy and postpartum. Arch. Gynecol. Obstet. vol. 282, no. 5, pp. 577 – 580.

144. Rukavitsin O.A. (Ed.) (2015) Gematologija: nazional'noe rukovodstvo [Hematology: national guide]. Moskow: Izdatel'skaja gruppa "GEOTAR-Media", 776 p.

145. Luniova G.G. (eds.) (2013) Klinichna biohimia: pidruchnyk [Manual of Clinical Biochemistry]. Kyiv, Atika, 1156 p. (in Ukrainian).

146. Pasricha S. R., Flecknoe – Brown S. C., Allen K. J., Gibson P. R., McMahon L. P., Olynyk J. K. et al. (2010) Diagnosis and management of iron deficiency anemia: a clinical update. Med. J. Aust., vol. 193, no. 9, pp. 525 – 532.

147. Popovich M. (2020) Zelezodeficitnaja anemia v uslovijah vysokogorja Zakarpat'ja: aktualnost, diagnostika s kompleksnoe lehenie [Iron Deficiency Anemia in Zakarpattia High Mountain Region: Relevance, Diagnosis, and Comperative Treatment]. Gematologija Transfusiologija. Vostochnaja Evropa. Vol.6, no.3, pp. 372-382. (in Russian).

148. Rukavitsyn O. A. (2012) Aktualnie voprosy diagnostiki i lechenija anemii pri chronicheskith zabolevanijach [Topical problems of anemia in chronic diseases diagnostics and treatment]. Klinicheskaja oncogematologia. no. 5(4), pp. 296 – 304 (in Russian).

149. Stuklov N. I., Semenova E. N. (2013) Zelezodeficitnaja anemija. Sovremennaja taktika diagnostiki i lechenija. Kriterii effektivnosti terapii. [Iron deficiency anemia treatment. What is more important, efficiency or tolerability? Is there an optimal decision?]. Zhurnal mezhdunarodnoj meditsyny. no. 1(2), pp. 47 – 55 (in Russian).

150. Vydyborets S. V. (2015) Korrekcija deficita geleza: sovremennye aspekti [Correction of iron deficiency: current aspects]. Gematologija Transfusiologija. Vostochnaja Evropa. no. 1(1), pp. 117 – 122 (in Russian).

151. The prevalence of anemia in women: a tabulation of available information. Geneva. World Health Organization. (1992) WHO/MCH/MSM/92.2.

152. Turner J., Parsi M., Badireddy M. (2020) Anemia. StarPearls [Internet]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499994>.

153. Zabuga Ju. I. Strukturni osoblyvosti emali ta dentinu zubiv liudyny u vikovomu aspekti / Ju. I. Zabuga, V. I. Struk, O. V. Bida // Dosiagnennia biologii ta medycyny. – 2012. - № 2 (20). – S. 43-46.

154. Bajaj D. A comparison of fatigue crack growth in human enamel and hydroxyapatite / D. Bajaj, A. Nazari, N. Eidelman [et al.] // Biomaterials. – 2008. - Vol.29, N. 36. – P. 4847–4854.

155. Tiron O. I. Hierarkhiia struktury zubnoi emali yak osnovnii faktor, shcho zumovliuie anizotropiiu yii mehanichnyh vlastyvostei / O. I. Tiron, I. I. Kuvshynova, V. Ye. Breus [ta in.] / Integratyvna Antropologija. – 2017. - № 2 (30). – S. 47-52.

156. Poliakova R. V. Nestandartnyi podhod k probleme esteticheskogo lecheniia dilatseratsii emali / R. V. Poliakova, O. V. Matskieva, V. I. Samokhina [i dr.] // Stomatologiiia detskogo vozrasta i profilaktika. – 2011. – T. 10. - № 4 (39). – S. 21-23.
157. Kovalenko I. P. Effektivnost lecheniia giperestezii tverdyh tkanei zubov metodom remineralizatsii / I. P. Kovalenko // Sovremennaia stomatologiiia. – 2013. - № 2. – S. 85-88.
158. Jarova S. P. Himichniy sklad dentinu zubiv, urazhenyh pryshyikovym kariiesom, zalezho vid glybyny mikrotrishchin emali / S. P. Jarova, I. I. Zabolotna // Klinichna stomatologiiia. - 2019. - № 1. – S. 4-10.
159. Larson T. D. Enamel craze lines / T. D. Larson // Northwest Dent. – 2014. - № 93 (4). – P. 31-34.
160. Ivanova G. G. Profilaktika treshin emali i dentina, voznikaiushchih v protsesse preparirovaniia zubov / G. G. Ivanova, V. V. Pedder, V. K. Leontev [i dr.] // Institut stomatologii. – 2017. - № 1 (74). - S. 88-89.
161. Özcan M. Bleaching induced tooth sensitivity: do the existing enamel craze lines increase sensitivity? A clinical study / Özcan M., Abdin S., Sipahi C. // Odontology. – 2014. - №102 (2). - P. 197-202.
162. Jarova S. P. Mnogourovnevoe izuchenie rasprostranennosti treshin emali zubov / S. P. Jarova, I. I. Zabolotnaia // Ukrainskii stomatologichnyi almanakh. – 2012. - № 6. – S.28-31.
163. Shamimul H. Cracked tooth syndrome: Overview of literature / H. Shamimul , S. Kuldeep Singh, S. Naseer // Int. J. Appl. Basic Med Res. – 2015. - Vol. 5 (3). – P. 164–168.
164. Shuang W. The extent of the crack on artificial simulation models with CBCT and periapical radiography / W. Shuang X. Yiran, S. Zhengyan [et al.] // PLOS One. – 2017. - № 12 (1).
165. Kovalenko I. P. Diagnostika i lechenie neoslozhnennogo pereloma koronki zuba: avtoref. dis. na soiskanie uch. stepeni kand. med. nauk: spec. 14.01.14 «Stomatologiiia» / I. P. Kovalenko. – Minsk, 2017. – 25 s.
166. Petrushanko V. M. Analiz ta zastosuvannia riznyh grup desensitaizeriv dlia likuvannia giperestezii / V. M. Petrushanko, O. V. Pavlenkova, S. A. Pavlenko [ta in.] // Visnyk problem biologii i medycyny. – 2017. – Vyp. 3, T. 2 (138). – S. 208–210.
167. Борисенко А.В. Заболевания пародонта. – К.: «Медицина». 2013. – 456 с.
168. Данилевский Н.Ф. Систематика болезней пародонта. Вісник стоматології. 1994; 1:17–21.
169. Кононова О.В. Експериментальне обґрунтування застосування адреноблокаторів. Сучасна стоматологія, 2018; 2: 86-89.
170. Кононова О.В. Патогістологічне дослідження впливу комплексу адреноблокаторів на регенерацію кістки щелепи. Сучасна стоматологія, 2018; 3: 36-38.
171. Кононова О.В. Влияние линкомицина на состояние пародонта у крыс с адреналиновым стрессом. Вісник стоматології. 2016; 96 (3): 26-28.

172. Кононова О.В., Борисенко А.В., Левитский А.П. Влияние оральных гелей квертулина и адrenoблокаторов на состояние пародонта у крыс с адреналиновым стрессом. *Вісник стоматології*. 2016; 97 (4): 8-11.
173. Мінцер О.П., Вороненко Ю.В., Власов В.В. Обробка клінічних та експериментальних даних у медицині. К.: Вища школа, 2003. – 350 с.
174. Радюк О.М. Восьмифакторный личностный опросник Спилбергера-Радюка. – Минск, РИВШ; 2009. - 96 с..
175. Свраков Д., Атанасова Е. Пародонтопатии (этиология, клиника и лечение). София: Государственное издательство «Медицина и физкультура». 1962. – 212 с.
176. Тарасенко Л.М., Петрушанко Т.А. Стресс и пародонт. – Полтава, 1999. — 192 с.
177. Genco R.J., Borgnakke W.S. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol 2000* 2013;62:59-94
178. Green J. C., Vermillion J.R. The simplified oral hygiene index. *J. Am. Dent. Assoc.*, 1964; 68: 7-10.
179. Kornman K. Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. *J. Periodontol.* 2008; 79 (8): 1560-1568.
180. Lang N.P., Lindhe J. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. – Somerset : Wiley Blackwell, 2015. - 1480 p.
181. Mühlemann H.R., Son S. Gingival sulcus bleeding — a leading symptom in initial gingivitis. *Helv. Odontol. Acta.*, 1971; 15: 107-110.
182. Parma C. *Parodontopathien*. I.A. Verlag, Leipzig, 1960. – 203 p.
183. O’Leary T.J., Drake R.B., Naylor J.E. The plaque control record. *J. Periodontol.* 1972;43:38.
184. Reners M., Breex M. Stress and periodontal disease. *Int. J. Dent. Hyg.*, 2007; 5 (4): 199-204.
185. Russel A.L. A system of classification and scoring for prevalence surveys of periodontal disease. *J. Dent. Res.*, 1956; 36: 922-925.
186. Tonetti M.S., Van Dyke T.E. Working group 1 of the joint EFP/AAP Workshop. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol* 2013;84(4 Suppl):S24–29.
187. <https://moz.gov.ua/koronavirus-2019-ncov>.
188. Li D, Jin M, Bao P, Zhao W, Zhang S. Clinical characteristics and results of semen tests among men with coronavirus disease 2019. *JAMA Netw Open* 2020;3:e208292.
189. Wade DT, Halligan PW. The biopsychosocial model of illness: a model whose time has come. *Clin Rehabil* 2017;31:995–1004.
190. Wade DT. A teamwork approach to neurological rehabilitation. In: Dietz V, Ward NS. (eds), *Oxford Textbook on Neurorehabilitation*, 2nd edn Oxford University Press, 2020:9–22
191. Siegert RJ, Levack WMM. (eds). *Rehabilitation goal setting: theory, practice and evidence*. CRC Press, 2015

192. Rehabilitation consideration during the COVID-19 outbreak https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52035/NMHMHCOVID19200010_eng.pdf?sequence=6&isAllowed=y [Accessed 21 November 2020]
193. <https://erj.ersjournals.com/content/early/2020/07/30/13993003.02197-2020> [Accessed 21 November 2020]
194. Support for rehabilitation self-management after covid-19- related illness <file:///C:/Users/Roman/Downloads/support-for-rehabilitation-self-management-after-covid-19-related-illness-eng.pdf> [Accessed 21 November 2020]
195. Ahmed H, Patel K, Greenwood D, et al. Long-term clinical outcomes in survivors of coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: a systematic review and meta-analysis of follow-up studies. medrxiv 2020, 2020.04.16.20067975
196. Karelli, F. Current status and quality indicators of education in family physician training in Europe. URL: <http://www.ufm.org.ua/?p=2553> [in Ukrainian]
197. Lehan, V. M., Kryachkova, L. V., Volchek, V. V. Transformation in primary care systems (comparative analysis of approaches in European countries and in Ukraine), Dnepropetrovsk, 2016, 30 [in Ukrainian]
198. Medical assistance 24 hours a day 7 days a week. URL: <https://gorod.dp.ua/news/print/72598> [in Ukrainian]
199. New roles of doctor and patient. URL: <https://www.vz.kiev.ua/novi-rolilikarya-i-patsiyenta/> [in Ukrainian]
200. Russky, K. Primary Care Reforms in Central and Eastern Europe. Lessons for Ukraine. URL: http://cost.ua/files/medical_reform.pdf [in Ukrainian]
201. Zaremba, E., Gritsko. R., Kyak, Y. New arguments regarding the need for family doctors to prepare for the diploma stage. *Medicine*, №5 (73), 2017, 16–19 [in Ukrainian]
202. Хачатрян Г.Р., Лунева А.В. Инновации в медицине и определение их ценности в зарубежных странах: обзор литературы // *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. № 4. 2013. — С. 23-29.
203. Воробьев К.П. Проблемы вхождения технологий доказательной медицины в украинское здравоохранение. Часть 2. Влияние технологий доказательной медицины на организацию клинической науки // *Український медичний часопис* – № 3 (53) – V-VI 2006 С.11-20 https://www.umj.com.ua/uploads/archive/53/pdf/245_rus.pdf
204. Greenhalgh T, Ozbilgin MF, Prainsack B, Shaw S. Moral entrepreneurship, the power-knowledge nexus, and the Cochrane "crisis". *Journal of Evaluation in Clinical Practice*. 2019 Oct;25(5):717-725. DOI: 10.1111/jep.13124.
205. Gøtzsche P. A moral governance crisis: the growing lack of democratic collaboration and scientific pluralism in Cochrane. Copenhagen: Nordic Cochrane Centre. Available at <http://www.deadlymedicines.dk/wp-content/uploads/2018/09/Moral-crisis-in-Cochrane.pdf> Accessed 23.11.2020
206. Косарев В.В., Бабанов С.А. Клинические исследования лекарственных средств и их оценка с позиций доказательной медицины // *Медицина неотложных состояний* -№ 1-2 (32-33) 2011 <http://www.mif-ua.com/archive/article/16256>
207. Ioannidis J.P. Why most published research findings are false // *PLoS Med*. T. 2. № 8 <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020124>

208. Ioannidis JPA. Cochrane crisis: secrecy, intolerance, and evidence-based values. *Eur J Clin Invest*. 2018. <https://doi.org/10.1111/eci.13058>
209. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019): situation report – 72 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [cited 2020 Nov 20]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200401-sitrep-72-covid-19.pdf?sfvrsn=3dd8971b_2
210. Кабінет Міністрів України. Про запобігання поширенню на території України коронавірусу COVID-19 [Internet]. Київ, 2020 [цитовано 20 Лист 2020]. Постанова №211 від 11 березня 2020 р. Доступно на: <https://www.kmu.gov.ua/npas/pro-zapobigannya-poshim110320rennyu-na-teritoriyi-ukrayini-koronavirusu-covid-19>
211. World Health Organization. Primary health care and health emergencies. [Internet]. Geneva, 2018 [cited 20 Nov 2020]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/326451/WHO-HIS-SDS-2018.52-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
212. Danny CL, Eleftherios PD, James LJ, Alan M, Allan SJ, Aldo C. Natriuretic Peptides in Heart Failure. *Cor et Vasa*. 2013;55(4):e370-6.
213. Yamamoto K, Burnett JC, Redfield MM. Effect of endogenous natriuretic peptide system on ventricular and coronary function in failing heart. *Am J Physiol*. 1997;273(5 Pt 2):H2406–14.
214. Liang F, O’Rear J, Schellenberger U, Tai L, Lasecki M, Schreiner GF, Apple FS, Maisel AS, Pollitt NS, Protter AA. Evidence for functional heterogeneity of circulating B-type natriuretic peptide. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(10):1071–8.
215. Shah RV, Truong QA, Gaggin HK, Pfannkuche J, Hartmann O, Januzzi JL. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide and pro-adrenomedullin testing for the diagnostic and prognostic evaluation of patients with acute dyspnoea. *Eur Heart J*. 2012;33(17):2197–205.
216. Januzzi JL, Rehman S, Mueller T, van Kimmenade RR, Lloyd-Jones DM. Importance of biomarkers for long-term mortality prediction in acutely dyspneic patients. *Clin Chem*. 2010;56(12):1814–21.
217. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(3):161–7.
218. Han-Na K, James LJ. Natriuretic Peptide Testing in Heart Failure. *J Circulation*. 2011;123:2015-19.
219. Sawada Y, Suda M, Yokoyama H, Kanda T, Sakamaki T, Tanaka S, Nagai R, Abe S, Takeuchi T. Stretch-induced hypertrophic growth of cardiocytes and processing of brain-type natriuretic peptide are controlled by proprotein-processing endoprotease furin. *J Biol Chem*. 1997;272(33):20545–54.
220. Richard TG, Michael F, James LJ. Natriuretic peptide-guided heart failure management. *European Heart J*. 2014;35(1):16–24.
221. Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33:1787-1847.

222. Araujo JP, Azevedo A, Lourenco P, Rocha-Goncalves F, Ferreira A, Bettencourt P. Intraindividual variation of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with stable heart failure, *Am J Cardiol.* 2006;98:1248-50.
223. Bhurint Siripanthong, Saman Nazarian, Daniele Muser, Rajat Deo, Pasquale Santangeli, Mohammed Y Khanji et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm* 2020 Sep;17(9):1463-1471. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.05.001.
224. Boychuk TM, Tashchuk VK, Ivanchuk PR Certificate of registration of copyright to the work №73687 Computer program Software diagnostic complex "Smart ECG ". Date of registration 05.09.2017
225. Chen L. Li X. Chen M. Feng Y. Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res.* 2020; 116: 1097-1100
226. Emmanuel Villa, Matteo Saccocci, Antonio Messina, Diego Maffeo, Antonino Pitì, Federico Bianchetti et al. COVID-19 and coronary artery disease: selective and collaborative use of resources during public health crisis. *G Ital Cardiol (Rome).* 2020 May;21(5):360-363. doi: 10.1714/3343.33135.
227. Eric Peterson, Kevin Bryan Lo, Robert DeJoy, Grace Salacup, Jerald Pelayo, Ruchika Bhargav et al. The relationship between coronary artery disease and clinical outcomes in COVID-19: a single-center retrospective analysis. *Coron Artery Dis.* 2020 Jul 23. doi: 10.1097/MCA.0000000000000934.
228. Hasan Ali Barman, Adem Atici, Irfan Sahin, Gokhan Alici, Esra Aktas Tekin, Ömer Faruk Baycan et al. Prognostic significance of cardiac injury in COVID-19 patients with and without coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2020 Jun 19;10.1097/MCA.0000000000000914. doi: 10.1097/MCA.0000000000000914.
229. J. McLaren «ECG Cases 8 Cardiovascular Emergencies During The COVID-19 Pandemic» Emergency medicine cases [document on Internet] [cited 2020 October 25]. Available from: <https://emergencymedicinescases.com/ecg-cases-8-cardiovascular-emergencies-during-the-covid-19-pandemic>
230. Jia He, Bo Wu, Yaqin Chen, Jianjun Tang, Qiming Liu, Shenghua Zhou et al. Characteristic Electrocardiographic Manifestations in Patients With COVID-19. *Can J Cardiol.* 2020 Jun;36(6):966.e1-966.e4. doi: 10.1016/j.cjca.2020.03.028.
231. Langner Ph. Jr, Geselowitz DB. Diagnosis of effort angina pectoris at rest by first derivative electrocardiography. *Am Heart J.* 1962 Dec;64:805-14.
232. Malinovskaya IE, Tashchuk VK, Shumakov VA Differentiated ECG and transesophageal electric cardio stimulation in the diagnosis of coronary heart disease. *Medical Practice.* 1990; 3: 50-52.
233. Meyers P, Grauber K Instructive ECGs in Emergency Medicine Clinical Context [document on Internet] [cited 2020 October 30]. Available from: <http://hqmeded-ecg.blogspot.com/search/label/COVID>
234. Payam Dehghani, Laura J Davidson, Cindy L Grines, Keshav Nayak, Jacqueline Saw, Prashant Kaul et al. North American COVID-19 ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction (NACMI) registry: Rationale, design, and implications // *Am Heart J.* 2020 Sep;227:11-18. doi: 10.1016/j.ahj.2020.05.006.

235. Siddamreddy S, Thotakura R, Dandu V, et al. (April 22, 2020) Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) Presenting as Acute ST Elevation Myocardial Infarction. *Cureus* 12(4) [Internet] [cited 2020 October 25]. Available from: <https://www.cureus.com/articles/30976-corona-virus-disease-2019-covid-19-presenting-as-acute-st-elevation-myocardial-infarction>

236. Tashchuk VK, Ivanchuk PR, Polyanskaya OS, Rusnak IT. Software design for quantitative evaluation of electrocardiogram: possibilities and wave T examination. *Klinical anatomy and operative surgery*. 2015; 14 (4): 10-6.

237. Tashchuk VK, Polyanska OS, Ivanchuk PR, Kostenko OV, Zlonikova KM. Creating software for quantitative assessment of ST segment changes on ECG. *Clin. and experim. pathol*. 2015; 14 (1): 155-9.

238. The European Society for Cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic [Internet]. Last update: 10 June 2020 [cited 2020 October 22]. Available from: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>.