Наукове періодичне видання

# МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

Науковий журнал

# 18 (18) 2019

Львів
2019

*Наукове періодичне видання*

# ***Медичний форум***

*Науковий журнал*

# 18 (18) 2019

Редактор, коректор – Римарчук Л.Г.
Верстка-дизайн – Калабухова С.Ю.

*Відповідальність за підбір, точність наведених на сторінках журналу фактів, цитат, статистичних даних, дат, прізвищ, географічних назв та інших відомостей, а також за розголошення даних, які не підлягають відкритій публікації, несуть автори опублікованих матеріалів. Редакція не завжди поділяє позицію авторів публікацій. Матеріали публікуються в авторській редакції. Передрукування матеріалів, опублікованих в журналі, дозволено тільки зі згоди автора та видавця. Будь-яке використання – з обов'язковим посиланням на журнал.*

**Свідоцтво про державну реєстрацію:** КВ № 20513-10313Р від 20 грудня 2013 р.
**Засновник журналу:** «Львівська медична спільнота»

Видавник: «Львівська медична спільнота»
79000, м. Львів, а/с 6153
www.medicinelviv.org.ua
E-mail: journal@medicinelviv.org.ua
Телефон: +38 099 415 06 39

© «Львівська медична спільнота», 2019
© Автори наукових статей, 2019
© Оформлення Яковенко С.А., 2019

**ЗМІСТ**

**Макаренко М.О.**
УДОСКОНАЛЕНА МЕТОДИКА ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ
ПРИ ОСТЕОХОНДРОЗІ ХРЕБТА У ДОРОСЛИХ……**4**

**Blazheyevskiy M.Ye., Kovalenko V.S.**
DETERMINATION OF CYTOCHROME C BY A CHEMILUMINESCENCE
METHOD WITH LUMINOL IN BIOLOGICAL OBJECTS……**7**

**Поддубная А.А., Вивсянник В.В., Дудудчак А.В., Скоролетняя И.И., Маковийчук К.Я.**
КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ОПТИМАЛЬНЫХ ПОДХОДОВ
К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ……**10**

**Цисар Ю.В., Канюк О.С.**
РОЛЬ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ В РОЗВИТКУ
ЮВЕНІЛЬНИХ МАТКОВИХ КРОВОТЕЧ……**14**

**Черкасов В.Г., Дзевульская И.В., Маликов А.В.**
РАЗВИТИЕ АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ЗНАНИЙ
ЛЕОНАРДО ДА ВИНЧИ В ЕГО РАБОТАХ……**17**

**Настюк М.В., Цисар Ю.В.**
ОЦІНКА ЦИТОКІНОВОГО СТАТУСУ ЯК КРИТЕРІЙ ЕФЕКТИВНОСТІ
ЛІКУВАННЯ ПУБЕРТАТНИХ МЕНОРАГІЙ У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ……**22**

**Перемот С.Д.**
ПАРАДИГМА ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ
ТА ЗАХВОРЮВАНЬ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ……**25**

**Петелицький О.О., Цисар Ю.В.**
ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ ПУБЕРТАТНИХ
МАТКОВИХ КРОВОТЕЧ У ДІВЧАТ З СУПУТНЬОЮ ПАТОЛОГІЄЮ……**30**

**Потапов С.М., Арсен'єв О.В., Горголь Н.І., Плітень О.М., Галата Д.І.**
ПРОГНОЗУВАННЯ СТАДІЇ ПУХЛИННОЇ ПРОГРЕСІЇ
ГЕРМІНОГЕННОЇ ПУХЛИНИ ЯЄЧКА……**33**

**Сливка Н.О.**
ПРЕДИКТОРИ ВИЖИВАННЯ ПАЦІЄНТІВ
ІЗ ГЕПАТОРЕНАЛЬНИМ СИНДРОМОМ ……**40**

**Смілянська М.В.**
ПЕРСОНАЛІЗАЦІЯ ВАКЦИНАЦІЇ В КОНТЕКСТІ
ВПРОВАДЖЕННЯ МОДЕЛІ 4П-МЕДИЦИНИ В УКРАЇНІ……**43**

**Маслак Г.С., Хмельникова Л.І., Більчук В.С.**
ОСОБЛИВОСТІ НАВЧАННЯ ХІМІЧНИМИ ДИСЦИПЛІНАМИ
СТУДЕНТІВ-ІНОЗЕМЦІВ ПРИ ПІДГОТОВЦІ ПРОВІЗОРІВ……**48**

**Макаренко М.О.,**
*студент ІІ курсу факультету фізичної реабілітації*
*Придніпровської державної академії фізичної культури і спорту*

# УДОСКОНАЛЕНА МЕТОДИКА ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ОСТЕОХОНДРОЗІ ХРЕБТА У ДОРОСЛИХ

У статті висвітлено проблему комплексної фізичної реабілітації при дегенеративно-дистрофічних процесах в хребті. Запропоновано універсальну методику відновного лікування при остеохондрозі хребта у дорослих. Визначено переваги даної методики в порівнянні з загальноприйнятими.
**Ключові слова:** фізична терапія, лікувальна фізична культура, остеохондроз хребта у дорослих.

В статье освещена проблема комплексной физической реабилитации при дегенеративно-дистрофических процессах в позвоночнике. Предложена универсальная методика восстановительного лечения при остеохондрозе позвоночника у взрослых. Определены преимущества данной методики по сравнению с общепринятыми.
**Ключевые слова:** физическая терапия, лечебная физическая культура, остеохондроз позвоночника у взрослых.

The article considers the problem of complex physical rehabilitation in degenerative processes in the spine. A universal method of rehabilitation treatment for this pathology is considered. The advantages of this technique in comparison with generally accepted ones are determined.
**Key words:** physical rehabilitation, exercises, adult osteochondrosis of spine.

**Вступ.** Остеохондроз хребта є основною причиною болю в спині. Термін «остеохондроз» з'явився від грецького коріння osteon – «кістка» і chondr – «хрящ». Остеохондроз – захворювання хребта, що характеризується дегенерацією міжхребцевого диска зі значним зниженням його висоти, склерозуванням дискових поверхонь хребців і реактивним розростанням крайових остеофітів [1, с. 1]. Остеохондроз може бути викликаний: а) внутрішніми причинами (порушення внутрішньоутробного розвитку хребта; вікові зміни хрящової тканини, порушення обміну речовин та ін.); б) зовнішніми причинами (травми хребта, інфекції, неправильний розподіл навантаження на хребет, ослаблені м'язів спини, викривлення хребта, плоскостопість, гіподинамія, робота в незручній позі, незручні подушки для сну та ін.). Остеохондроз пов'язаний з особливостями харчування і кровопостачання кісткової і хрящової тканин. Він може вразити як літніх, так і молодих людей, людей з неправильною поставою, так і добре фізично тренованих. Основними симптомами захворювання є: біль та дискомфорт в шиї, спині, плечах; перенапруження й оніміння м'язів і кінцівок; головний біль; запаморочення при різкому повороті голови; нудота блювота; «мушки» і кольорові плями перед очима; зниження гостроти зору; дзвін у вухах; підвищена стомлюваність; сонливість та ін.. Лікування остеохондрозу спрямовано на зупинку дегенерації в міжхребцевому диску та відновлення біомеханіки хребта. Серед існуючих методів перевага надається фізіотерапевтичним методикам (електрофорез, магнітотерапія, ультразвукова терапія, лазерна терапія, заняття на спеціальних тренажерах, масаж, ортопедична гімнастика). Медикаментозне втручання застосовується в якості «швидкої допомоги», тимчасового знеболювання при виникненні гострого болю [3, с. 3; 5, с. 8]. З метою збереження здоров'я хребта та профілактики захворювання рекомендовано: раціональне харчування (вживати продукти з достатнім вмістом вітамінів, кальцію, магнію та мінеральних речовин); уникнення падіння та стрибків з висоти; обмеження вертикального навантаження; часта зміна положень тіла; регулярне виконання фізичних вправ, спрямованих на зміцнення та підтримку м'язового каркасу; стежити за поставою, ходою, не горбиться і не сутулитися; запобігати зайвої ваги; спати на ортопедичному матраці; носити зручне взуття; приймати контрастний душ, загартовувати організм [2, с. 15; 4, с. 4].

Аналіз сучасних літературних джерел свідчить, що пошук шляхів підвищення ефективності лікування, відновлення та профілактики при остеохондрозі хребта лежить у напрямку застосування комплексного підходу до фізичної реабілітації з поєднанням реабілітаційних пристроїв та лікувальної гімнастики (ЛГ).

**Мета дослідження –** підвищення ефективності фізичної терапії хворих на ОХЗ хребта на підставі використання вертебрологічного пристрою та балансовочного диску із застосуванням спеціально розроблених вправ ЛГ.

**Матеріали та методи**. У дослідженні взяли участь 30 пацієнтів віком від 35 до 55 років, які шляхом випадкової вибірки були розподілені на дві групи: контрольну групу (КГ) склали 15 осіб (жінок) у віці (42,20±1,24) роки, в основну групу (ОГ) увійшли 15 пацієнтів (жінок) віком (42,27±0,88) роки.

Застосовано клінічні та функціональні методи дослідження (аналіз медичних карток, опитувальник ЯЖ SF-36, тест Шобера, розгинання хребта, тест «пальці-підлога», вимірювання обхватів стегна, функціональна проба для визначення витривалості м'язів розгиначів спини, функціональна проба для визначення витривалості м'язів черевного пресу), які проходили у три етапи:

**На першому етапі** дослідження здійснювався аналіз науково-методичної літератури, методик ЛГ, визначалися методи контролю її ефективності.

**На другому етапі** проводилось клінічне дослідження хворих на базі ТОВ «Євроспайн-Дніпро».

**На третьому етапі** проведена статистична обробка даних первинного та повторного досліджень, проаналізовані отримані результати, сформульовані висновки та проведено остаточне оформлення роботи.

**Результати дослідження та їх обговорення.** На початковому етапі клінічного дослідження була проведена диференційна характеристика факторів ризику виникнення дегенеративно-дистрофічних змін хребта. Згідно з цими даними превалюючими факторами розвитку дегенеративних захворювань в обох групах є гіпокінезія, надлишкова маса тіла, гормональні зсуви у жінок та сколіотична постава в анамнезі.

Встановлено, що інтенсивність болю всі пацієнти контрольної та основної групи оцінили як помірну, за візуальною аналоговою шкалою – (62,27±0,81) бала у пацієнтів основної групи і (62,53±1,11) бали – контрольної групи. Антропометричні дослідження дозволило встановити, що за ІМТ у 60% пацієнтів контрольної групи і у 60% основної групи спостерігалася надлишкова маса тіла: (25,72±0,63) кг/см$^2$ і (25,41±0,49 ) кг/см$^2$

Оцінка якості життя пацієнтів з остеохондрозом попереко-крижового відділу хребта у дорослих на початковому етапі дослідження у пацієнтів КГ та ОГ показала зниження показника соціальної активності в 1,02 рази у пацієнтів ОГ свідчить о редукції соціальних контактів у пацієнтів з остеохондрозом хребта.

Згідно з отриманими даними відмічалось значне зниження показника фізичного болю (BP) в 1,6 рази ($p<0,05$),загального сприйняття здоров'я (GH) знижено в 1,09рази ($p<0,05$), також знижений показник ролі фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності (RP) у 1,05 рази ($p<0,05$). Серед знижених показників пацієнтів КГ була виявлена залежність між ступенем вираженості болю (BP) та загальною оцінкою здоров'я (GH) ($p<0,05$),у той час, як для ОГ така закономірність була не достовірна ($p>0,05$), натомість у хворих ОГ відмічається взаємодія фактору болю (BP) на показники фізичного функціонування (PF) ($p<0,001$). Також у пацієнтів ОГ спостерігається незначне зниження показнику соціальної активності (SF) у 1,01 р, що обумовлено взаємодією з показником фізичного функціонування (PF) ($p<0,05$).

Дослідження функціональної здатності поперекового відділу хребта в сагітальній та фронтальній площині, а також показники силової витривалості м'язів спини і черевного преса у обстежених пацієнтів вказували на значне погіршення рухливості (гнучкості) хребта в поперековому відділі при його згинанні, розгинанні і нахилах вправо у хворих обох груп.

Показники становий сили і силової витривалості м'язів спини і черевного преса у пацієнтів обох груп були однаково зниженими.

Таким чином, остеохондроз попереково-крижового відділу у пацієнтів супроводжувався больовим синдромом помірної інтенсивності, надлишковою вагою тіла і зниженням функціональних можливостей хребетного стовпа і силової витривалості м'язової системи.

Курс реабілітації хворих обох груп склав 1 місяць. Протягом цього періоду всім пацієнтам контрольної групи заняття проводилися за традиційною методикою центра «Євроспайн»: вертебре-суглобова гімнастика із застосуванням вертебрологічного пристрою, масаж, дозовані фізичні вправи, дихальна гімнастика, музикотерапія, рекомендацій по харчуванню та поступовим виробленням певного стереотипу рухів.

Запропонована методика центру хребта «Eurospine» із застосуванням вертебрологічного пристрою «ПАТЕНТ» №126016, який має форму вигнутої дуги до якої прикріплені наступні деталі:

- ложемент,
- верхній валик,
- масажні валики грудного відділу хребета,
- нижній валик,
- верхні еспандери, нижні еспандери,
- тримач.
- петлю Глісона.

У програму фізичної реабілітації пацієнтів основної групи, окрім вище перерахованих, включалися:

**1. Вправи на балансуючому диску.**

Завдяки цьому тренажеру знімається напруга хребта, відбувається його розвантаження і зміцнення м'язів спини. Снаряд покращує поставу, тренує вестибулярний апарат. На поверхні приладу є масажні виступи, що потрібно для поліпшення кровообігу в ногах.

Вправи на балансуючому диску проходили у три етапи:

На ***першому етапі*** спочатку треба звикнути до снаряду і навчитися гарно тримати баланс упродовж 5 хвилин ( на обох ногах та на одній).

На ***другому етапі*** включалися динамічні рухи руками у різних площинах та також із застосуванням гімнастичної палки, гумової стрічки та гантелей вагою 1,5 кг.

На ***третьому етапі*** виконувалось балансування із закритими очима.

**2. Вправи, спрямовані на зниження маси тіла: циклічні вправи аеробної спрямованості (лікувальна дозована ходьба).**

При ходьбі відбувається ритмічне чергування напруження і розслаблення м'язів нижніх кінцівок, що позитивно впливає на крово- і лімфообіг, протидіючи виникненню застійних явищ. Дозована ходьба – найбільш звична навантаження; її доцільно застосовувати і в відновлювальному лікуванні ослаблених хворих. Фізичне навантаження збільшують поступово, подовжуючи дистанцію, прискорюючи темп ходьби; при цьому обов'язково потрібно враховувати рельєф місцевості.

Дозовані пішохідні прогулянки проводяться по рівній місцевості, починаючи з маршруту протяжністю 1000 м, потім по маршруту протяжністю до 2000 м і лише потім до 3000 м. На початку лікування рухом доцільна ходьба в темпі, властивому даному хворому, а при добрій переносимості прогулянок через кожні 3-5 днів слід збільшувати дистанцію на 500-1000 м, прискорюючи при цьому темп ходьби і відповідно зменшуючи число пауз для відпочинку та їх тривалість.

**Варіанти швидкості ЛДХ:**

• дуже повільна – 60-70 кроків за хвилину, або 2.5-3 км/год; (пульс 80-85уд/хв)

• повільна – 70-90 кроків за хвилину, або 3-3.5 км/год (пульс 85-95 уд/хв);

• середня – 90-120 кроків за хвилину, або 4-5.6 км/год (пульс 95-120 уд/хв);

• швидка – 120-140 кроків за хвилину, або 5.6-6.4 км/год (пульс 120-130 уд/хв);

• дуже швидка – понад 140 кроків за хвилину, або понад 6.5 км/год (пульс 130-150 уд/хв).

Мінімальна доза ЛДХ, що забезпечує нормальне функціонування організму людини, дорівнює, приблизно, одній годині ходьби на добу. Люди, хворі на остеохондроз, повинні під час ЛДХ відпочивати 2-4 рази протягом години. Кращий відпочинок для хребта – лежачи і на четвереньках. Тому такі хворі під час ЛДХ брали із собою легку підстилку хоча б для відпочинку сидячи. Після загострень остеохондрозу тривалість ходьби відновлюється поступово. Темп ходьби по самопочуттю і носового дихання.

**3. Вправи на гнучкість попереку та с гімнастичною палкою, дихальні вправи.**

Після лікування інтенсивність болю за ВАШ в 40,0% випадках знизилася до (26,53±1,58) бала ($p<0,01$) у пацієнтів контрольної групи і в 60,0% пацієнтів основної – до (18,47±0,70) ($p<0,01$).

Індекс маси тіла у 46,6% пацієнтів основної групи після лікування знизився до (22,76±0,16) кг/м$^2$, у пацієнтів контрольної групи ІМТ після лікування знизився до (23,84±0,63) кг/м$^2$.

У пацієнтів основної групи спостерігалося поліпшення рухливості хребта в сагітальній площині: згинання покращився в 0,67 ($p<0,05$) нахил вперед в 1,47 рази ($p<0,05$) в розгинанні, порівняно з пацієнтами контрольної групи статистично достовірних розбіжностей не виявлено.

Рухливість поперекового відділу хребта (нахили вліво і вправо) між пацієнтами контрольної та основної групи статистично достовірних розбіжностей не виявлено.

Показники силової витривалості м'язів спини у пацієнтів основної групи відновилися в 2,6 рази ($p<0,001$), м'язів черевного преса в 3,13 рази ($p<0,05$) в порівнянні з пацієнтами контрольної групи.

Згідно з наведеними даними, показники якості життя зросли в обох групах на заключному етапі дослідження. Роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності (RP) в КГ зменшилась у 1,05 рази ($p<0,05$), показник фізичного болю (BP) у цій групі знизився у 1,1 рази ($p<0,05$), а також показник фізичної активності (SF) підвищився у 1,03 рази ($p<0,05$). В ОГ значно зменшився показник фізичного болю (BP) у 1,17 рази ($p>0,05$), що у стільки ж (1,17 рази ($p>0,05$)) перевищує цей показник в КГ. У зв'язку з цим в ОГ зріс показник загального сприйняття здоров'я (GH) у 1,10 рази ($p>0,05$), та як наслідок – підвищення показника фізичного функціонування (PF) у 1,09 рази ($p>0,05$). Таким чином основним показником, який набув якісного змінення в обох групах є показник фізичного болю (BP), який обумовлює трансформацію інших показників. В КГ цими показниками є: роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності (RP), який у зв'язку зі зменшенням больових відчуттів дещо зріс,та показник фізичної активності (SF) який також підвищився після зменшення ролі фізичних проблем та больових відчуттів.

В ОГ зменшення показника фізичного болю (BP) призвело до підвищення показника загального сприйняття здоров'я (GH) у хворих цієї групи, який взаємодіє з підвищеним показником фізичного функціонування (PF).

**Висновки.**

1. Запропоновано удосконалену методику фізичної терапії для хворих з остеохондрозом попереко-крижового відділу хребта з комплексним застосуванням механічної тракції хребта на похилій площині, лікувальної гімнастики, балансовочного диску, масажу.

2. Порівняно з традиційними підходами, дана методика більш виразно та цілеспрямовано впливає на відновлення рухових функцій, гнучкості, зниження інтенсивності больового синдрому у хворих на остеохондроз попереко-крижового відділу хребта, а також поліпшує кровопостачання артерій нижніх кінцівок.

3. Ефективність запропонованої методики дозволяє вважати доцільним подальшу розробку реабілітаційних програм при остеохондрозі хребта з комплексним застосуванням вертебрологічних пристроїв та спеціально розроблених вправ лікувальної гімнастики.

**Література:**

1. Черкасова В. Г. Лікувальна фізична культура при остеохондрозі хребта: метод, рекомендації. Перм: Престайм, 2010. 23 с.

2. Горяна Г. А. Позбавтеся від остеохондрозу. К .: Либідь, 1991. 80 с.

3. Данилов І. М. Остеохондроз для професійного пацієнта. Київ: Аллатра, 2010. 416 с.

4. Дикуль В. Лікуємо спину від остеохондрозу. М .: Ескімо, 2011, 100 с.

5. Тумко І. Н. Кращі методи лікування остеохондрозу. М .: Фоліо, 2013. – 130 с.

**Blazheyevskiy M.Ye.,**
*Doctor of Chemical Sciences, Professor,*
*Professor of Department of Physical and Colloid Chemistry*
*National University of Pharmacy*

**Kovalenko V.S.,**
*Graduate student*
*of Department of Analytical Chemistry*
*National University of Pharmacy*

# DETERMINATION OF CYTOCHROME C BY A CHEMILUMINESCENCE METHOD WITH LUMINOL IN BIOLOGICAL OBJECTS

A sensitive, rapid, and simple chemiluminescence (CL) procedure was proposed for the assay of Cytochrome *c* (Cyt *c*). The determination of Cytochrome *c* was achieved by monitoring the chemiluminescence emission from the luminol-hydrogen peroxide reaction in the presence of Cyt *c*. Under optimum conditions, the linearity of the results was examined by measuring a series of standard solutions. The maximum CL intensity was found to be proportional to Cyt *c* concentration, and the response to the concentration was linear over the range from 0.18 to 1.8 μg $ml^{-1}$ with the detection limit of 0.06 μg $ml^{-1}$ (3σ, *n*=5). The regression equation was, $I_{CL}$ = (0.59±0.03) × C, $r^2$=*0.9986*; LOQ (10S)=0.18 μg $mL^{-1}$. The recoveries for the different concentration levels varied from 98.0% to 109.0% with a relative standard deviation of less than 3.0%. A result determination of the concentration of Cyt *c* in serum of mice in norm (*n*=5; *P*=0.95) was 5.95±0.2 μmol·$L^{-1}$ (RSD=2.5%).

**Key words:** Chemiluminescence, Cytochrome *c*, Determination, mice serum.

Для кількісного визначення Цитохрому *c* (Cyt *c*) була запропонована чутлива, швидка та проста хемілюмінесцентна (CL) методика. Визначення Цитохрому *c* було досягнуто за допомогою моніторингу хемілюмінесцентного віпромінювання в реакції гідроген перекису з люмінолом в присутності Cyt *c*. За оптимальних умова лінійність концентраційної залежності була досліджена шляхом вимірювання серії стандартних розчинів. Було виявлено, що максимальна інтенсивність CL пропорційна концентрації Cyt *c*, а відгук залишався лінійним в інтервалі концентрацій від 0,18 до 1,8 мкг $мл^{-1}$ з межею виявлення 0,06 мкг $мл^{-1}$ (3S, *n* = 5). Рівняння регресії мало вигляд $I_{CL}$ = (0,59 ± 0,03) × *C*, $r^2$ = 0,9986; *LOQ* (10S) = 0,18 мкг $мл^{-1}$. Знайдене значення для різних рівнів концентрації коливалося від 98,0% до 109,0% при RSD < 3,0%. Результат визначення концентрації Cyt *c* у сироватці крові мишей в нормі (*n* = 5; *P* = 0,95) становив 5,95±0,2 мкмоль × $L^{-1}$ (RSD = 2,5%).

**Ключові слова:** хемілюмінесценція, Цитохром *С*, визначення, сироватка мишей.

Чувствительная, быстрая и простая хемилюминесцентная (ХЛ) методика была предложена для количественного определения Цитохрома *c* (Cyt *c*). Определение Cyt *c* было достигнуто путем мониторинга эмиссии хемилюминесценции в реакции перекиси водорода с люминолом в присутствии Cyt *c*. В оптимальных условиях линейность результатов была исследована путем измерения серии стандартных растворов. Было обнаружено, что максимальная интенсивность ХЛ была пропорциональна концентрации Cyt *c*, и зависимость оставалась линейной в диапазоне от 0,18 до 1,8 мкг $мл^{-1}$ с пределом обнаружения 0,06 мкг $мл^{-1}$ (3S, *n* = 5). Уравнение регрессии имело вид: $I_{CL}$ = (0,59 ± 0,03) × *C*, $r^2$ = 0,9986; LOQ (10S) = 0,18 мкг $мл^{-1}$. Величина найденного среднего значения для разных уровней концентрации варьировались от 98,0% до 109,0% с относительным стандартным отклонением менее 3,0%. Результат определения концентрации Cyt *c* в сыворотке мышей в норме (*n* = 5; P = 0,95) составил 5,95±0.2 мкмоль $L^{-1}$ (RSD = 2,5%).

**Ключевые слова:** хемилюминесценция, Цитохром *c*, определение, сыворотка мышей.

Cytochrome *c* (Cyt *c*) is a small heme protein that is localized in the compartment between the inner and outer mitochondrial membranes where it functions to transfer electrons between complex III and complex IV of the respiratory chain. It can also form an intimate association with the mitochondrion-specific phospholipid cardiolipin that induces a conformational change in the protein enabling it to act as a peroxidase catalyzing the oxidation of cardiolipin and thereby instigating a chain of events that leads to apoptosis.

Cyt *c* can catalyze the oxidation of various electron donors by hydrogen peroxide ($H_2O_2$), including Luminol. With ferrocytochromes with oxidation reactions, there is a phase delay corresponding to $H_2O_2$ mediated cytochrome c oxidation to the iron state; no phase delay with ferricytochrome *c* is observed (Fig. 1). However, short pre-incubation of ferricytochrome with $H_2O_2$ increases its catalytic activity to progressive inactivation and degradation. Superoxide ($O^{2-}$) and hydroxyl radical (·OH) are not involved in this catalytic activity because it was not sensitive to superoxide dismutase (SOD) or mannitol [1].

Currently obtained results are consistent with an initial activation of Cyt *c* by $H_2O_2$ to a catalytically more active species in which a high oxidation state of an oxo-heme complex mediates the oxidative reactions. The lack of SOD effect on cytochrome c-catalyzed, $H_2O_2$-dependent luminol chemiluminescence supports a mechanism of chemiexcitation whereby a luminol endoperoxide is formed by direct reaction of $H_2O_2$ with an oxidized luminol molecule, either luminol radical or luminol diazoquinone [1].

High-performance liquid chromatography [2] and capillary electrophoresis (CE) [3] were reported for the determination of Cyt c. Compared with other methods for the assay of Cyt c, CL method offers the advantages

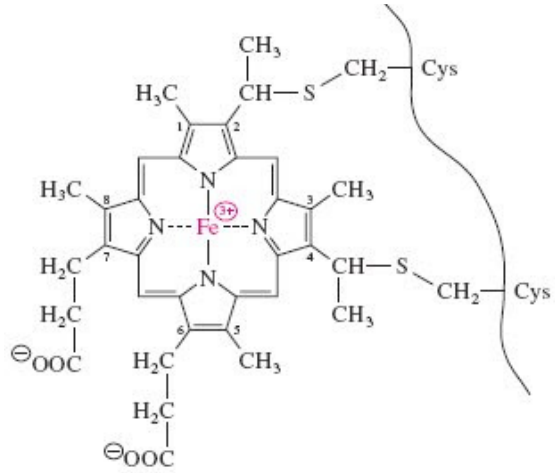



**Fig. 1. Cyt *c* heme group**

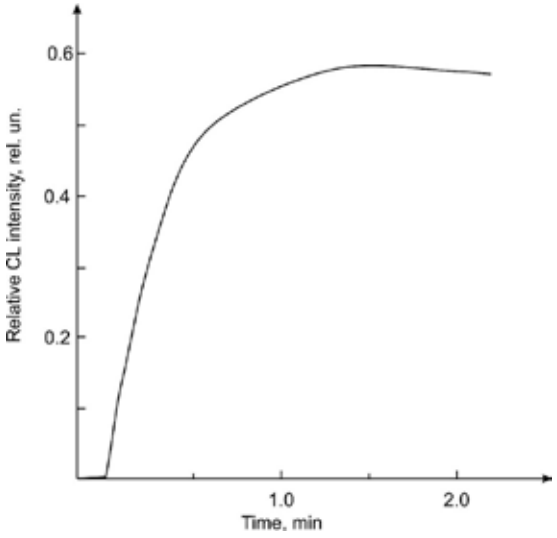



**Fig. 2. Kinetic CL intensity–time profile in Luminol–$H_2O_2$–Cyt *c* system (for 1.5 μg ml$^{-1}$ Cyt *c*). *c*(NaOH) = 0.02 mol·L$^{-1}$, *c*($H_2L$) = 1·10$^{-4}$ mol·L$^{-1}$, *c*($H_2O_2$) =0.85·10$^{-3}$ mol·L$^{-1}$**

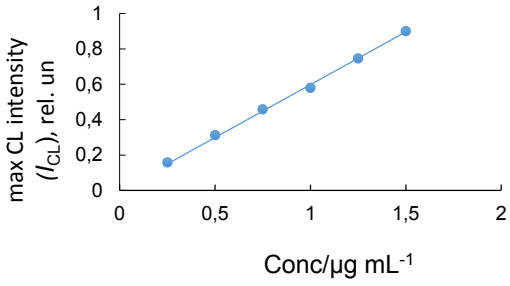



**Fig. 3. Effect of Cyt *c* concentration on max CL intensity in Luminol–$H_2O_2$–Cyt *c* system**

of simplicity of apparatus, low reagent consumption, higher sensitivities, and higher sample throughput [4].

A sensitive and simple CL procedure was proposed for the determination of Cyt c in a flow injection (FI) system, giving a linear ranging from 5 to 700 ng ml$^{-1}$ [5]. The proposed method was applied to the determination of Cyt *c* in pharmaceutical injections and human serum samples.

**In this work**, the chemiluminescent activity of Cyt *c* was studied in order to quantitative determination of enzyme in serum of mice in a static system. A discrete portions of the Cl reagent and the sample are mixed rapidly in reaction cell. A final reagent (containing $H_2O_2$ solution) that initiated the CL was added with a semi-automatic injector. The whole CL intensity-versus-reaction-time profile was monitored. As an analytical signal was taken the maximum CL intensity (peak height). By measuring the increment of the CL intensity, the concentration of Cyt *c* could be quantitatively determined, viz. $I_{CL} = I_s - I_o$, where $I_s$ and $I_o$ are the maximum CL intensity in the presence and absence of Cyt *c*, respectively (Fig. 2).

The intensity of chemiluminescence was measured using an FEU-84-A photomultiplier tube with Low current meter IMT-0.5. The signal was recorded with a LINE RECORDER TZ 4620 recorder (LABORATORNI PŘISROJE PRAHA). Solutions were rapidly injected (0.1 s) into a hemispherical quartz cuvette mounted on the front of the phototube. The standard concentrations of substrates in the reaction mixture were as follows: 10 mM $H_20_2$, 20 mM NaOH, 0.125-1.5 μg cytochrome *c* and water up to 10 cm$^3$. The temperature was 22-25°C. The reproducibility of chemiluminescence peak heights was about 5-10% and each measurement was repeated five to eight times. All results are expressed as $\bar{x} \pm ts/\sqrt{n}$ in which $\bar{x}$ is the mean and *s* the standard deviation of *n* determinations; *t* is a factor dependent on *n* and the confidence level. In our studies, *n* varied between 5 and 7, and or the confidence level we chose 95%.

**Reagents and solutions.** Bovine heart Cyt *c* (Samson-Med production, Peterburg, Russia), molecular weight 12800 g mol$^{-1}$; $\varepsilon_{550}/\varepsilon_{280}$ =1.2; [Fe]=0.435%, 0.25% solution was used as standard solution. All reagents were analytical reagent grade and double distilled water was used throughout these experiments. Luminol (5-amino-2,3-dihydro-1, 4-phthalazinedione, 99%) was purchased from the Corporation of Sigma (USA).

The 0.01 mol·L$^{-1}$ luminol stock solution was prepared by dissolving 0.1772 g luminol with 2 mL 1 mol·L$^{-1}$ NaOH solution and diluted with distilled water to 100 ml. Working standard solutions of luminol were freshly prepared from the stock solution by appropriate dilutions before use and adjusted its pH with 0.1 mol·L$^{-1}$NaOH.

The serum samples were supplied by the Central Research Laboratory of National University of Pharmacy. To prepare the spiked samples, known quantities of Cyt *c* were spiked into 1.0 ml of serum. After homogenization, the spiked samples were diluted, and the influence of foreign species existing in serum could be eliminated. In order to evaluate the validity of the proposed method, recovery studies were carried out on samples to which known amounts of Cyt *c* were added.

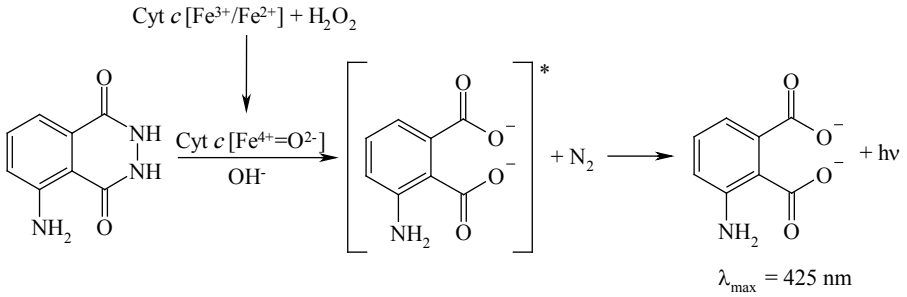



**Fig. 4.**

**Experimental part**. In the course of studies it was found that under optimum conditions ($c$(NaOH) = 0.02 mol·L$^{-1}$, $c(H_2O_2)$ =0.85·10$^{-3}$ mol·L$^{-1}$, $c(H_2L)$ = 1·10$^{-4}$ mol·L$^{-1}$, $C(Cyt\ c)$ = 0.25-1.5 μg·mL$^{-1}$) *Cyt c* exhibits an enhance effect on intensity of CL in $H_2L$ – $H_2O_2$ system (Fig. 2).

Hydrogen peroxide ($H_2O_2$) 5.8% (wt.) solution was prepared from 58% high pure preparation (produced by LTD "Inter-Syntes", Boryslav, Ukraine) by its 10 times dilution with DDW: 10 mL was transferred into volumetric flask of 100 mL and volume was brought to the mark at 293 K. This solution was stored at reduced temperature of + 8 – 10 °C. The content of hydrogen peroxide in solution was controlled by permganatometric titration. Working solution of $H_2O_2$ 0.058% (wt.) (1.7·10$^{-2}$ mol·L$^{-1}$) was obtained by the appropriate dilution of the original solution exactly 100 times. The working solution can be used throughout the day.

**Procedure of determination**. Solutions were added to a chemiluminescent quartz cell consistently as follows: 1.0 mL of 1·10$^{-3}$ mol·L$^{-1}$ $H_2L$, 1.0 mL of 0.2 mol·L$^{-1}$ sodium hydroxide solution, (10 – x) mL of double distilled water (also abbreviated dd$H_2O$), where x is the total volume of all reagents and samples, (mL), 0.25-1.75 mL of dilute working-standard solution of *Cyt c* (or solution of mice serum) and 0.50 mL of 1.7·10$^{-2}$ mol·L$^{-1}$ $H_2O_2$ (final solution). Cell with the mixture was placed in chemiluminometer and 0.5 mL of working solution of 1.7·10$^{-2}$ mol·L$^{-1}$ $H_2O_2$ was added.

The regression equation was, $I_{CL}$ = (0.59±0.03)×C, $r^2$=*0.9986*; LOD (3S)=0.06 μg mL$^{-1}$; LOQ (10S) = 0.18 μg mL$^{-1}$ (Fig. 3).

The mechanism of the enhanced effect of Cyt *c* on luminol–hydrogen peroxide CL reaction could be presented as following (Fig. 4).

In order to evaluate the validity of the proposed method for the determination of Cyt *c* in serum of mice, standard addition methodology was implemented to test the recovery. The recoveries for the different concentration levels varied from 98.0% to 109.0% with a relative standard deviation of less than 3.0%. A result determination of the concentration of Cyt *c* in serum of mice in norm ($n$=5; $P$=0.95) was 5.95±0.2 μmol·L$^{-1}$ (RSD=2.5%).

**Conclusions**. A chemiluminescent activity of Cyt *c* was studied in order to quantitative determination of enzyme in serum of mice in a static Luminol–$H_2O_2$–Cyt *c* CL system. A sensitive, rapid, and simple chemiluminescence (CL) procedure was proposed for the assay of Cytochrome *c* (Cyt *c*). The proposed CL method for the assay of Cyt *c* offers the advantages of simplicity of apparatus, less time consumption, and higher sample throughput compared with the CL procedure reported by Robert Feissner. The satisfactory performance in an assay of Cyt *c* in mice serum demonstrated that the proposed CL method is practical for biological samples, confirming the promise for pharmacological and clinical research.

**References:**

1. Radi R, Thomson L, Rubbo H, Prodanov E.Cytochrome c-catalyzed oxidation of organic molecules by hydrogen peroxide. Arch Biochem Biophys. 1991 Jul;288(1):112-7. DOI: 10.1016/0003-9861(91)90171-e.

2. Кацай О. Г., Прохоров В. В., Григор'єва Г. С., Краснопольський Ю. М. Розроблення та валідація методики визначення ступеня інкапсуляції цитохрому С у ліпосомах. *Фармацевтичний журнал*. 2016; (5): 69-75.

3. del Valle-Mondragón, L., Ramírez-Ortega, M., Zarco-Olvera, G., S nchez-Mendoza, A., Pastelín-Hernández, G., & Tenorio-López, F. A. Capillary zone electrophoretic determination of cytochrome c in mitochondrial extracts and cytosolic fractions: application to a digitalis intoxication study. *Talanta*. 2008; 74(4): 478-488.

4. Xin Li & Houyong Liu & Xili He & Zhenghua Song Determination of Cytochrome c in Human Serum and Pharmaceutical Injections Using Flow Injection Chemiluminescence. *Appl Biochem Biotechnol*, 2010;160: 1065–1073. DOI 10.1007/s12010-009-8598-8.

5. Feissner, R., Xiang, Y. B., & Kranz, R. G. Chemiluminescent-based methods to detect subpicomole levels of c-type cytochromes. *Analytical Biochemistry*. 2003; 315: 90-94. doi:10.1016/S0003-2697(02) 00658-9.

**Поддубная А.А.,**
*кандидат медицинских наук, доцент,*
*доцент кафедры клинической иммунологии,*
*аллергологии и эндокринологии*
*Буковинского государственного медицинского университета*

**Вивсянник В.В.,**
*кандидат медицинских наук, ассистент,*
*ассистент кафедры внутренней медицины*
*Буковинского государственного медицинского университета*

**Дудудчак А.В., Скоролетняя И.И.,**
*студентки IV курса*
*Буковинского государственного медицинского университета*

**Маковийчук К.Я.,**
*студентка I курса*
*Буковинского государственного медицинского университета*

# КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ОПТИМАЛЬНЫХ ПОДХОДОВ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

Изучена роль дисбаланса цитокинов крови в прогрессировании хронической болезни почек (ХБП) у больных хроническим пиелонефритом. Выявлено иммунокоррегирующий эффект комплекса олмесартана медоксомил+верошпирон после 3 месяцев применения данного комплекса.
**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, цитокины, олмесартан, верошпирон, лизиноприл.

Вивчено роль дисбалансу цитокінів крові в прогресуванні хронічної хвороби нирок (ХХН) у хворих на хронічний пієлонефрит. Виявлено імунокорегуючий ефект комплексу олмесартану медоксоміл + верошпирон після 3 місяців застосування цього комплексу.
**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок, цитокіни, олмесартан, верошпирон, лізиноприл.

The imbalance role of cytokine of blood in progressing of the chronic kidney disease (CKD) at patients with chronic pyelonephritis is studied. It is revealed immunocorrektive effect of a complex olmesartan medoxomil+verospiron after 3 months of application of this complex.
**Key words:** Chronic kidney disease, cytokine, olmesartan, verospiron, lisinopril.

Хронический пиелонефрит (ХП) является лидером по частоте поражения почек. В связи с ростом заболеваемости ХП, разнообразием его форм и клинического течения, возникновением большого количества осложнений, обусловленных этим заболеванием, возникает необходимость дальнейшего поиска и усовершенствования дифференцированных подходов к лечению и профилактике больных ХП [2; 3].

Сегодня известно, что процессы иммунного воспаления играют большую роль в прогрессировании ХП, что наряду с метаболическими нарушениями приводит к усилению пролиферативных процессов в сосудах почек [2; 3]. Это может поддерживаться длительной гипертензией и ускорять развитие склеротических процессов в почке с дальнейшим снижением функции почек. Известно, что ангиотензин II (АТ II) имеет также цитотоксическое действие, что проявляется возникновением цитокинового дисбаланса, который стимулирует поддержание иммунного воспаления с дальнейшим развитием необратимых изменений в почке [1; 2; 4; 5; 6]. Потому изучение механизмов иммунокоррекции под влиянием медикаментозной блокады АТ II имеет большое значение для дальнейшей разработки и усовершенствования лечебной тактики при наличии ХП, особенно с проявлениями ренальной гипертензии [1; 3; 7].

Таблица 1

**Дизайн лечения больных с ХБП I-II ст. и наличием АГ I-II степени**

| **Больные с ХБП I-II стадии (n=135)** | | |
|---|---|---|
| Лизиноприл 20-40 мг/сут до нормализации АД, потом 10 мг/сут (n=43) | Кардосал (олмесартана медоксомил) 20мг/сут до нормализации АД, потом 10 мг/сут (n=47) | Кардосал (олмесартана медоксомил) 10 мг/сут + Верошпирон (спиронолактон) 0,025 г трижды в день до нормализации АД. Потом 0,025/сут (n=45) |

**Целью** настоящего исследования было обосновать оптимальне подходы к лечению больных хроническим пиелонефритом с наличием артериальной гипертензии.

В исследовании приняли участие пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) I ст. – 65 чел. и ХБП II ст. – 70 чел. Контрольную группу составили 20 практически здоровых человек соответствующего возраста. Распределение больных по стадиям ХБП проводили согласно классификации, прийнятой на 2-м съезде нефрологов Украины (2005). Среди пациентов было 43 мужчины (31,85%) и 92 женщины (68,15%). Средний возраст больных был в пределах 42,58±10,24 лет.

Комплексное клинико-лабораторное исследование выполнено в периоде развернутых клинических проявлений (до назначения лечения), через 2 недели и 3 месяца во время проведения терапии.

Дизайн лечения больных с ХБП I-II ст. и наличием АГ I-II степени подано в таблице 1.

Больным назначали олмесартана медоксомил в дозе 20 мг/сут до нормализации артериального давления (АД). А потом по 10 мг/сут в течение 3 месяцев. Аналогично в других группах лечение проводилось также в течение 3 месяцев.

Всем пациентам проведен комплекс клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования, исходя из утвержденных МЗ Украины унифицированных методик.

Содержание ИЛ-1, ИЛ-10, трансформирующего фактора роста-β (ТФР-β), фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом.

Статистический анализ проводили с использованием программы STATISTICA for Windows 6.0. Достоверность полученных данных оценивали при помощи коэффициента Стъюдента (t). Достоверной считали разницу при p< 0,05.

Изменеие показателей динамики содержания цитокинов у больных ХБП I-II стадии (ХП) с наличием АГ I-II степени под влиянием 2-недельной и 3-месячной терапии с применением антигипертензивных препаратов патогенетического действия показано в таблицах 2 и 3.

Так, после 2-недельной комплексной терапии со стороны показателей ФНО- α отмечены некоторые изменения во всех группах пациентов. Только у пациентов с ХБП II ст. под влиянием лизиноприла (p<0,05) и самостоятельного приема олмесартана медоксомила (p<0,05) отмечено достоверное снижение значений ФНО-α. Значимое повышение уровня ИЛ-10 отмечено только у пациентов с ХБП II ст., которые применяли олмесартана медоксомил как самостоятельно (p<0,05), так и в комплексе с верошпироном (p<0,05). Содержание ТФР-ß достоверно знижалось под влиянием всех препаратов (p<0,05), кроме пациентов с ХБП II ст. под влиянием лизиноприла (p>0,05). Значительных отличий между группами не отмечали. Значения показателей ИЛ-I достоверно знижались во всех группах(p<0,05), а также выявили значительные отличия между показателями больных, которым применяли лизиноприл и пациентов, которым применялся комплекс олмесартана медоксомил + верошпирон и с ХБП I ст. (p<0,05), и с ХБП II ст. (p<0,05) (табл. 2).

Таблица 2

**Динамика содержания цитокинов у больных ХБП I-II стадии (ХП) с наличием АГ I-II степени под влиянием 2-недельного лечения (M±m, n)**

| Показатели | Здоровые (n=20) | До лечения | | Лизиноприл | | Олмесартана медоксомил | | Олмесартана медоксомил + верошпирон | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | ХБП I ст. (n=65) | ХБП II ст. (n=70) | ХБП I ст. (n=21) | ХБП II ст. (n=22) | ХБП I ст. (n=22) | ХБП II ст. (n=23) | ХБП I ст. (n=22) | ХБП II ст. (n=25) |
| ФНО-α (пг/мл) | 47,01±10,14 | 107,32±7,12* | 132,32±7,12*^ | 102,24±7,31* | 111,81±6,91*" | 101,24±7,12* | 111,16±8,23*" | 101,06±6,31* | 109,32±7,22* |
| ИЛ-10 (пг/мл) | 200,10±3,41 | 103,71±1,92* | 107,71±1,92*^ | 100,83±2,82* | 105,31±3,81* | 100,07±1,72* | 103,95±1,71*" | 101,74±1,79 | 104,74±1,71" |
| ТФР-ß (пг/мл) | 56,03±7,82 | 99,22±8,23*^ | 132,22±8,23*^ | 83,81±8,11*" | 125,84±6,92* | 78,00±7,39*" | 119,92±6,27*" | 75,54±8,39" | 117,92±7,27*" |
| ИЛ-I (пг/мл) | 94,92±2,04 | 121,32±2,12*^ | 168,11±1,42*^ | 112,01±2,01*"^ | 157,21±1,24*"^ | 108,15±1,14*"^ | 149,15±1,13*" | 106,19±1,11*" | 148,12±1,15*" |

** – p < 0,05 в сравнении с показателями здоровых;*
*" – p<0,05 в сравнении с показателями больных до лечения (соответственно групп ХБП I та ХБП II ст.);*
*^ – p < 0,05 в сравнении с показателями больных, которым применяли олмесартана медоксомил+верошпирон.*

Таблица 3

**Динамика содержания цитокинов у больных ХБП I-II стадии (ХП) с наличием АГ I-II степени через 3 месяца лечения (М±**

| Показатели | Здоровые (n=20) | До лечения | | Лизиноприл | | Олмесартана медоксомил | | Олмесартана медоксомил + верошпирон | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | ХБП I ст. (n=65) | ХБП II ст. (n=70) | ХБП I ст. (n=21) | ХБП II ст. (n=22) | ХБП I ст. (n=22) | ХБП II ст. (n=23) | ХБП I ст. (n=22) | ХБП II ст. (n=25) |
| ФНО- α (пг/мл) | 47,01±10,14 | 107,32±7,12*^ | 132,32±7,12*^ | 99,23±7,11*^ | 101,69±6,88*" | 92,14±6,22* | 100,55±7,28*" | 90,11±6,21*" | 100,33±7,12*" |
| ИЛ-10 (пг/мл) | 200,10±3,41 | 103,71±1,92*^ | 107,71±1,92*^ | 114,93±2,65*"^ | 110,27±3,84*^ | 95,17±1,64*"^ | 101,78±1,49*"^ | 89,71±1,91*" | 94,56±1,67*" |
| ТФР-ß (пг/мл) | 56,03±7,82 | 99,22±8,23*^ | 132,22±8,23*^ | 78,93±7,14*"^ | 113,92±6,72"*^ | 72,09±7,53*"^ | 110,68±6,43*"^ | 68,14±7,15*" | 89,12±6,36*" |
| ИЛ-I (пг/мл) | 94,92±2,04 | 121,32±2,12*^ | 168,11±1,42*^ | 100,01±2,01*" | 149,52±1,21*"^ | 101,22±1,14*" | 141,11±1,15*"^ | 99,99±1,33*" | 138,62±1,25*" |

** – p < 0,05 в сравнении с показателями здоровых;*
*" – p<0,05 в сравнении с показателями больных до лечения (соответственно групп ХБП I та ХБП II ст.);*
*^ – p < 0,05 в сравнении с показателями больных, которым применяли олмесартана медоксомил+верошпирон.*



Таблица 3

**Динамика содержания цитокинов у больных ХБП I-II стадии (ХП) с наличием АГ I-II степени через 3 месяца лечения (М±**

| Показатели | Здоровые (n=20) | До лечения | | лизиноприл | | олмесартана медоксомил | | олмесартана медоксомил + верошпирон | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | ХБП I ст. (n=65) | ХБП II ст. (n=70) | ХБП I ст. (n=21) | ХБП II ст. (n=22) | ХБП I ст. (n=22) | ХБП II ст. (n=23) | ХБП I ст. (n=22) | ХБП II ст. (n=25) |
| ФНО- α (пг/мл) | 47,01±10,14 | 107,32±7,12*^ | 132,32±7,12*^ | 99,23±7,11*^ | 101,69±6,88*" | 92,14±6,22* | 100,55±7,28*" | 90,11±6,21*" | 100,33±7,12*" |
| ИЛ-10 (пг/мл) | 200,10±3,41 | 103,71±1,92*^ | 107,71±1,92*^ | 114,93±2,65*"^ | 110,27±3,84*^ | 95,17±1,64*"^ | 101,78±1,49*"^ | 89,71±1,91*" | 94,56±1,67*" |
| ТФР-ß (пг/мл) | 56,03±7,82 | 99,22±8,23*^ | 132,22±8,23*^ | 78,93±7,14*"^ | 113,92±6,72"*^ | 72,09±7,53*"^ | 110,68±6,43*"^ | 68,14±7,15*" | 89,12±6,36*" |
| ИЛ-I (пг/мл) | 94,92±2,04 | 121,32±2,12*^ | 168,11±1,42*^ | 100,01±2,01*" | 149,52±1,21*"^ | 101,22±1,14*" | 141,11±1,15*"^ | 99,99±1,33*" | 138,62±1,25*" |

** – p < 0,05 в сравнении с показателями здоровых;*
*" – p<0,05 в сравнении с показателями больных до лечения (соответственно групп ХБП I та ХБП II ст.);*
*^ – p < 0,05 в сравнении с показателями больных, которым применяли олмесартана медоксомил+верошпирон.*

Динамика баланса цитокинов у больных с ХБП I-II стадии (ХП) с наличием АГ I-II степени через 3 месяца лечения была более показательной во всех группах. Так, уровень ФНО- α достоверно снижался ($p<0,05$) почти у всех больных, кроме пациентов с ХБП I ст., которым применяли олмесартана медоксомил самостоятельно ($p>0,05$), и в группе, которая получала лизиноприл ($p>0,05$) (табл. 3). Уровень противовоспалительного ИЛ-10 после 3-месячной терапии также достоверно повышался у всех пациентов ($p<0,05$), кроме больных ХП ХБП II ст. под влиянием лизиноприла ($p>0,05$). Значимое повышение содержания ИЛ-10 отмечали в крови пациентов с применением комплекса олмесартана медоксомил+верошпирон.

Содержание ТФР-ß под влиянием 3-месячного лечения достоверно снижалось под влиянием всех препаратов ($p<0,05$).

Выраженное снижение уровня этого показателя выявили у больных, которым применялся комплекс олмесартана медоксомил+верошпирон, но достоверная разница при сравнении с другими группами лечения наблюдалась не у всех пациентов, а только при ХБП II ст. под влиянием других методов лечения.

Выявлено, что через 3 месяца комплексной поддерживающей терапии с включением всех исследуемых препаратов, уровень ИЛ-I достоверно снижался у всех пациентов ($p<0,05$). Показатели данного цитокина у больных ХП ХБП II ст. с применением комплекса олмесартана медоксомил + верошпирон достоверно отличались от соответствующих показателей при лечении лизиноприлом ($p<0,05$) и при самостоятельном приеме олмесартана медоксомила ($p<0,05$) (табл.3).

Таким образом, под влиянием лечения с применением антигипертензивных препаратов патогенетического действия наибольшее количество стабильных позитивных изменений, направленных на коррекцию дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов отмечено после 3-месячного противорецидивного лечения. Быстрая и качественная коррекция цитокинов осуществлялась при проведении терапии с применением комплекса олмесартана медоксомил и верошпирон

**Выводы:**

1. Прогрессирование хронической болезни почек при наличии артериальной гипертензии I-II степени сопровождается дисбалансом цитокинов и повышением уровня трансформирующего фактора роста-β.

2. Включение препаратов олмесартана медоксомил + верошпирон способствует коррекции цитокинового дисбаланса в течение 3-месячной терапии данным комплексом препаратов.

3. Иммунокоррегирующий эффект комплекса олмесартана медоксомил + верошпирон может выступать одним из патогенетических механизмов ренопротекции, что проявляется увеличением показателей скорости клубочковой фильтрации у больных хроническим пиелонефритом и наличием артериальной гипертензии.

**Литература:**

1. Березин А.Е. Клиническая эффективность и безопасность применения олмесартана – нового антагониста рецепторов к ангиотензину II // Укр. Мед. Часопис. – 2009. – № 3. – С. 1-6.

2. Дріянська В.Є., Драннік Г.М., Калініна Н.А., Степанова Н.М., Фесенкова В.Й., Драннік Г.Г. Продукція ІЛ-1 та ІЛ-6 імунокомпетентними клітинами, активність цих цитокінів в сечі у хворих на хронічні інфекції сечової системи // Український журнал нефрології та діалізу. – 2005. – № 1. – С. 11-13.

3. Резолюція 2-го з'їзду нефрологів України (Харків, 24 вересня 2005 року) // Український журнал нефрології та діалізу. – 2005. – № 4. – С. 2-5

4. Сиренко Ю.Н. Сартаны: новые возможности для украинских пациентов// Здоров'я України. – 2009. – № 9. – С. 1-4.

5. Сиренко Ю.Н. Роль олмесартана в лечении артериальной гипертензии/ Ю.Н. Сиренко, О.Л. Рековец // Артериал. гипертензия. – 2009. – № 2. – С.48-58.

6. Barrios V. Efficacy and tolerability of olmesartan medoxomil in patients with mild to moderate essential hypertension/ V. Barrios, A. Boccanelli, S. Ewald. //Clin. Drug. Investig. – 2007. – V.27, № 2. – P. 545-558.

7. Chrysant S.G. The combination of olmesartan medoxomil and amlodipine besylate in controlling high blood pressure/ S.G, Chrysant, M. Melino, S. Karki // Clin. Ther. – 2008. – V. 30. – P. 587-604.

**Цисар Ю.В.,**
*кандидат медичних наук,*
*асистент кафедри акушерства та гінекології*
*Буковинського державного медичного університету*

**Канюк О.С.,**
*студент V курсу медичного факультету № 1*
*Буковинського державного медичного університету*

# РОЛЬ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ В РОЗВИТКУ ЮВЕНІЛЬНИХ МАТКОВИХ КРОВОТЕЧ

В останні роки все більше уваги приділяється питанням формування здоров'я дівчат пубертатного віку, тому що своєчасна діагностика та адекватна корекція порушень становлення менструального циклу в дівчат є запорукою збереження здоров'я майбутньої матері. Патологія тиреоїдної системи може бути причиною пізнього статевого дозрівання, порушень становлення менструального циклу та невиношування вагітності в майбутньому. Зростання відхилень в становленні овариально-менструального циклу та недостатня ефективність загальноприйнятих схем лікування зумовлюють необхідність проведення подальших наукових досліджень для з'ясування впливу різних чинників на перебіг періоду статевого дозрівання з метою покращання лікування патології менструального циклу у дівчат-підлітків з патологією щитоподібної залози [3]. Проте, залишається актуальним питання порушень менструального циклу в дівчат пубертатного віку Чернівецької області на тлі супутньої патології щитоподібної залози, що потребує подальшого поглибленого вивчення данної патології. Зростання частоти захворювань тиреоїдної системи в результаті масштабної радіаційної катастрофи, зміна умов життя, зниження уваги до профілактики йододефіцитних захворювань значною мірою визначає репродуктивне здоров'я молодих дівчат в майбутньому [4]. Доведено, що більшість ендокринно-обумовлених захворювань формуються в пубертаному періоді. Як результат, в подальшому серед жінок репродуктивного віку, які мали розлади менструальної функції в період статевого дозрівання, у 30% виявляється первинне безпліддя, у 28% – тяжкі розлади менструального циклу, у 35% – переривання вагітності, у 2,4% – передракові стани та рак ендометрія, що сприяє репродуктивним втратам та зумовлює необхідність своєчасної діагностики порушень становлення репродуктивної системи ще в пубертатному віці. Одним із наслідків розладів менструальної функції в підлітковому віці є зростання чисельності безплідних шлюбів та розлади сімейного життя в майбутньому [5; 6].

За літературними даними, нестача йоду негативно впливає на репродуктивну систему дівчат-підлітків, призводить до ускладнень процесу пубертатного розвитку і тому значною мірою визначає загальний потенціал здоров'я. Репродуктивна система являє собою сукупність взаємопов'язаних структурних елементів ендокринних залоз, що забезпечують реалізацію генеративної функції, де щитоподібна залоза є важливою ланкою, яка безпосередньо впливає на становлення репродуктивної функції в дівчат пубертатного віку [7]. Нормальний рівень тиреоїдних гормонів є необхідною умовою гармонійного функціонування підліткового організму, оскільки тироніни приймають участь у всіх видах метаболізму, впливають на статеве дозрівання, менструальну функцію та овуляцію. В пубертатний період онтогенезу в дівчат відбувається різка гормональна перебудова, що обумовлює певну вразливість організму та сприяє розвитку цілого ряду тиреоїдно залежних гінекологічних захворювань. Вразливість системи регуляції менструальної функції в пубертатному віці, її чутливість до екзо- та ендогенних чинників обумовлюють високу частоту її порушень саме в дівчат-підлітків [8]. В структурі гінекологічної патології серед дівчат-підлітків близько 60% відводиться на різноманітні порушення становлення менструальної функції на тлі патології щитоподібної залози, особливо в районах екологічного неблагополуччя. Тому здоров'я дівчат-підлітків викликає серйозне занепокоєння в сучасних умовах. Певні результати досягнуті в корекції цих порушень, проте частота розладів менструальної функції залишається високою і сьогодні [9].

Найбільш несприятливі віддалені наслідки гінекологічних розладів у пубертатному віці виявлено в жінок, які лікувалися з приводу розладів менструальної функції на тлі порушень становлення статевого дозрівання з поєднаною патологією тиреоїдної системи. Поєднана патологія репродуктивної системи при дисфункції щитоподібної залози негативно проявляється на становленні менструальної функції в дівчат-підлітків та відтворюється у різноманітних розладах менструального циклу (тривалі, рясні, нерегулярні менструації), що важко піддаються медикаментозній корекції. Однією із найпоширеніших форм порушень менструальної функції під час статевого дозрівання є ювенільні маткові кровотечі [10]. Тривалий, рецидивуючий перебіг розладів менструальної функції призводить до погіршання стану здоров'я та якості життя дівчат пубертатного віку, формують групу ризику щодо виникнення гінекологічних захворювань, гіперпластичних процесів та ускладнень під час вагітності. За даними літератури 82% юних пацієнток з розладами менструальної функції в анамнезі страждають первинною безплідністю, 8% – невиношуванням вагітності і лише кожна десята жінка має дитину. Частота порушень менструальної функції, як провідного клінічного прояву патології пубертату у юних пацієнток, неухильно зростає і

коливається від 43 до 55%. Розлади менструальної функції в популяції реєструється не частіше одного відсотка, проте в структурі захворюваності дівчат вони посідають провідне місце [11]. Їх частота в структурі гінекологічної патології дівчат пубертатного віку становить від 8-10 до 25%. Відомо, що розлади менструальної функції часто поєднується з імунною чи ендокринною патологією. Дані сучасної літератури показують, що впродовж останніх років відбулася суттєва зміна клінічної картини порушень менструальної функції у бік збільшення маткових кровотеч та вторинної аменореї у жінок репродуктивного віку, а також виникнення ендокринно зумовленої безплідності, корекція якої має серйозні труднощі, особливо, у тих випадках, коли порушення менструальної функції є наслідком патологічного пубертату [12] .

Патологія щитоподібної залози в пубертатний період дівчат – актуальна проблема сучасної дитячої гінекології та ендокринології. Під час встановлення епідеміологічних показників серед дівчат-підлітків з районів з йодною недостатністю виявлено, що хронічна нестача йоду сприяє не лише тяжкості зобної ендемії, а й збільшенню різноманітних розладів соматичного та репродуктивного здоров'я. Стан тиреоїдної системи можна вважати інтегральним показником якості довкілля, так як щитоподібна залоза однією із перших реагує на екологічне неблагополуччя. Значно зріс рівень патології щитоподібної залози серед дівчат Чернівецької області віком 14-18 років, яка є ендемічною зоною по зобу, що не може не відобразитись на становленні репродуктивної системи [13; 14] .

Щитоподібна залоза несе в собі роль потужного гормонального органу, виконуючи значну репродуктивну, метаболічну і ростову функцію та приймаючи участь в диференціюванні тканин та синтезі білка та є однією із важливих органів внутрішньої секреції людини. Початковим матеріалом для синтеза тиреоїдних гормонів є амінокислота тирозин та йод. Фізіологічна потреба йоду складає 120-140 мкг/добу. В фолікулах щитоподібної залози відбувається йодування тиреоглобуліна з утворенням попередників (монойодтирозину і дийодтирозину), а потім тироксину (Т4) і трийодтироніну (Т3), а попередники тиреоїдних гормонів підлягають дейодуванню, а вивільнений йод використовується знову для утворення Т3 та Т4. Як відомо, саме гормональною активністю володіють Т4 і Т3 та безпосередньо пов'язані з транспортними білками, що відіграють важливу роль у становленні репродуктивної системи [15; 16; 17]. Зміни складу білків, що зв'язують тиреоїдині гормони, призводить до зміни складу як гормонів щитоподібної залози так і, відповідно, до дисбалансу статевих гормонів. Важлива роль у патогенезі порушень овуляції при захворюваннях щитоподібної залози відводиться специфічним транспортним білкам: глобуліну, який зв'язує статеві стероїди, тироксинзв'язуючому глобуліну, транспортину. У регуляції їх продукції беруть участь тиреоїдні гормони, які впливають на їх синтез. Таким чином, очевидно, що пацієнти зі зниженням функції щитоподібної залози входять до групи ризику з розвитку гінекологічної патології. Функція тиреоїдної та репродуктивної системи регулюється тропними гормонами передньої долі гіпофіза (ТТГ, ЛГ, ФСГ, ПРЛ), що знаходяться під контролем гіпоталамуса: гіпоталамічний тиротропін-рилізінг-гормон (ТРГ) є стимулятором не тільки ТТГ, але і ПРЛ гіпофіза, тому дисфункція гіпофізарно-тиреоїдної системи веде до змін не тільки гонадотропінів, але і ПРЛ. За будовою ТТГ, ЛГ, ФСГ являють собою складні глікопротеїди, що складаються з α- і ß-одиниць. Структура α- субодиниці ЛГ, ФСГ і ТТГ, співпадає, а ß-субодиниця специфічна для кожного гормону та визначає його активність тільки після сполучення з α-субодиницею. Їх структурна схожість доводить походження цих гормонів в процесі еволюції з одного попередника і можливість зміни складу одних гормонів на інші [18]. У період статевого дозрівання тиреоїдні гормони активно впливають на організм, стимулюючи спільно зі статевими стероїдами завершення фізичної, статевої і психічної поведінки і сприяє встановленню нормального двофазного менструального циклу. Внаслідок недостатнього надходження йоду до організму та розгортання каскаду послідовних адаптаційних процесів, спрямованих на підтримання нормального синтезу й секреції гормонів щитоподібної залози, сьогодні більшість дівчат-підлітків мають ризик виникнення йододефіцитних захворювань в період статевого дозрівання. Період статевого дозрівання є пусковим чинником розвитку йодного дисбалансу, що призводить до стану відносного дефіциту йоду із порушенням функціонального стану щитоподібної залози. Україна, за висновками міжнародних експертів, належить до числа 130 країн світу, населення яких мешкає в умовах підвищеного ризику виникнення йододефіцитних захворювань [19; 20].

Порушення становлення менструальної функції в дівчат-підлітків пубертатного періоду з гіперплазією щитоподібної залози проявляються гіперменструальним синдромом, в основі якого лежить низка метаболічних порушень, і майже в половини спостережень, у поєднанні з морфо-функціональними змінами гонад [21].

Згідно з даними літератури, серед різних варіантів тиреоїдної патології у жінок репродуктивного віку провідне місце належить гіпотиреозу та аутоімуному тиреоїдиту, що є найчастішою причиною первинного гіпотиреозу. При гіпотиреозі змінюється активність біогенних амінів, які регулюють функцію дугоподібного ядра, у тому числі дофаміну і серотоніну, що веде до зниження вироблення гонадоліберину і як наслідок – лютеїнізуючого гормону (ЛГ) та фолікулостимулювального гормону (ФСГ). Основною функцією гормонів щитоподібної залози вважають підтримання основного обміну і регуляцію тканинного дихання [22]. Стимуляція рецепторів тиреоїдних гормонів зумовлює зміни експресії генів із відповідними метаболічними ефектами, основним з яких є стимуляція основного обміну в організмі. Без тиреоїдних гормонів чи за умов їх нестачі неможливий нормальний розвиток репродуктивної системи у дівчат-підлітків. Тиреоїдні гормони регулюють клітинний цикл і проліферацію тканин, їх фізіологічну і пост-

травматичну репарацію, підсилюють окислювальні процеси, підвищують споживання кисню та швидкість реакцій обміну, впливають на опірність організму до несприятливих факторів довкілля. Виражений поштовх у розвитку щитоподібної залози в дівчат-підлітків, поєднаний з менархе, пояснює більш високу частоту розвитку патології тиреоїдної системи у другій половині пубертатного періоду [23].

**Висновок.** На сьогодні гінекологічна захворюваність дівчат 0-18 років залишається високою, а патологія щитоподібної залози сприяє патологічному пубертату. Порушення овариально-менструального циклу посідають друге за частотою місце (після запальних захворювань статевих органів) у структурі гінекологічної захворюваності дівчат і дівчат-підлітків та потребують подальшого поглибленного вивчення.

**Література:**

1. Литвиненко КО. Порушення репродуктивної функції жінки при захворюваннях щитовидної залози. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2011; 4: 234–237.

2. Богданова Е, Глыбина Т, Сибирская Е. Особенности гормонального статуса девочек с маточным кровотечением пубертатного периода. Проблемы репродукции. 2010; 16(3): 35–39.

3. Дубоссарская ЗМ, Дубоссарская ЮА. Репродуктивная ендокринология (перинатальные, акушерские и гинекологические аспекты). Днепропетровск: Лира ЛТД. 2008; 138 с.

4. Абусуев СА, Камалов КГ. Особенности полового развития подростков в йододефицитном регионе. Проблемы репродукции. 2009; 15(4): 31–34.

5. Маменко МЄ, Єрохіна ОІ. Вікові та статеві особливості формування тиреоїдної патології у дітей. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2008; 6: 30–35.

6. Druckmann R. Dysfunctional uterine bleeding: from adolescence to menopause. Horm. Mol. Clin. Invest. 2010; 3: 461–467.

7. Подзолкова Н, Фадеев В, Гвалсия Г [др.]. Механизмы нарушения менструальной функции у больных хроническим аутоиммунным тиреоидитом. Проблемы репродукции. 2009; 15(1): 52–56.

8. Deo Deepali, Chattargi CH. Menstrual problems in adolescent school girls: a comparative study in urban and rural area. Indian J. Prev. Soc. Med. 2007; 38 (1): 64–68.

9. Бердашкевич И, Корнеева И, Фадеев В [и др.]. Нарушения функций щитовидной железы и репродуктивное здоровье женщин (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2008; 14, (5): 24–34.

10. Омаров НСМ, Рамазанова МА. Особенности менструальной функции и полового развития в обследованных группах. Вестник новых медицинских технологий. 2009; 16 (2): 90–91.

**Черкасов В.Г.,**
*доктор медицинских наук, профессор,*
*заведующий кафедрой анатомии человека*
*Национального медицинского университета*
*имени А.А. Богомольца*

**Дзевульская И.В.,**
*доктор медицинских наук, профессор,*
*профессор кафедры анатомии человека*
*Национального медицинского университета*
*имени А.А. Богомольца*

**Маликов А.В.,**
*кандидат медицинских наук, доцент,*
*доцент кафедры анатомии человека*
*Национального медицинского университета*
*имени А.А. Богомольца*

# РАЗВИТИЕ АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ЗНАНИЙ ЛЕОНАРДО ДА ВИНЧИ В ЕГО РАБОТАХ

Статья освещает развитие анатомо-физиологических знаний Леонардо да Винчи. Изучение данного аспекта требует, чтобы его работы по анатомии и физиологии изучались как одна из сторон идейного богатства того времени, включая разнообразные области научного и художественного творчества в зависимости от общественно-экономического состояния эпохи Возрождения.
**Ключевые слова:** анатомия, физиология, искусство, творчество, вскрытие.

Стаття висвітлює розвиток анатом-фізіологічних знань Леонардо да Вінчи. Вивчення даного аспекту вимагає того, щоб його праці з анатомії та фізіології вивчались як одна із сторін ідейного збагачення того часу, зокрема різні напрямки наукової та художньої творчості в залежності від суспільно-економічного стану доби Відродження.
**Ключові слова:** анатомія, фізіологія, мистецтво, творчість, розтин.

The article highlights the development of Leonardo da Vinci's anatomist-physiological knowledge. The study of this aspect requires that his work on anatomy and physiology be studied as one of the sides of the ideological richness of the time, including a variety of fields of scientific and artistic creativity, depending on the socio-economic State of the Renaissance.
**Key words:** anatomy, physiology, art, creativity, autopsy.

В настоящее время имеющиеся бесспорные первоисточники о жизни и деятельности Леонардо да Винчи, которые изучены настолько детально и тщательно (о чем можно судить по библиографии, насчитывающей около 3 тысяч названий), что представляется целесообразным ограничиться теперь лишь описанием фактов, непосредственно относящихся к его занятиям, связанным с разрешением анатомо-физиологических проблем [8].

Однако было бы неверным рассматривать деятельность Леонардо как анатома и физиолога в отрыве от других сторон его гениального творчества как художника и ученого. Задача выявления места и значения Леонардо в развитии анатомо-физиологических знаний требует, чтобы его работы по анатомии и физиологии изучались как одна из сторон идейного богатства его времени, включая разнообразные области научного и художественного творчества в зависимости от общественно-экономического состояния эпохи Возрождения.

В Италии, уже в XII в., происходила оживленная торговля между Западом и Востоком, появились богатые купцы и предприниматели, которые, концентрируя в своих руках крупные капиталы, содействовали быстрому росту итальянских городов, а также развитию мануфактурной промышленности и предъявляли все больший спрос на рабочую силу [5].

Развитию производительных сил и более совершенному способу производства мешали феодальные привилегии. В связи с этим возникшая борьба между феодалами и молодой буржуазией, поддержанной плебейскими массами, завершилась к концу XIII в. установлением самоуправлений в свободных «коммунах» городов, особенно в Северной Италии (Флоренция, Генуя, Венеция и др.).

Новое мировоззрение проникало во все области литературы, науки и искусства. Оно изменяло содержание и методы научных исследований, направляя их на обслуживание практики, на развитие производительных сил общества. Вместе с этим новая наука, литература и искусство, отражая исторические задачи своего времени, были направлены на окончательную ломку феодальных устоев, безусловное преодоление преклонения перед авторитетом церкви, на борьбу за права личности и светскую культуру, за утверждение нового реалистического мировоззрения [2].

Начинался период крупных открытий в мореплавании, военном деле, науке и технике. Невиданного рассвета достигло изобразительное искусство, основной темой которого являлся жи-

вой, думающий, чувствующий человек и окружающая его реальная природа. Вслед за Джотто, внесшим в феодально-статическую церковную живопись дух реализма и индивидуальных эмоций, Мазаччио (1401-1428) проявил интерес к живому объемному человеку, обрамленному пейзажем, создав тем самым живописный стиль эпохи Возрождения [4]. Величайший архитектор и скульптор первой половины XV в. Филиппо Брунеллески первый высказал мысль о математической перспективе в живописи, а его современник художник и скульптор Лоренцо Гиберти изложил в своих «Комментариях» вопросы математики, оптики и анатомии для решения практических задач своего искусства. Он писал, что «не следует быть врачом вроде Гиппократа, Авиценны или Галена, но нужно знать их труды и быть знакомым с анатомией, знать точно каждую кость человеческого тела, а также все мышцы, все суставы и связки, встречающиеся в мужской статуе [3]. Другие медицинские познания не так необходимы». Знание математических правил и перспектив, по его представлению, может облегчить работу по точной передаче трехмерного пространства, а анатомия должна способствовать правдивому изображению человеческого тела в самых сложных ракурсах и в движении.

Таким образом, жизнь потребовала от художников, чтобы они стали анатомами и математиками. Без этих наук нельзя было стали решить задачи реалистического искусства. К тому же художники той поры, как правило, являлись выходцами из народа, не знали «классической» латыни Цицерона и других авторов и не могли читать трактаты средневековых схоластов, занимавшихся в течение многих столетий бесплодным комментированием сведений из Галена и Аристотеля. Естественно, что они избрали путь непосредственного изучения строения человеческого тела на вскрываемых ими трупах. Тем самым они разрушали страх перед трупом при проведении анатомических исследований, порождая творцов новой анатомии, закладывали фундамент правильного представления о строении и функции человеческого тела. И в первом их ряду стоит имя Леонардо да Винчи.

Его образование не отличалось от того, какое получали в то время дети состоятельных горожан. Наряду с чтением и письмом он изучал основы грамматики, математики, латинского языка, богословия и очень рано проявил большие способности к рисованию. Когда ему исполнилось 14 лет, отец отдал его учеником в студию знаменитого художника и скульптора Андреа Верроккио во Флоренцию [6].

Из тихого селения Винчи Леонардо попал на шумные улицы Флоренции, где под властью некоронованного Лоренцо, прозванного Великолепным, продолжали расцветать литература, поэзия, живопись, скульптура и архитектура, устраивались для создания впечатления богатства и безумной роскоши бесконечные празднества, маскарады, турниры и спектакли. Но в это время уже не было в живых ни Мазаччио, ни Брунеллески, ни Гиберти, зато слава о выдающихся художниках и зодчих гремела тогда по всей Флоренции. В боттегах (мастерских художников) по-прежнему жили их традиции, проводились экспериментальные работы, разрабатывались теоретические вопросы перспективы, совершенствовалась техника масляной живописи. При вскрытии трупов в анатомических театрах изучалась анатомия тех частей, которые были необходимы художникам в качестве изображения пластических форм [7].

Леонардо да Винчи, подобно другим сверстникам, прошел все стадии ученической подготовки. Но было одно, что его выделяло из среды коллег, – это необычайно разносторонняя деятельность, широта интересов и стремление познать все больше и больше окружающую действительность. В эти годы он никогда не расставался с карандашом и записной книжкой, в которую им постоянно заносились наблюдения.

У него появилась странная привычка писать справа налево особым почерком, который можно читать только через зеркало. Ежедневно им производились различные зарисовки лица, пейзажей, растений, фигур животных и делались соответствующие подписи под ними.

В скором времени Леонардо сделался постоянным участником кружка ученых, среди которых был крупнейший математик, медик, астроном и географ Паоло дель Поццо Тосканелли, который своими вычислениями доказал Христофору Колумбу возможность существования относительно близкого пути в Индию, одобрил и предсказал успех его путешествию. Тосканелли учил его познанию природы, прививал ему веру в новое, еще неведомое тогда могущество знания.

Наряду с живописью и скульптурой, которые являлись основными видами занятий в школе Верроккио, Леонардо занимался математикой, механикой, анатомией и другими науками. Его коллеги Пьеро дель Франческо и Доминико Венециано изучали вопросы живописной оптики и совершенствовали технику приготовления масляных красок, с помощью которых можно было бы лучше изображать свет и тени.

Леонардо подходил к изучению анатомии как художник. Надо полагать, что именно это позволило ему нарисовать весьма привлекательное и мечтательное лицо белокурого ангела в картине Верроккио «Крещение спасителя», в которой также особое внимание обращено на анатомические подробности.

Но научные занятия пластической анатомией его увлекли настолько, что он даже перешел ее границы и в процессе изучения пытался проникнуть в тайны строения человеческого тела.

С этой целью он посещал почти в течение двух лет анатомический театр при Главном госпитале, где производились вскрытия трупов, а после перевода последнего в Пизу – сам производил секции в больнице Санта Мария Нуова. Он сделал, по словам неизвестного биографа, писавшего вскоре после смерти Леонардо, «целую массу анатомических рисунков, которые им оставлены в госпитале при церкви Санта Мария Нуова, во Флоренции». На одном из этих листов, изданных Ф. Сабашниковым в начале нашего столетия, мы читаем его собственноручную запись: «Один старик, за несколько часов до смерти, говорил мне, что ему больше ста лет и что он не чувствует в себе никакого изъяна,

разве только недостаток сил, и так, сидя на постели, в госпитале Санта Мариа Нуова во Флоренции, без какого-либо движения и иного знака недомогания, отошел он из этой жизни. И сделал я его анатомию, дабы увидеть причину столь тихой смерти, и увидел, что она произошла от слабости, вызванной недостатком крови в венах и артериях, питавших сердце и другие подчиненные органы, которые нашел я чахлыми, изнеможденными и иссохшими. Другая анатомия была ребенка двух лет, у которого я нашел противоположное тому, что было у старика» (рис. 1, 2).

Окруженный лучшими художниками Италии того времени – Доменико Гирландайо, Пьетро Перуджино, Сандро Боттичелли, Филиппино Липпи, Леонардо быстро выделился среди них своим талантом и мастерством. В период 1478–1480 гг. он создал далекую от всякой мистики картину «Мадонна с цветком», которая приводила в изумление и восхищение не только его современников, но и ценителей искусства последующих поколений (рис. 3). В этой картине Леонардо воплотил в реалистической форме идею счастливого материнства, изобразив юную мать, играющую со своим маленьким сыном. Причем все это сделано с большим знанием анатомических форм, пропорции, в особенности тела ребенка, анатомия которого им изучалась в госпитале Санта Мариа Нуова.

Вскрытие старика в том же госпитале, надо полагать, помогло Леонардо создать другую не менее известную картину «Св. Иероним» (Ватиканская Пинакотека, Рим), в которой он со свойственным ему искусством сумел передать при помощи внешних движений сильное душевное напряжение. Иероним изображён бритым стариком с лысой головой. Его худое изнеможенное старческое тело полуприкрыто складками плаща. Отшельник показан с камнем в руке, готовящимся нанести себе удар в грудь. Но его религиозный экстаз представлен Леонардо как воплощение физиологического явления. В этом превосходном анатомическом этюде нет и следа религиозной мистики (рис. 4).

Анатомические рисунки свидетельствуют, что Леонардо уже тогда пользовался в довольно значительном масштабе собственным графическим методом, позволившим ему тончайшим образом передавать наблюдаемую при вскрытиях натуру. Типичными примерами его отчетливого изображения являются рисунок черепа (рис. 5) и расположение отдельных мышц ноги на различных уровнях сечения, где представлены одновременно объем, число и структура [1].

Эта новая форма анатомической иллюстрации у Леонардо основана на двух художественных приемах: с одной стороны, контуры отдельных деталей отчетливо выделяются на темном фоне, так что возникает необыкновенно ясное, пластическое, рельефное, пространственное изображение, а с другой – они изолируются одна от другой некоторым оттенком стилизации в передаче их форм. Пользуясь этими приемами, он показал, в частности, на своих рисунках ноги не только ясно видимое различие в строении мышц, сухожилий и костей целой ноги, но и напряжение стопы, т. е. функцию.

Своеобразное сочетание встречается и в рисунке Леонардо «сосудистое дерево», где система артерий, а также внутренние органы переданы с особой почти прозрачной пластичностью, которая достигается выделением световых частей

**Рис. 1.**

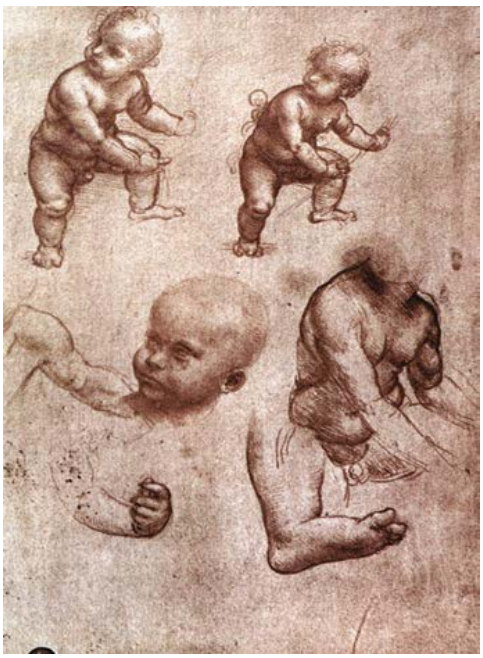


**Рис. 2.**

на темном фоне (рис. 6). Этот же прием Леонардо распространил на изображение гортани.

Таким образом, с помощью графического приема Леонардо подходил постепенно к пониманию и установлению связи между и анатомией и физиологией. В дальнейшем его занятия механикой привели к систематическому изучению человеческого тела и сопоставлению его с машиной, а также созданию абстрагированных схем, моделей органов и т. п.

Главной целью своих исследований в области анатомии Леонардо ставил изучение в аспекте механики не только строения, но и функции опорно-двигательного аппарата, а также внутренних органов. При этом его научные искания и обобщения глубоко запечатлевались в гениально выполненных им художественных работах. Так, например, на одном из подготовленных эскизов к картине «Битва при Ангиари» он изображал борющихся людей и как бы случайно приводил замечания о функции мышц плеча. И, наоборот, среди серии великолепно оформленных иллюстраций по анатомии он помещал одновременно рисунки всадников, участвующих в битве.

Творческая деятельность Леонардо во второй период пребывания в Милане выразилась в области живописи сравнительно небольшими произведениями («Иоанн Креститель», «Коленопреклоненная Леда» и др.); архитектурные работы были ограничены созданием планов и проектов большого двор-

**Рис. 3.**

**Рис. 4.**

**Рис. 5.**

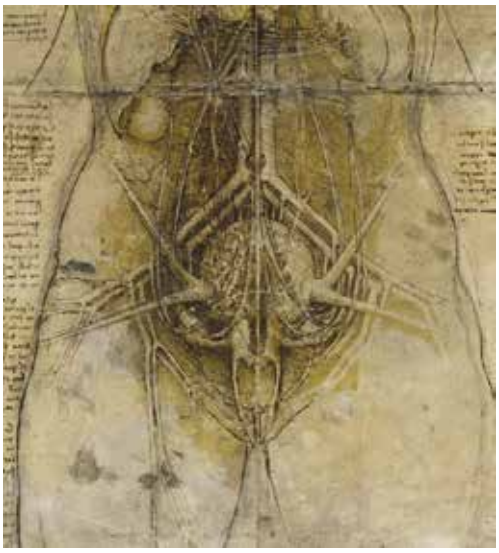


**Рис. 6.**

ца, капеллы Санта Мариа делла Фонтана, а также набросков надгробий для памятника Джаме Джакомо Трувильцио, а занятия техникой не выходили за круг вопросов, относившихся к строительству каналов и шлюзов. Как и в начальный период своей деятельности, значительную часть своего времени Леонардо тратил на анатомические занятия. Все в большей и большей степени он подчинял свой талант художника задачам научного исследования. В результате усиленной и постоянной работы, у Леонардо появилось огромное количество анатомических зарисовок, заполнивших многие листы и тетради, которые предназначались для задуманной им еще в 1489 г. всеобъемлющей работы по анатомии человека. Надо полагать, что к этому периоду относится указание из опубликованной в 1537-1550 гг. на латинском языке биографии Леонардо да Винчи, автор которой Паоло Джиовио писал: «Он предался нечеловечески тяжелой и отвратительной работе в анатомических студиях, рассекая трупы преступников, чтобы проследить пути природы и, по расположению нервов и позвонков, воспроизводить различные сгибы и напряжение членов. Он изобразил в таблицах каждую тончайшую частицу, не исключая мельчайших жилок и внутренней ткани кости, с величайшей тонкостью, и, таким образом, от его многолетней работы должно было остаться на пользу искусства бесконечное число образцов». В этом труде он стремился показать рисунок как средство общения с читателем, позволяющее передавать факты, полученные в результате точного наблюдения, в наглядной, графической форме.

В процессе выполнения этой работы Леонардо часто общался с молодым и талантливым профессором Марком Антонио делла Торре, который читал лекции в Павии по анатомии и писал относящееся к этой дисциплине специальное руководство.

Частые беседы на интересовавшие обоих темы были для Леонардо настолько плодотворными, что он решил в кратчайший срок закончить свой анатомический трактат. На одном из листов его рисунков имеется запись: «Этой зимой 1510 года я надеюсь закончить свою анатомию». Однако это намерение его, как известно, не осуществилось.

В области научной работы наибольшее внимание его было уделено систематизации своих анатомических материалов.

В октябре 1517 г. испанский кардинал Луиджи д'Арагони, проезжая со своим секретарем через Амбуаз, посетил Леонардо в его замке Клу, последний показал ему свои материалы, в том числе рисунки к трактату по анатомии. Об этом визите секретарь кардинала Антонио де Беатис впоследствии записал в своем дневнике:

«Этот господин так детально разработал анатомию человека, показав на рисунках части тела, мышцы, нервы, вены, связки, кишки и все остальное, что может быть найдено в телах мужчин и женщин, как никто не сделал этого до него. Все это мы видели своими глазами. Он сказал нам, что вскрыл более 30 трупов мужчин и женщин всех возрастов. Он писал также о природе воды, о различных механизмах и о других предметах – все это он собрал в бесчисленное множество томов, написанных на простом языке. Если все эти тома будут когда-нибудь изданы, то они принесут большую пользу и доставят удовольствие читателю».

Леонардо да Винчи умер в 1519 г. Он был похоронен в местности Амбуаз-на-Луаре, в церкви св. Флорентина. В соответствии со сделанным им завещанием оставшееся после смерти великого мастера художественное и научное наследство перешло к его ученику Франческо Мельци.

**Литература:**

1. А. С. Головацький, В. Г. Черкасов. Анатомія людини. Вінниця, 2013. – С. 9.
2. Анточча Л. Леонардо: жизнь и творчество. – М.: Белый город, 2001. – 227 с.
3. Ботаци Ф. Леонардо как биолог и анатом. Флорентийские чтения. – М.: 1914.
4. Вазари Дж. Жизнеописания наиболее знаменитых живописцев, ваятелей и зодчих. Полное издание в одном томе. М.: Альфа-книга, 2008. – 642 с.
5. Деболини Ф. Леонардо да Винчи. – М.: Издательство АСТ, 2002. – 485 с.
6. Кларк К. Леонардо да Винчи. Творческая биография. Санкт-Петербург: Вита Нова, 2009. – 384 с.
7. Уоллэйс Р. Мир Леонардо. М: ТЕРРА,1997. – 192 с.
8. Черкасов В. Г., Дзевульська І. В., Маліков О. В. Анатомічні дослідження в роботах Леонардо да Вінчі. – «Український науково-медичний молодіжний журнал». № 4 (76) – Одеса, 2013. – С. 23–28.

**Настюк М.В.,**
*студентка V курсу медичного факультету № 1*
*Буковинського державного медичного університету*

**Цисар Ю.В.,**
*кандидат медичних наук,*
*асистент кафедри акушерства і гінекології*
*Буковинського державного медичного університету*

# ОЦІНКА ЦИТОКІНОВОГО СТАТУСУ ЯК КРИТЕРІЙ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ПУБЕРТАТНИХ МЕНОРАГІЙ У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ

**Вступ.** Маткові кровотечі є фактором ризику розвитку порушень менструальної та генеративної функцій, гормонально зумовленої патології в репродуктивному віці. Причини виникнення розладів менструальної функції різноманітні і, як правило, пов'язані з дисбалансом статевих та тиреоїдних гормонів, дизрегуляторними змінами в ланках імунної системи [1; 3; 5] .

Цитокіни – низько-молекулярні розчинні протеїни, які беруть участь у всіх аспектах вродженого і набутого імунітету, включаючи активацію росту і диференціацію імунокомпетентних клітин, запалення і відновлення функції враженого органу [2; 4].

Цитокіни за своєю функцією поділяються на прозапальні та протизапальні. Основними прозапальними цитокінами є ІЛ-1β, ІЛ-2, ІЛ-6, інтерферони, ФНП-α та інші. Основним фактором запальних реакцій є багатофункціональний ІЛ-1β. Він індукує продукцію ІЛ-2, викликає продукцію гепатоцитами протеїнів гострої фази, діє на ЦНС (сонливість, анорексія), а також індукує продукцію ІЛ-3, ІЛ-6, ІЛ-8 та колонієстимулюючих факторів [5].

**Мета дослідження.** Вивчити концентрації ІЛ-1β та ФНП-α у крові дівчат-підлітків, хворих на пубертатні менорагії на тлі патології щитоподібної залози.

**Матеріал та методи.** Обстежено 70 дівчат-підлітків хворих на пубертатні менорагії, які лікувались у гінекологічному відділенні міського клінічного пологового будинку №1 (МКПБ № 1) м. Чернівці та були розподілені на дві групи: I група (основна) – 30 дівчат-підлітків із діагнозом пубертатні менорагії на тлі супутньої патології щитоподібної залози, II група (порівняння) – 40 дівчат-підлітків із діагнозом пубертатні менорагії та 27 практично-здорових дівчат підлітків (контрольна група).

Усім обстеженим було проведено комплексне імунологічне обстеження з визначенням концентрації цитокінів (ІЛ-1β та ФНП-α) у периферійній крові методом ІФА.

**Обговорення результатів дослідження.** Одержані результати вивчення цитокінового каскаду показали, що в крові дівчаток-підлітків, хворих на пубертатні менорагії II групи суттєво (на 81,21%) зростає концентрація ІЛ-β і формується тенденція до зростання (у 4,61 раза) концентрації ФНП-α в периферійній крові обстежених пацієнток.

Виходячи із цього нами вивчена концентрація окремих прозапальних цитокінів (ІЛ-1β та ФНП-α) у периферійній крові у 30 дівчаток-підлітків, хворих на пубертатні менорагії асоційовані з патологією щитоподібної залози. Одержані результати дівчат-підлітків, хворих на пубертатні менорагії, асоційовані з патологією щитоподібної залози I групи показали, що у пацієнток формується стійка тенденція до зростання концентрації важливих прозапальних цитокінів: ІЛ-1β зростає на 36,36%, ФНП α – на 1,31%.

Для встановлення впливу патології щитоподібної залози (ЩЗ) на перебіг пубертатних менорагій у дівчаток-підлітків проведено порівняльне вивчення показників концентрації цитокінів у периферійній крові дівчат-підлітків, хворих на пубертатні менорагії I групи і на пубертатні менорагії, поєднаних із патологією щитоподібної залози II групи. Аналіз та узагальнення одержаних результатів, показав, що патологія щитоподібної залози сприяє інгібуванню продукції імунокомпететними клітинами ІЛ-1β на 32,89 %, ФНП α –у 4,54 раза. Встановлено, що патологія ЩЗ призводить до пониження імунорегуляторної функції через зниження концентрації окремих важливих прозапальних цитокінів (ІЛ-1β, ФНП α).

Дівчата-підлітки, хворі на пубертатні менорагії не залежно від супутніх захворювань, а також пацієнтки із патологією ЩЗ піддавались лікуванню за стандартною схемою, що прийнята у клініці пологового будинку № 1 м. Чернівці, а також за комплексним лікуванням, розробленим нами, яке включало стандартну схему лікування і лікування препаратом «Дисменорм».

Таблиця 1

**Вплив стандартної схеми лікування дівчаток-підлітків, хворих на пубертатні менорагії на концентрацію цитокінів у периферійній крові, (M±m)**

| Цитокіни | Хворі на пубертатні менорагії, результати при поступленні (до лікування), (n=20) | Хворі на пубертатні менорагії, після лікування (при виписці), (n=20) | P |
|---|---|---|---|
| Інтерлейкін 1-β (пг/мл) | 0,400±0,06 | 0,330±0,05 | > |
| Фактор некрозу пухлин-α (пг/мл) | 1,300±0,24 | 1,540±0,18 | > |

Результати ефективності стандартного лікування дівчаток, хворих на пубертатні менорагії за показниками концентрації прозапальних цитокінів наведені у таблиці 1.

Стандартне лікування, проведене у стаціонарних умовах дівчаток-підлітків, хворих на пубертатні менорагії, призводить до формування тенденції зниження концентрації ІЛ-1β на 21,21%, та зростання ФНП α –на 18,46%. Це засвідчує про незначну протизапальну дію стандартного лікування на пубертатні менорагії.

Результати вивчення лікувальної ефективності розробленої нами схеми комплексного лікування дівчаток, хворих на пубертатні менорагії наведені у таблиці 2.

Комплексне лікування дівчаток-підлітків, хворих на ПМ формує чітку тенденцію до зниження активності запального процесу за рахунок зниження концентрації у периферійній крові важливих прозапальних цитокінів: ІЛ-1β на 53,49%, та зниження ФНП α –у 5,04 разів.

Таким чином, комплексне лікування, розроблене і впроваджене у практичну медицину є більш ефективним протизапальним засобом і може бути рекомендованим до широкого використання у лікувальній тактиці дівчаток, хворих на ПМ.

Крім того, нами був випробуваний стандартний спосіб та комплексний метод лікування у дівчаток-підлітків, хворих на ПМ, асоційований з патологією ЩЗ.

Результати вивчення лікувальної ефективності стандартного методу терапії який був застосований при лікуванні дівчаток-підлітків, хворих на пубертатні менорагії, асоційованої з патологією щитоподібної залози. Дані зазначеної терапії наведені у таблиці 3.

Стандартна терапія дівчаток-підлітків, хворих на ПМ, асоційовану з патологією ЩЗ, призводить до підвищення концентрації протизапальних цитокінів: ІЛ-1β у 2,19 рази, ФНП α – на 82,42%.

Одержані та наведені у табл.6 результати обмежених клінічних досліджень засвідчують про те, що стандартна схема лікування сприяє підвищенню запального процесу у дівчаток, хворих на ПМ, асоційовану з патологією ЩЗ.

Розроблений нами комплексний метод лікування дівчаток-підлітків, хворих на ПМ, випробуваний для лікування дівчаток, хворих на ПМ, асоційовану з патологією ЩЗ.

Результати вивчення терапевтичної ефективності розробленого нами комплексного методу лікування дівчаток-підлітків, хворих на ПМ, асоційовану з патологією ЩЗ наведені у таблиці 4.

Розроблена комплексна схема терапевтичної тактики дівчаток-підлітків, хворих на ПМ, асоційовану з патологією ЩЗ, призводить до формування стійкої тенденції зростання прозапальних імунорегуляторних цитокінів ІЛ-1β на 34,29% та ФНП α – у 2,31 рази. Таким чином, розроблена нами комплексна схема лікування дівчаток, хворих на ПМ, асоційовану з патологією ЩЗ, підтримує та поступово підсилює запальний процес – основний фактор неспецифічного протиінфекційного захисту організму людини.

**Висновок.** Таким чином, одержані результати вивчення цитокінового каскаду в дівчат, хворих на пубертатні менорагії без супутньої патології щитоподібної залози показали, що

Таблиця 2

**Вплив комплексного методу лікування дівчаток-підлітків, хворих на пубертатні менорагії на рівень цитокінів периферійної крові, (M±m)**

| Цитокіни | Хворі на пубертатні менорагії, результати при поступленні (до лікування), (n=20) | Хворі на пубертатні менорагії, після лікування (при виписці), (n=20) | P |
|---|---|---|---|
| Інтерлейкін 1-β (пг/мл) | 0,660±0,12 | 0,430±0,04 | > |
| Фактор некрозу пухлин-α (пг/мл) | 6,800±5,590 | 1,350±0,029 | > |

Таблиця 3

**Вплив стандартного методу лікування дівчаток-підлітків, хворих на пубертатні менорагії, асоційованої з патологією щитоподібної залози на концентрацію прозапальних цитокінів, (M±m)**

| Цитокіни | Хворі на ПМ,асоційовані з патологією ЩЗ (до лікування), (n=15) | Хворі на ПМ,асоційовані з патологією ЩЗ (при виписці), (n=15) | P |
|---|---|---|---|
| Інтерлейкін 1-β (пг/мл) | 0,480±0,017 | 1,050±0,220 | ≤0,05 |
| Фактор некрозу пухлин-α (пг/мл) | 0,910±0,024 | 1,660±0,270 | ≤0,05 |

Таблиця 4

**Вплив розробленого комплексного методу лікування дівчат-підлітків, хворих на ПМ, асоційовані з патологією ЩЗ, на концентрацію прозапальних цитокінів, (M±m)**

| Цитокіни | Хворі на ПМ, асоційовані з патологією ЩЗ (до лікування), (n=15) | Хворі на ПМ,асоційовані з патологією ЩЗ (при виписці), (n=15) | P |
|---|---|---|---|
| Інтерлейкін 1-β (пг/мл) | 0,350±0,09 | 0,470±0,10 | > |
| Фактор некрозу пухлин-α (пг/мл) | 0,550±0,16 | 1,270±0,350 | > |

в крові дівчаток-підлітків, хворих на пубертатні менорагії зростає концентрація ІЛ- β і формується тенденція до зростання концентрації ФНП-α в периферійній крові обстежених пацієнток, що негативно відображається на становленні менструального циклу.

**Література:**

1. Андрієць О.А. Характеристика змін прозапальних цитокінів у дівчаток препубертатного періоду розвитку, хворих на вульвовагініти / О.А. Андрієць // Практична медицина. – 2008. – Т. XIV, № 2. – С. 70-74.

2. Андрієць О.А. Порушення менструальної функції як показник репродуктивного неблагополуччя у дівчат Буковини віком до 14 років / О.А. Андрієць, І.Д. Шкробанець // Репродуктивное здоровье женщины. – 2008. – № 4. – С. 218-221.

3. Полетаев А.Б. Регуляторная метасистема. Иммунонейроэндокринная регуляция гомеостаза / А.Б. Полетаев, С.Г. Морозов, И.Е. Ковалев // М.: Медицина, 2002. – 168 с.

4. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16-22.

5. Monoclonal anti-double-stranded DNA antibody stimulates the expression and release of IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-10 and TNF-alpha from normal human mononuclear cells involving in the lupus pathogenesis / Sun K.H., Yu C.L., Tang S.J., Sun G.H. // Immunology. – 2000. – Vol. 99, N 3. – P. 352-360.

**Перемот С.Д.,**
*кандидат медичних наук,*
*старший науковий співробітник,*
*провідний науковий співробітник*
*лабораторії імунореабілітології*
*ДУ «Інститут мікробіології та імунології*
*імені І.І. Мечникова*
*Національної академії медичних наук України»*

# ПАРАДИГМА ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ ТА ЗАХВОРЮВАНЬ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

У статті представлено та проаналізовано патогенетичний зв'язок ряду захворювань серцево-судинної системи з представниками сімейства Herpesviridae. Показано, що парадигма взаємозв'язку герпесвірусної інфекції та захворювань кардіоваскулярної системи полягає у поєднанні тріади: герпесвирусної персистенції, патогенного вірусного навантаження та імунологічного дисбалансу.
**Ключові слова:** герпесвіруси, захворювання серцево-судинної системи, імунологічний дисбаланс.

В статье представлена и проанализирована патогенетическая связь ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы с представителями семейства Herpesviridae. Показано, что парадигма взаимосвязи герпесвирусной инфекции и заболеваний кардиоваскулярной системы состоит в сочетании триады: герпесвирусной персистенции, патогенной вирусной нагрузки и иммунологического дисбаланса.
**Ключевые слова:** герпесвирусы, заболевания сердечно-сосудистой системы, иммунологический дисбаланс.

The article presents and analyzes the pathogenetic relationship of a number of diseases of the cardiovascular system with representatives of the Herpesviridae. It is shown that the paradigm of the relationship of herpes virus infection and diseases of the cardiovascular system consists in a combination of a triad: herpes virus persistence, persistent herpes virus infection, pathogenic viral load and immunological imbalance.
**Key words:** herpesviruses, diseases of the cardiovascular system, immunological imbalance.

**Актуальність.** Серцево-судинні захворювання є основною причиною смерті в усьому світі і за даними статистичного прогнозу в 2020 році її показник сягне 25 млн. випадків на рік. За останні 40 років розповсюдженість лише ішемічної хвороби серця набула характеру епідемії, що зробило її основною проблемою охорони здоров'я багатьох країн світу. Щодо України, статистичні дані ще більш невтішні. Так рівень захворюваності та смертності від патології серцево-судинної системи в нашій країні є найвищим у Європі [1, с. 6]. У структурі загальної смертності населення захворювання системи кровообігу становлять близько 62% (для порівняння: у США відповідний показник сягає майже 40%, у Франції – 37%) [2, с. 596; 3, с. 2378]. Саме тому на сучасному етапі актуальною задачею є підвищення ефективності своєчасної діагностики в тому числі на ранніх етапах формування патологічних процесів за рахунок визначення загальних механізмів ініціації, підтримання та прогресування патологічних змін серцево-судинної системи.

**Постановка проблеми.** У науковому світі не один рік велася дискусія про зв'язок інфекційних і серцево-судинних захворювань. Завдяки успіхам молекулярної біології та інфектології набула підтвердження інфекційна концепція формування соматичної патології [4, с. 103]. Принципово новими тенденціями в еволюції наших уявлень про інфекційні захворювання стало розширення меж розуміння вірусної персистенції та механізмів формування патологічних змін в органах і системах під впливом даного феномену з ризиком реалізації соматичної патології [5, с. 943; 6, с. 93]. Проте недостатньо даних, присвячених глибокому аналізу змін рівнів маркерів запалення у хворих із патологією серцево-судинної системи, яка розгортається на тлі герпесвірусної інфекції. Проблема актуальна і злободенна, оскільки її рішення може вивести медицину на новий рівень, змінити традиційний погляд на патологію і допомогти знайти більш ефективні методи лікування та способи подовження життя пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями.

В останні десятиріччя увагу дослідників все частіше привертає пошук даних, які розкривають механізми зв'язку між персистуючою герпесвірусною інфекцією та захворюваннями, основною ланкою патогенезу яких є патологія судинної системи [7, с. 190]. Представниками родини Herpesviridae, патогенними для людини є 8 типів вірусів (HHV1-8). На сьогодні, захворювання, які спричинені ними є чи найбільш поширеними в популяції і посідають друге місце (15,8%) після грипу та становлять 35,8% серед причин смерті від вірусних інфекцій. А в майбутньому за прогнозами ВООЗ саме герпесвіруси будуть визначати як інфекційну, так і соматичну патологію у 21 столітті [8, с. 6].

Однак, на питання чому при інфікуванні понад 80% популяції, клінічні прояви захворювання присутні лише у незначної кількості осіб від загального числа однозначної відповіді на сьогодні не існує. Лише в останні роки оприлюднені резуль-

тати досліджень, що засвідчують існування єдиного матеріального субстрату проявів життєдіяльності, який включає весь діапазон рівнів організації від молекули до макроорганізму, причому, навіть мінімальні функціональні зміни не можуть з'явитися або зникнути не викликавши змін у відповідних структурах. Науковою спільнотою визнано, що не існує «суто функціональних» захворювань. Всі захворювання є вийнятково структурно-функціональними. Результати проведених нами попередніх досліджень також свідчать, що запальний процес, індукований герпесвірусною персистенцією, з часом обов'язково призводить до структурних порушень органів та систем, а в кінцевому рахунку до розвитку захворювання. На підтвердження даного факту свідчить асоційований зв'язок дилятаційної кардіоміопатії з цитомегаловірусом, синдрому хронічної втоми з вірусом герпесу людини 6 типу [9, с. 15-16].

**Виклад основного матеріалу.** Феномен персистенції розглядається не лише як інфекційний процес, але і як прояв глибоких генетичних порушень внутрішнього середовища організму людини, що ведуть до незворотних для нього, як біологічного виду, наслідків [1010]. Це одна з форм взаємодії макро- та мікроорганізму на клітинному рівні яка дозволяє збуднику тривалий час знаходитися в організмі хазяїна. При порушенні рівноваги між організмом людини та вірусними агентами, останні починають посилено розмножуватися і вражають різні тканини і органи. Постійна антигенна стимуляція імунної системи, пов'язана з персистенцією патогенного фактора, а також інтоксикація, обумовлена цим подразником, не лише підвищують функціональне навантаження на імунну систему, але й ушкоджують її за рахунок порушень міжклітинних взаємовідносин. Відбувається формування синдрому вторинного імунодефіциту або так званої вірусіндукованої недостатності, що супроводжується, як правило, реверсивними порушеннями функціонування імунної системи, її адаптаційних механізмів, обумовлених якісними і/або кількісними змінами в основних ланках імунітету, які призводять до порушень імунної відповіді [4, с. 93].

На клітинному рівні під впливом вірусного антигену відбувається диференціювання моноцита, в якому вірус знаходиться в латентному стані, в макрофаг, що є передумовою для реактивації вірусу в ушкоджених тканинах. Імунна система не в змозі елімінувати вірус з інфікованих клітин, які продукують прозапальні цитокіни (IL-1β, IFN-γ та TNF-α), а також сприяє зростанню клонів активованих Т-лімфоцитів, які в свою чергу набувають здатності до перехресної реакції не лише з вірусними білками, але і з власними, тим самим призводячи до аутореактивності. Цей процес описаний як молекулярна мімікрія [5, с. 946]. Саме ці обставини ускладнюють і пролонгують запальний процес, який з часом набуває хронічного характеру.

Так участь вірусів в атерогенезі може бути пов'язана з їх здатністю пошкоджувати клітини ендотелію і порушувати взаємодію клітин крові (тромбоцитів і лейкоцитів) із стінкою судини [11, с. 31-32]. В подальшому активується проліферація гладком'язових клітин, розвивається реакція імунокомпетентних клітин в каскаді імуно-запальних процесів. Моноцити, які проникають всередину судинної стінки, поглинають вірусні частки й уламки клітин, що утворилися при загибелі частини клітин та перетворюються в пінисті клітини. В свою чергу, пінисті клітини, які утримують в собі вірус, несуть загрозу дестабілізації атеросклеротичної бляшки. Відсутність, або недостатній рівень специфічних противірусних антитіл створює підґрунтя для можливого переходу латентної інфекції в продуктивну. Загибель клітин при продуктивній інфекції може призводити до появи виразки атеросклеротичної бляшки та до атеротромбозу. Більше того, вихід вірусів при загибелі клітин, може сприяти розповсюдженню інфекції на нові клітини і таким чином потенціювати поширення і прогресування атеросклеротичного процесу.

На сучасному етапі одним з пріоритетних напрямків молекулярної медицини є пошук маркерів, які виявляють схильність до хронізації перебігу соціально значущих вірусних інфекцій з переходом до персоналізованої діагностики та терапії на підставі ідентифікації молекулярних механізмів взаємодії організму людини та вірусного патогена. Проблема формування персистентних і/або хронічних форм герпесвірусної інфекції лежить у площині феномену тривалої, іноді пожиттєвої персистенції чужорідного генетичного об'єкту в зараженій клітині, який зберігає свою життєздатність, незважаючи на імунну відповідь. Представники сімейства герпесвірусів, які характеризуються убіквітарністю та пантропізмом до різних органів і тканин людини, мають здатність патогенетичного впливу на перебіг цілого ряду хронічних захворювань. Ключова роль в ланцюгу патофізіологічних подій належить вірусіндукованим ендогенним реакціям, де першою «лінією» реагування на вірусну агресію є система крові та імунітет [12, с. 62-63].

На сьогодні доведено, що інфекційний процес супроводжується багаторівневою дезорганізацією кровотворної та імунної систем – від недиференційованих до зрілих клітин, патогенетичною основою якою є стимульована збудником дезрегуляція процесів гемо- та імунопоезу, дисбаланс структурного, метаболічного і функціонального статусу імунокомпетентних клітин крові. Вторинна імунна недостатність, яка розвивається на тлі дисфункції імунної системи, ускладнює не лише клінічний перебіг, але і прогноз перебігу хвороби в клініці внутрішніх захворювань [13, с. 7-8].

Саме дисбаланс міжклітинної кооперації імуноцитів є тим ключовим механізмом, який в свою чергу визначається порушеним цитокіновим статусом. Герпесвіруси використовують молекулярні механізми цитокінопосередкованої модуляції міжклітинної кооперації імунокомпетентних клітин, в основі якої лежать як безпосередня дія на рецепторний цитокіновий апарат лімфоцитів, так і опосередкований вплив на продукцію та рецепцію основних імунорегуляторних цитокінів імунокомпетентними клітинами крові шляхом супресії внутрішньоклітинних сигналів активації, механізмів сигнальної трансдукції та транскрипції.

У відповідності до сучасних уявлень, дисбаланс цитокінового профілю при герпесвірусній інфек-

ції, орієнтований на Т-хелпери 1-го або 2-го типу (Th1, Th2), має важливий патогенетичний вплив на формування хронізації інфекції, а також обтяжуючий вплив на перебіг соматичного захворювання, що розгортається на тлі вірусної персистенції. При герпесвірусній інфекції Т-клітинна відповідь суттєво слабша і спрямована проти меншого числа епітопів. Імунний баланс на початку зміщується в сторону Th2, що супроводжується підвищенням продукції інтерлейкіну-4 та -10 (IL4, IL10). Проведені нами дослідження показали зниження синтезу протизапального цитокіну IL4 у хворих із серцево-судинними захворюваннями, які розгорталися на тлі персистуючої герпесвірусної інфекції. Зазначений факт може бути пов'язаний із негативним впливом Th1 та Th2 на активацію протилежних клонів, які відповідають за клітинний та гуморальний імунітет, що певною мірою обумовлено здатністю IL4 та IL10 пригнічувати функцію цитокінів Th1-типу [14, с. 17 ].

На нашу думку парадигма взаємозв'язку герпесвірусної інфекції та захворювань серцево-судинної системи у імунокомпетентних осіб полягає у поєднанні тріади: герпесвірусної персистенції – пожиттєвої присутності в організмі людини, патогенного навантаження – одночасного інфікування кількома вірусами різних органів і систем та імунологічного дисбалансу.

За результатами попередніх наших досліджень, отриманих при детекції мазків-відбитків внутрішніх органів хворих, померлих внаслідок ускладнень коронарного атеросклерозу було встановлено, що в коронарних артеріях (КА) та кардіоміоцитах присутні антигени представників Herpesviridae. Причому, HHV5 виявлявся в 3,5 рази частіше ніж HHV1, 2. У всіх померлих, у яких були детектовані герпесвіруси в коронарних артеріях і міокарді, відмічалось порушення кровообігу в тій чи іншій мірі, а порушення ритму серця серед померлих, у яких виявлялася персистенція вірусів у нервових гангліях середостіння, фіксувалися за життя пацієнтів майже у 2 рази частіше ніж серед представників групи контролю [11, с. 32].

При вивченні можливого взаємозв'язку між персистенцією представників сімейства герпесвірусів у хворих з коронарним атеросклерозом та кількістю ушкоджених вінцевих артерій були виявлені певні розбіжності. За нашими даними, у хворих з поліфокальним ушкодженням КА одночасно виявлялися антигени кількох вірусів, причому найпоширенішим було поєднання HHV5, HHV4 та HHV6. Так HHV5 виявлявся у понад 60% хворих з ушкодженими двома КА і майже 76% з трьома КА, а HHV4 виявлявся у 72% та 88% хворих відповідно. Розбіжність показників, щодо HHV6 в цих двох групах була не достовірною і коливалась в межах 30%. Натомість при гемодинамічних змінах лише однієї КА виявлялася переважно герпесвірусна моно інфекція. Також було встановлено, що герпесвірусна персистенція супроводжувалася підвищеною продукцією імунокомпетентними клітинами прозапальних цитокінів, а саме інтерлейкіну lβ (IL-lβ) – в 2,4 рази, фактору некрозу пухлин α (TNF-α) – в 1,6 рази та інтерлейкіну 6 (IL-6) – в 1,8 рази та підвищенням вмісту в сироватці крові імунних комплексів і концентрації в місці запалення органоспецифічних антитіл в високих титрах, що можливо пов'язано із структурними перебудовами в тканинах органу і змінами їх антигенних властивостей під впливом персистуючої герпесвірусної інфекції та факторів запалення нею спричинених.

За таких умов хронічне запалення втрачає свою біологічну доцільність як захисно-пристосувальна реакція організму через втрату здатності до знешкодження та елімінації пошкоджуючого фактору і набуває статусу фактора, що сприяє формуванню та прогресуванню захворювання [10]. На нашу думку, саме персистенція кількох вірусних патогенів і може виявитися обтяжуючим клінічний перебіг захворювання фактором. Тому такого важливого значення набуває оцінка імунологічних змін, які відбулися при розвитку віруссиндукованих патологічних станів, що супроводжуються дисбалансом синтезу активних форм кисню нейтрофілами і продукції противірусних цитокінів клітинами імунної системи [12, с. 64].

Відомо, що імунітет – це цілий комплекс складних взаємопов'язаних реакцій, спрямованих на підтримку сталості внутрішнього середовища організму. Його дисбаланс призводить до розвитку імунопатологічних станів, а саме: синдрому порушень протиінфекційного захисту, алергії, автоімунних і проліферативних процесів [5, с. 947]. Реакції імунної системи на різноманітні етіологічні фактори правомірно розглядати як провідні і як такі, що формують основну ланку патогенетичного процесу. Роль Herpesviridae в серцево-судинному континуумі не обмежується роллю тригер-фактору коронарного атеросклерозу. Не викликає сумнівів етіопатогенетична роль вірусів цього сімейства при міокардитах, ендокардитах, панкардитах та кардіоміопатіях.

Вірогідність розвитку некоронарогенних аритмій під дією медіаторів стала поштовхом для досліджень на підтвердження запальної теорії аритмогенезу [15, с. 70-71]. На сьогодні рядом досліджень встановлено, що некоронарогенні порушення ритму можуть бути єдиним раннім проявом запального процесу в різних структурах серця [16, с. 341]. В умовах тривалої герпесвірусної персистенції змінюється не лише метаболізм інфікованих клітин, порушуються нормальні регуляторні механізми міжклітинної взаємодії, що може в свою чергу призвести до появи ектопічних осередків збудження та спричинити зміни основних функцій серця: автоматизму, збудливості та провідності.

Саме вірусам сімейства герпесу притаманні властивості, які можуть спричинити розвиток хронічної серцево-судинної патології з альтерацією ендотелія судин, проліферацією клітин гладкої мускулатури, морфологічними змінами кардіоміофібрил та різноманітними імунологічними розладами, в тому числі поліклональної гуморальної активації. Одним із можливих механізмів пошкодження кардіальних структур при герпесвірусній інфекції є дисфункція серця, поява якої пов'язана із порушеннями процесів електромеханічної взаємодії, що виникає під впливом специфічних та

неспецифічних антитіл, а також із появою гангліоневропатії при інфікуванні нейротропним представником Herpesviridae (HHV3) [10; 17, с. 4]. Появу антитіл до міокарду пов'язують не лише з інфекційним міокардитом та дилятаційною кардіоміопатією, а й вірогідною аутоімунною природою певних порушень серцевого ритму [18, с. 112-113]. Так, за опублікованими даними поява в сироватці крові пацієнтів із дилятаційною кардіоміопатією аутоатитіл до кардіального β1-адренорецептора, відіграє важливу роль в регуляції інотропної реакції на бета-агоністи [19, с. 98].

Результати проведених нами досліджень свідчать про підвищення рівнів антитіл при порушеннях ритму серця, які клінічно не супроводжувалися ознаками структурного ушкодження серцево-судинної системи і до таких, розвиток яких до теперішнього часу не пов'язувався із аутоімунною складовою. Можна припустити, що саме розвиток аутоімунного запалення є однією з умов реалізації ектопічної активності. Дане припущення узгоджується із отриманими високими титрами антитіл, які специфічно взаємодіють із ядрами кардіоміоцитів і характерні для запальних процесів в міокарді. За умови розвитку аутоімунного процесу відбувається заміщення ушкоджених кардіоміоцитів на сполучну тканину і як наслідок, в результаті цього зникають антигени, що спричинили саме запалення. Причому, в даному випадку осередки запалення можуть співпадати із осередками ектопічної активності, а також визначати клінічну характеристику порушень серцевого ритму залишаючись при цьому важко візуалізованими.

Аналіз отриманих результатів імунофлуоресцентної мікроскопії свідчив про певну імунну активність у всіх обстежуваних пацієнтів із шлуночковими порушеннями ритму серця без ознак органічного захворювання серцево-судинної системи. Причому, у пацієнтів із високою градацією шлуночкової екстрасистолії (IV клас і вище за класифікацією B. Lown і M. Wolf (1975) титри антикардіальних антитіл коливалися від 1:160 до 1:320 (клінічно значимим титром вважали титр 1:80). Високий рівень вірусного навантаження, який характеризувався присутністю в організмі одночасно трьох і більше представників родини герпесу у крові, супроводжувався діагностично значущими титрами антитіл до різних структур серця, в тому числі і до нуклеарних, а проведений кореляційний аналіз між ступенем інфікованості обстежуваних та гіперпродукцією ауто антитіл до клітин провідної системи серця виявив статистично значимі кореляційні зв'язки між гіперпродукцією ауто антитіл та високим і середнім ступенем вірусного навантаження (відповідно $r=0,83$ $p<0,05$ та $r=0,62$ $p<0,05$). Дана обставина може виявитися визначальною в етіопатогенезі цілого ряду захворювань кардіоваскулярної системи [20, с. 90].

**Висновки.** Таким чином, можна зробити висновок, що в парадигмі взаємозв'язку герпесвірусної інфекції та захворювань кардіоваскулярної системи ключовим моментом є тривала герпесвірусна персистенція з поліорганним патогенним навантаженням, що індукує імунологічну дисфункцію та пов'язані з цим характерні морфологічні зміни серцево-судинної системи з можливим залученням на певному етапі патогенезу механізмів аутоімунізації і прогресування запалення за принципом хибного кола.

Вивчення ж імунологічних змін, що відбуваються в макроорганізмі під впливом герпесвірусної персистенції, поглибить розуміння патогенетичних механізмів формування серцево-судинних захворювань, дасть змогу визначити не лише маркери прогресування хвороби, зробити прогностичні висновки щодо ризику несприятливих серцевих подій, а також стане підгрунтям для запровадження системи імунореабілітаційних заходів та покращення ефективності лікування однієї з найпоширеніших патологій людини.

**Література:**

1. Коваленко В. М. Серцево-судинні хвороби: медично-соціальне значення та стратегія розвитку кардіології в Україні / В. М. Коваленко, А. П. Дорогой // Український кардіологічний журнал. – 2016, додаток 3. – С. 5–14.

2. Sidney S. Recent trends in cardiovascular mortality in the United States and public health goals [Text] / S. Sidney, CP Jr. Queensberry, MG Jaffe et al. // JAMA Cardiol. – 2016. – Vol.1(5). – P. 594-599.

3. Massimo F. Piepoli, Arno W. Hoes, Stefan Agewal, Christian Albus et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2016. Vol. 37(29). P.2315–2381. DOI: https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106.

4. Ignatius W. Fong. New Perspectives of Infections in Cardiovascular Disease *Curr Cardiol Rev.* 2009. Vol. 5(2). P. 87–104. DOI: https://dx.doi.org/10.2174/157340309788166679.

5. Coppieters K.T.; Wiberg A.; Von Herrath M.G. Viral infections and molecular mimicry in type 1 diabetes. *APMIS.* 2012. Vol. 120. P. 941–949.

6. Fujinami R.S.; Von Herrath M.G.; Christen U.; Whitton J.L. Molecular Mimicry, Bystander Activation, or Viral Persistence: Infections and Autoimmune Disease. *Clin. Microbiol. Rev.* 2006. Vol. 19. P. 80–94.

7. Krueger G. F., Rojo J., Buja L. M., Lassner D., Kuhl U. Human herpesvirus-6 (HHV-6) is a possible cardiac pathogen: an immunohistological and ultrastructural study. *Hosp. Gen.* 2008. Vol. 71. P. 187–191.

8. Руденко А. О., Муравска Л. В. Герпесвірусні інфекції людини – світова проблема. *Інфекційні хвороби*. 2001. № 2. С. 5–11.

9. Takeda N. Cardiomyopathy: molecular and immunological aspects. *Int. J. Mol. Med.* 2003. Vol. 11. P. 13–16.

10. Фролов, А. Ф. Персистенція збудників інфекційних хвороб та її роль у розвитку соматичних захворювань: Доповідь на конференції «Роль інфекційних агентів у формуванні соматичної патології», присвяченій 121 річниці з дня народження Л.В. Громашевського, 14 жовтня 2008 р.

11. Целуйко В. Й., Перемот С. Д., Смілянська М. В., Рудик Ю. С. Вплив представників сімейства Herpesviridae на перебіг ішемічної хвороби серця. *Український кардіологічний журнал*. 2000. № 3. С. 30 – 33.

12. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Современные представления о защите организма от инфекции. *Иммунология*. 2000. №1. С. 61 – 64.

13. Рязанцева Н. В. Молекулярная медицина и вирусные инфекции: современный взгляд на проблему и стратегию взаимоотношений. *Бюллетень сибирской медицины.* 2008. № 2. С. 5–12.

14 . Peremot S. D., Volianskyi A. Y., Smilianska M. V. et al. Clinical and immunological aspects of electrical instability of a structurally unchanged heart. *Annals of Mechnikov's Institute*. 2018. № 3. P. 15-18. URL: http://www.imiamn.org.ua/journal/3_2018/PDF/4.pdf.

15. Ардашев А.В., Склярова Т.Ф., Желяков Е. Г. и др. Некоронарогенные желудочковые нарушения ритма сердца: классификация, клинические проявления, диагностика и лечение. *Кардиология.* 2007. № 11. С. 62—72.

16. Лебедев Д.С., Грохотова В.В., Татарский Р.Б. и др. Миокардит как причина желудочковых нарушений ритма сердца. *Артериальная гипертензия.* 2013. № 19(4). С. 334–342.

17. Escher F., Kuhl U., Gross U., Westermann D. et al. Aggravation of left ventricular dysfunction in patients with biopsy-proven cardiac human herpesvirus A and B infection. *J Clin Virol.* 2015. № 63. P. 1–5.

18. Caforio A.L.P., Mahon N.J. Circulating cardiac antibodies in dilated cardiomyopathy and myocarditis: pathogenetic and clinical significance. *Eur. J. Heart Fail.* 2002. Vol. 4. P. 411–417.

19. Limas C.J., Goldenberg I.E., Limas C. Autoantibodies against b-adrenoreceptors in human idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulat. Res.* 1989. Vol. 64. P. 97–103.

20. Перемот С. Д., Смілянська М. В., Кашпур Н. В., Клиса О.О. Титри антиміокардіальних антитіл у пацієнтів із шлуночковими порушеннями ритму без ознак органічного ушкодження серцево-судинної системи *Сучасний вимір медичної науки та практики*: зб. тез доп. міжнар. наук.-практ. конф., м. Дніпро, 10-11 трав. 2019. С. 89–94.

**Петелицький О.О.,**
*кандидат медичних наук,*
*асистент кафедри акушерства і гінекології*
*Буковинського державного медичного університету*

**Цисар Ю.В.**
*кандидат медичних наук,*
*асистент кафедри акушерства і гінекології*
*Буковинського медичного державного університету*

# ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ ПУБЕРТАТНИХ МАТКОВИХ КРОВОТЕЧ У ДІВЧАТ З СУПУТНЬОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

**Вступ.** Пубертатні маткові кровотечі (ПМК) – один з провідних розладів менструальної функції в період становлення менструального циклу у дівчат пубертатного віку. Тому дослідження системи гемостазу у дівчат-підлітків у поєднанні із визначенням гормонального та імунологічного статусу мають не тільки медичне, але й велике соціальне значення [3]. Своєчасна оцінка показників гемостазу є важливою для призначення адекватної терапії, етапності диспансерного нагляду, проведення лікувально-профілактичних заходів. Розлад злагодженого функціонування регулюючих механізмів в системі гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи зумовлює розвиток ювенільних маткових кровотеч з подальшими дегенеративними змінами ендометрію [1; 4]. Внаслідок дисфункції всієї регулюючої репродуктивну функцію системи розвивається гіперплазія ендометрію. Наявність гіперпластичних змін в ендометрії визначає клінічний прояв ПМК у дівчат пубертатного віку, а саме інтенсивність і тривалість кровотечі [2]. Крім того, на інтенсивність кровотечі впливають як загальні, так і місцеві фактори гемостазу. Показники згортаючої системи у поєднанні із визначенням гормональних показників вказують на патогенетичні механізми розвитку кровотечі та дають можливість оцінити механізми розвитку менорагії [5].

**Матеріали і методи**. Обстежено 70 дівчат-підлітків хворих на пубертатні менорагії, які лікувались в гінекологічному відділенні міського клінічного пологового будинку № 1 (МКПБ № 1) м. Чернівці та були розподілені на дві групи: I група (основна) – 30 дівчат-підлітків з діагнозом пубертатні меноррагії на тлі супутньої патології щитоподібної залози, II група (порівняння) – 40 дівчат-підлітків з діагнозом пубертатні менорагії та 27 практично-здорових дівчат підлітків (контрольна група).

Враховуючи перераховане вище в основу вивчення показників гемостазу взято визначення наступних показників: гематокрит (Ht), протромбіновий індекс (ПТІ), час рекальцифікації (ЧР), активований час рекальцифікації (АЧР), фібриноген А, тромбоцити $* 10^9$ г/л для вивчення їх концентрації у крові дівчат-підлітків, хворих на пубертатні менорагії.

Всім обстеженим також було проведено комплексне гормональне обстеження з визначенням концентрації гормонів в сироватці крові методом ІФА, за допомогою імуноферментного мікропланшетного напівавтоматичного аналізатора «EXPERT PLUS» Asys, виробник фірма «Biochrom ltd» (Англія) та набором реагентів ВЕКТОР – Бест (Росія). Статистична обробка отриманих даних проводилася за допомогою пакету комп'ютерних програм «Statistica 6,0». В основу гормональних досліджень взяли саме дослідження таких статевих гормонів як естрадіол ($E_2$), прогестерон (П), фолікулостимулюючий гормон (ФСГ), лютеїнізуючий гормон (ЛГ) та тиреоїдних гормонів: тироксину ($T_4$), трийодтироніну ($T_3$) та тиреотропного гормону (ТТГ) для вивчення їх концентрації в сироватці крові у дівчат-підлітків з пубертатними менорагіями та у дівчат-підлітків з пубертатними менорагіями при супутній патології щитоподібної залози.

Таблиця 1

**Порівняльні характеристики показників гормонів сироватки крові дівчат-підлітків, хворих з пубертатними менорагіями та дівчат з пубертатними менорагіями на тлі патології щитоподібної залози (M±m)**

| Гормони | Дівчата-підлітки з пубертатними менорагіями (n=40) | Дівчата-підлітки з пубертатними менорагіями на тлі патології щитоподібної залози (n=30) | P |
|---|---|---|---|
| Естрадіол (пмоль/л) | 167,10±17,16 | 137,30±10,94 | > |
| Прогестерон (нмоль/л) | 1,92±0,47 | 3,36±1,39 | > |
| ФСГ (мМО/мл) | 5,14±0,34 | 12,75±5,28 | > |
| ЛГ (мМО/мл) | 6,22±0,81 | 10,28±2,18 | <0,05 |
| $T_3$ (нмоль/л) | 0,02±0,002 | 0,11±0,07 | > |
| $T_4$ (нмоль/л) | 96,27±2,64 | 70,33±4,25 | <0,05 |
| ТТГ (мМО/л) | 1,65±0,11 | 1,28±0,12 | <0,05 |

**Результатати досліджень.** Для встановлення впливу патології щитоподібної залози на характер перебігу ювенільних маткових кровотеч проведено порівняльне вивчення показників гормонального профілю у сироватці крові дівчат з пубертатними менорагіями та у дівчат з пубертатними менорагіями та патологією щитоподібної залози. Результати цих порівнянь наведені у таблиці 1.

Аналіз та узагальнення одержаних і наведених у табл. 5.3 результатів показав, що патологія щитоподібної залози сприяє гіпоестрогенії (на 21,89%) та гіперпрогестеронемії (на 1,75 рази) (>0,05) . Значно зростає рівень ФСГ на 40,31% (<0,05) та ЛГ на 60,50% (<0,05). Відмічається чітка тенденція до дисфункції тиреоїдної системи у вигляді зниження концентрації $T_4$ (у 1,37 рази) та ТТГ (у 1,29 рази) (<0,05). Зростає рівень концентрації $T_3$ (у 5,5 рази) в групі дівчат-підлітків з супутньою тиреоїдною патологією (>0,05). Вище зазначені зміни, у порівняні дівчат-підлітків I та II груп обстеження, вказують на те, що супутня патологія щитоподібної залози є патогенетичною основою клінічних проявів гіпотиреозу та аутоімунного тиреоїдиту, порушує енергетичний обмін внаслідок нестачі основних тиреоїдних гормонів ($T_4$ та ТТГ), що призводить до зниження основного обміну. Внаслідок метаболічних змін виникають порушення функціонування оваріо-менструального циклу у вигляді пубертатних менорагій при супутній патології щитоподібної залози та ускладнює перебіг основного захворювання.

Результати вивчення концентрації показників згортаючої системи у периферичній крові дівчаток-підлітків, хворих на пубертатні менорагії (ПМ) наведені у таблиці 2.

Наведені у табл. 2 дані свідчать про те, що дівчата-підлітки, хворі на пубертатні менорагії у порівнянні із контролем мали збільшений ПТІ та ЧР

Таблиця 2

**Показники гемостазу дівчат-підлітків у периферійній крові, хворих на пубертатні менорагії, (M±m)**

| Показник | Дівчата-підлітки, хворі на пубертатні менорагії (n=40) | Практично здорові однолітки (n=27) | P |
|---|---|---|---|
| Гематокрит, % | 40,22±0,76 | 39,51±0,40 | > |
| ПТІ, % | 91,08±1,34 | 83,06±0,49 | 0,001 |
| ЧР, сек. | 111,10±3,83 | 80,63±1,09 | < |
| АЧР, сек. | 59,01±1,60 | 63,04±0,76 | < |
| Фібриноген А | 2,81±0,11 | 2,25±0,03 | < |
| Тромбоцити, $10^9$/л | 208,70±3,17 | 250,40±1,25 | < |

Таблиця 3

**Показники гемостазу дівчат-підлітків у периферійній крові, хворих на пубертатні менорагії на тлі супутньої патології щитоподібної залози, (M±m)**

| Показник | Дівчата-підлітки, хворі на пубертатні менорагії, на тлі патології щитоподібної залози (n=30) | Практично здорові однолітки (n=27) | P |
|---|---|---|---|
| Гематокрит, % | 40,30±0,60 | 39,51±0,40 | > |
| ПТІ, % | 91,61±1,51 | 83,06±0,49 | 0,001 |
| ЧР, сек. | 122,01±6,19 | 80,63±1,09 | < |
| АЧР, сек. | 59,50±1,59 | 63,04±0,76 | > |
| Фібриноген А | 2,71±0,14 | 2,25±0,03 | < |
| Тромбоцити, $10^9$/л | 223,60±6,57 | 250,40±1,25 | < |

Таблиця 4

**Порівняльні характеристики окремих показників гемостазу у периферійній крові дівчаток-підлітків, хворих на пубертатні менорагії і на пубертатні менорагії, асоційовані із патологією щитоподібної залози, (M±m)**

| Показник | Дівчата-підлітки, хворі на пубертатні менорагії (n=40) | Дівчата-підлітки, хворі на пубертатні менорагії, на тлі патології щитоподібної залози (n=30) | P |
|---|---|---|---|
| Гематокрит, % | 40,22±0,76 | 40,30±0,60 | > |
| ПТІ, % | 91,08±1,34 | 91,61±1,51 | > |
| ЧР, сек. | 111,10±3,83 | 122,01±6,19 | > |
| АЧР, сек. | 59,01±1,60 | 59,50±1,59 | > |
| Фібриноген А | 2,81±0,11 | 2,71±0,14 | > |
| Тромбоцити, $10^9$/л | 208,70±3,17 | 223,60±6,57 | < |

у 1,09 рази та 1,38 рази відповідно, що подовжувало час кровотечі, негативно відображалося на стані ендометрію та сприяло розвитку гіперпластичних змін. Зменшення кількості тромбоцитів серед дівчат-підлітків, хворих на пубертатні менорагії на 83,34% вказує на сповільнене реагування згортаючої системи та подовження часу кровотечі.

Поширення захворюваності на різноманітну патологію щитоподібної залози серед дитячого населення Буковини зумовлює необхідність вивчення окремих показників системи гемостазу серед дівчат пубертатного віку, хворих на пубертатні менорагії на тлі супутньої патології щитоподібної залози. Результати вивчення окремих показників згортаючої системи представлені та наведені у табл. 3.

Наведені у табл. 3 результати свідчать, що розвиток пубертатних менорагій на тлі патології щитоподібної залози сприяє подовженню часу згортання крові внаслідок підвищення важливих гемостатичних показників, а саме збільшення Ht (у 1,02 раза), ПТІ (1,10 раза), ЧР (1,51 раза) та фібриногену А на 20,44%. Встановлено, що патологія щитоподібної залози негативно відображається на становленні менструальної функції, сприяє подовженню часу кровотечі та тривалості відновлення пошкодженого ендометрію.

Для встановлення впливу патології щитоподібної залози на перебіг ювенільних маткових кровотеч проведено порівняльне вивчення показників гемостазу у периферійній крові дівчат-підлітків, хворих на пубертатні менорагії і на пубертатні менорагії, поєднаних з патологією щитоподібної залози. Результати цих порівнянь наведені у таблиці 4.

Аналіз та узагальнення одержаних і наведених у табл. 3 результатів, показав, що патологія щитоподібної залози сприяє подовженню часу рекальцифікації у I групі (у 1,09 раза) у порівнянні з II групою обстежених. Концентрація фібриногену А у II групі (n=40) підвищена (у 1,03 раза), у порівнянні із I групою (n=30) обстежених у яких є супутня патологія щитоподібної залози. Вище зазначені зміни вказують на те, що патологія щитоподібної залози суттєво не впливає на реологічні властивості крові, час та тривалість кровотечі.

**Висновок.** Зростання захворюваності на пубертатні менорагії серед дівчат-підлітків та розладів менструальної функції в структурі гінекологічної патології серед дівчат-підлітків та недостатня ефективність загальноприйнятих методів лікування зумовлюють необхідність проведення подальших наукових досліджень та подальшого лікування порушення менструального циклу у дівчат пубертатного віку на тлі ендокринопатій.

**Література:**

1. Андрієць О. А. Взаємозалежність пубертатних менорагій та запальних захворювань геніталій у дівчат / О. А. Андрієць // Буковинський медичний вісник. – 2001. – Т. 5, №№ 1–2. – С. 195–197.

2. Герасімова Т. В. Ведення підлітків з гіпотоламо – гіпофізарною дисфункцією / Т. В. Герасимова // Медицинские аспекти здоровья женщины. – 2009. – № 9. – 10(38–39).– С. 5–10.

3. Довідник з питань репродуктиновного здоров'я. під редакцією проф. Гойди Н. Г. – К., вид-во Раєвського, 2004: 128 с.

4. Коколина В.Ф. Состояние менструальной функции у девочек – подростков при патологии щитовидной железы / Коколина В.Ф. // Российский вестник акушера – гинеколога. – 2007. – Т. 7, № 3. – С. 25–29.

5. Марчук Н. Ю. Стан щитоподібної та молочних залоз у хворих з порушенням менструального циклу за типом ювенільних маткових кровотеч / Марчук Н.Ю., Сергієнко О.О. // Проблеми ендокринної патології. – 2004. – № 4. – С. 45–48.

**Потапов С.М.,**
*кандидат медичних наук, доцент,*
*доцент кафедри патологічної анатомії*
*Харківського національного медичного університету*

**Арсен'єв О.В.,**
*кандидат фізико-математичних наук, доцент,*
*доцент кафедри біофізики та інформаційних технологій*
*Національного фармацевтичного університету*

**Горголь Н.І.,**
*кандидат медичних наук, доцент,*
*доцент кафедри патологічної анатомії*
*Харківського національного медичного університету*

**Плітень О.М.,**
*кандидат медичних наук, доцент,*
*доцент кафедри патологічної анатомії*
*Харківського національного медичного університету*

**Галата Д.І.,**
*кандидат медичних наук, доцент,*
*доцент кафедри патологічної анатомії*
*Харківського національного медичного університету*

# ПРОГНОЗУВАННЯ СТАДІЇ ПУХЛИННОЇ ПРОГРЕСІЇ ГЕРМІНОГЕННОЇ ПУХЛИНИ ЯЄЧКА

Як свідчать глобальні епідеміологічні дослідження, протягом останніх десятиліть спостерігається стабільне зростання захворюваності на герміногенні пухлини яєчка в більшості розвинених країн. Саме цей різновид неоплазії найбільш поширений серед чоловіків молодого віку і є однією з головних причин онкологічної смертності у них. На сучасному етапі доказової медицини стало традиційним застосування математичного аналізу отриманих результатів. Використання статистичних методів дослідження і різних варіантів математичної обробки відкриває принципово нові можливості, які здатні автоматизувати не тільки діагностику патологічного процесу, але і визначати його стадію і прогноз. Метою роботи була розробка метода математичного прогнозування стадії пухлинної прогресії герміногенної пухлини яєчка за даними імуногісточімічного дослідження. Було використано ансамбль класифікаторів, який побудований на послідовному об'єднанні кількох з них в одну композицію. В якості первинних класифікаторів використовували моделі, що побудовані на основі дискримінантного аналізу. Результати такої класифікації показали високу точність.

**Ключові слова:** герміногенні пухлини яєчка, імуногістохімія, математичне прогнозування.

Как свидетельствуют глобальные эпидемиологические исследования, в течение последних десятилетий наблюдается стабильный рост заболеваемости герминогенными опухолями яичка в большинстве развитых стран. Именно эта разновидность неоплазии наиболее распространена среди мужчин молодого возраста и является одной из главных причин онкологической смертности у них. На современном этапе доказательной медицины стало традиционным применение математического анализа полученных результатов. Использование статистических методов исследования и различных вариантов математической обработки открывает принципиально новые возможности, которые способны автоматизировать не только диагностику патологического процесса, но и определять его стадию и прогноз. Целью работы была разработка метода математического прогнозирования стадии опухолевой прогрессии герминогенной опухоли яичка по данным иммуногистохимического исследования. Был использован ансамбль классификаторов, построенный на последовательном объединении нескольких из них в одну композицию. В качестве первичных классификаторов использовали модели, построенные на основе дискриминантного анализа. Результаты такой классификации показали высокую точность.

**Ключевые слова:** герминогенные опухоли яичка, математическое прогнозирование, иммуногистохимия.

According to global epidemiological studies during the last decades germ cell tumors sickness rate rose up in majority of developed countries. This type of neoplasia is the most common among young men and is one of the main causes of their oncological mortality. At the present stage of probative medicine, the use of mathematical analysis of the results has become traditional. The use of statistical research methods and various options of mathematical treatment opens up fundamentally new opportunities which can automatize not only the diagnosis of the pathological process, but also determine its stage and prognosis. The aim of the work was to develop a method of mathematical prediction of stage of tumorous progression in testicular germ cell tumor according to immunohistochemical investigation. Set of classifiers which is built on the consistent combination of several of them into one composition was used. Models based on discriminant analysis were used as primary classifiers. The results of this classification showed high accuracy.

**Key words:** testicular germ cell tumors, mathematical prediction, immunohistochemistry.

**Вступ.** Герміногенні пухлини яєчка (ГПЯ) є відносно рідкісними новоутвореннями, але саме цей різновид неоплазії найбільш поширений серед чоловіків молодого віку і є однією з головних причин онкологічної смертності у них [1-3].

Як свідчать глобальні епідеміологічні дослідження, протягом останніх десятиліть спостерігається стабільне зростання захворюваності на ГПЯ в більшості розвинених країн Північної Америки, Європи та Океанії [4-6].

І хоча морфологічне дослідження, як і раніше, залишається надзвичайно значущим в гістологічній ідентифікації пухлин, лише його використання не завжди дає відповіді на важливі питання сучасної онкології. В цьому сенсі впровадження імуногістохімічного (ІГХ) дослідження в повсякденну практику дозволяє підняти якість діагностики та лікування пухлин на більш високий рівень, який відповідає сучасній онкологічній клініці [7].

На сучасному етапі доказової медицини стало традиційним застосування математичного аналізу отриманих результатів. Використання статистичних методів дослідження і різних варіантів математичної обробки відкриває принципово нові можливості. Але математичний підхід до дослідження тієї чи іншої проблеми медицини полягає не тільки в застосуванні різних математичних прийомів, розрахункових формул і т. д., а, перш за все, у створенні математичних моделей, необхідних для вирішенні діагностичних завдань, а також і прогнозуванні перебігу хвороби.

**Метою** роботи була розробка метода математичного прогнозування стадії пухлинної прогресії ГПЯ за даними ІГХ дослідження.

**Матеріали і методи.** Дослідження виконано на матеріалі 61 видалених в ході орхіфунікулектомії яєчок, уражених різними гістотипами ГПЯ: семіномою; ембріональним раком (ЕР); пухлиною жовткового мішка постпубертатного типу (ПЖМПТ); тератомою постпубертатного типу, яка складалась виключно зі зрілих тканин (ТПТ зріла); тератомою постпубертатного типу, яка мала в складі незрілі тканинні елементи (ТПТ незріла). Матеріал дослідження та історії хвороби були отримані на базі Харківського обласного клінічного центру урології і нефрології ім. В.І. Шаповала.

Всі дослідженні пухлини були розподілені згідно патологічної pTNM класифікації ВООЗ [8], що є вкрай важливим, тому що точне стадіювання у відповідності до сучасних уявлень є фундаментальним [9].

Для найбільш наочного порівняння ІГХ характеристик всі спостереження досліджених ГПЯ були розділені за ступенем пухлинної прогресії. Так, керуючись pTNM класифікацією, були сформовані наступні групи:

1. Група «0» була представлена виключно «чистими» ТПТ, які складались із добре диференційованих, зрілих тканин. Пухлини даної групи відповідали стадії $T_1N_0S_0$.

2. Група «1», при якій пухлина була обмежена яєчком і його придатком, без інвазії в кровоносні або лімфатичні судини; при цьому пухлина могла вростати в білкову, але не у вагінальну оболонку, а метастази у регіонарні лімфатичні вузли і віддалені метастази були відсутні; сироваткові пухлинні маркери мали різні значення. Пухлини даної групи відповідали стадіям $T_1N_0S_{0\text{-}2}$.

3. Група «2», при якій пухлина була обмежена яєчком і його придатком з інвазією в кровоносні або лімфатичні судини, або пухлина проникала через білкову оболонку з ураженням вагінальної оболонки; при цьому були наявні метастази різного ступеня у регіонарні лімфатичні вузли, проте віддалені метастази були відсутні; сироваткові пухлинні маркери мали різні значення. Пухлини даної групи відповідали стадіям $T_2N_{1\text{-}3}S_{0\text{-}2}$.

4. Група «3», при якій пухлина поширювалась на сім'яний канатик з/без інвазії в кровоносні або лімфатичні судини, при цьому, були наявні метастази різного ступеня у регіонарні лімфатичні вузли, а віддалені метастази були відсутні; сироваткові пухлинні маркери мали різні значення. Пухлини даної групи відповідали стадіям $T_3N_{1\text{-}3}S_{0\text{-}2}$.

5. Група «4» характеризувалась наявністю у пацієнта віддалених метастазів. При цьому метастази у регіонарні лімфатичні вузли могли бути відсутні; сироваткові пухлинні маркери мали різні значення. Пухлини даної групи відповідали стадіям $T_{2\text{-}3}N_{0\text{-}3}S_{0\text{-}2}$.

Забарвлені зрізи досліджуваної пухлинної тканини реєстрували за допомогою мікроскопу Olympus BX-41TF (Японія) і цифрової фотокамери Olympus C3040-ADU (Японія). Отримані фотографії обробляли згідно розробленої методики (Патент України на винахід № 119922. Спосіб кількісної оцінки рівня світлості та відносної площі експресії маркерів при імуногістохімічному дослідженні тканин. Опубл. 27.08.2019. Бюл. № 16.) і отримували цифрові показники відносної площі (*S%*) експресії ІГХ маркерів, які в подальшому використовували для досягнення поставленої мети.

Також оцінювали ступінь васкуляризації ГПЯ шляхом підрахунку щільності судин (ЩС), підраховуючи кількість мікросудин в стандартизованому полі зору мікроскопа Olympus BX-41TF (Японія) на збільшенні ×200 ($3{,}12\times10^{-7}$ м$^2$). Для виявлення мікросудин використовували маркер ендотеліальних клітин Mo a-Hu CD34 Monoclonal Antibody, Clone QBEND/10, «Thermo Fisher Scientific Inc.», США. У кожному спостереженні аналізували по 20 полів зору.

Для прогнозування стадії пухлинної прогресії ГПЯ за pTNM класифікацією, які відповідали певним групам дослідження, застосовували дискримінантний аналіз. Процедури даного аналізу зводяться до визначення дискримінантних предикторів (змінних, які є найбільш інформативними з точки зору завдань класифікації), побудови канонічних дискримінантних і класифікаційних функцій [10].

Для комплексного вивчення ГПЯ досліджували експресію ІГХ маркерів, представлених в таблиці 1.

При прогнозуванні стадії пухлинної прогресії в ЕР за допомогою послідовного відбору «з виключенням» були обрані дві дискримінантні змінні: (CD-31, S%) і ЩС з усього числа предикторів, які забезпечили статистичну значущість дискримінантної моделі (статистика Уїлкса дорівнювала $\Lambda$=0,303 при F=21,72 і p<0,000). У моделі використ-

товували дві дискримінанті функції, які поділяли всі об'єкти на три групи.

Класифікацію об'єктів по групах («1», «2» і «4») здійснювали після обчислення для кожної групи класифікаційних функцій $F_{11}$, $F_{12}$ і $F_{14}$:

F11 = -48,9 – 43,9×(CD-31, S%)+3,57×
(ЩС, шт. в полі зору);

F12 = -166,9 – 86×(CD-31, S%)+6,78×
(ЩС, шт. в полі зору);

F14 = -207,9 – 94,8×(CD-31, S%)+7,53×
(ЩС, шт. в полі зору).

У пацієнта прогнозували ту групу ЕР, чия кваліфікаційна функція була найбільшою. При цьому точність апостеріорної класифікації дорівнювала 100% (табл. 2).

Аналіз факторної структури (табл. 3) і середніх канонічних змінних дискримінантної функції показав, що перша дискримінантна функція (графічно вона представлена на графіку 1 прямою «1») відокремлює групу «1» від груп «2» і «4». При цьому, основну роль в дискримінації грає ЩС. Друга дискримінанта функція (інакше канонічний корінь 2) розділяє між собою групи «2» і «4». На графіку 1

Таблиця 1

**Панель первинних антитіл**

| № | Первинне антитіло | Клон | Виробник |
|---|---|---|---|
| 1. | Mo a-Hu Ki-67 Monoclonal Antibody | MIB-1 | «DAKO», Данія |
| 2. | Rb a-Hu Bax Polyclonal Antibody | | «Thermo Fisher Scientific Inc.», США |
| 3. | Mo a-Hu Bcl-2 Monoclonal Antibody | 100/D5 | «Thermo Fisher Scientific Inc.», США |
| 4. | Mo a-Hu p53 Monoclonal Antibody | DO-7 | «DAKO», Данія |
| 5. | Rb a-Hu E-cadherin Monoclonal Antibody | EP700Y | «Thermo Fisher Scientific Inc.», США |
| 6. | Rb a-Hu beta Catenin Monoclonal Antibody | E247 | «Thermo Fisher Scientific Inc.», США |
| 7. | Rb a-Hu MMP1 Polyclonal Antibody | | «Thermo Fisher Scientific Inc.», США |
| 8. | Rb a-Hu MMP3 Polyclonal Antibody | | «Thermo Fisher Scientific Inc.», США |
| 9. | Rb a-Hu MMP9 (92kDa Collagenase IV) Polyclonal Antibody | | «Thermo Fisher Scientific Inc.», США |
| 10. | Mo a-Hu TIMP1 Monoclonal Antibody | 102D1 | «Thermo Fisher Scientific Inc.», США |
| 11. | Mo a-Hu CD31 Monoclonal Antibody | JC/70A | «Thermo Fisher Scientific Inc.», США |
| 12. | Mo a-Hu CD34 Monoclonal Antibody | QBEND/10 | «Thermo Fisher Scientific Inc.», США |
| 13. | Rb a-Hu PLAP Monoclonal Antibody | SP15 | «Thermo Fisher Scientific Inc.», США |
| 14. | Rb a-Hu OCT4 Polyclonal Antibody | | «Thermo Fisher Scientific Inc.», США |
| 15. | Mo a-Hu MCT Monoclonal Antibody | AA1 | «DAKO», Данія |
| 16. | Mo a-Hu PD-L1 Monoclonal Antibody | 22C3 | «DAKO», Данія |

Таблиця 2

**Матриця апостеріорної класифікації груп ЕР**

| | **Рядки: групи форми, що спостерігалися. Стовпці: групи форми, що передбачені.** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Відсоток вірних, %** | **Група «1»** | **Група «2»** | **Група «4»** |
| Група «1» | 100 | 5 | 0 | 0 |
| Група «2» | 100 | 0 | 4 | 0 |
| Група «4» | 100 | 0 | 0 | 4 |
| Всього | 100 | 5 | 4 | 4 |

вона показана відміткою «2». Як видно з табл. 3, обидва показника в однаковій мірі брали участь в дискримінації.

При прогнозуванні стадії пухлинної прогресії в семіномі розглядали три групи: «1» ($n_1$=4), «2» ($n_2$=5) і об'єднані групи «3» і «4» ($n_3$=3 и $n_4$=1). Один випадок групи «4» був включений в групу «3», так як статистично значимо його неможливо класифікувати окремо. В рамках дискримінантного аналізу за допомогою послідовного відбору «з виключенням» були отримані дві дискримінантні функції на основі (MMP-9, S%) і (E-cadherin, S%). Отримана дискримінантна модель була статистично значуща: статистика Уїлкса дорівнювала Λ=0,147 при F=32,7 і p<0,000. На графіку 2 наведено розсіювання для розглянутих груп семіноми з лініями першої та другої дискримінантної функції. Їх рівняння представлені нижче:

0 = 12,98-0,814×(MMP-9, S%)+0,408×(E-cadherin, S%);

0 = 11,52-0,46×(MMP-9, S%)-1,8×(E-cadherin, S%).

Як випливає з аналізу факторної структури (таблиця 4) і середніх значень канонічних змінних, перша дискримінантна функція (канонічний корінь 1) відокремлює групу «2» семіноми. При цьому, головну роль в дискримінації відіграє MMP-9, S%. Друга дискримінантна функція розділяє групу «1» і об'єднані групи «3» і «4» з найбільшим внеском у дискримінацію E-cadherin, S%.

Розподіл пацієнтів по групах «1», «2» і «3» здійснювали після обчислення для кожної групи класифікаційних функцій $F_{21}$, $F_{22}$ і $F_{23}$:

F21 = - 85,7+10,56×(MMP-9, S%)+17,3×(E-cadherin, S%);

F22 = -193,2+17,93×( MMP-9, S%)+17,2×(E-cadherin, S%);

F23 = -198,2+18,54×(MMP-9, S%)+11,4×(E-cadherin, S%).

Як і раніше, у об'єкта прогнозували ту групу семіноми, чия кваліфікаційна функція була найбільшою. Отримана точність апостеріорної класифікації дорівнювала 100% (таблиця 5).

Можна припустити, що група «4» також класифікується по MMP-9, S% (див. графік 2). Однак, стверджувати це статистично обґрунтовано не можна.

При прогнозуванні стадії пухлинної прогресії в ПЖМПТ розглядали групу «1» ($n_1$=4) і об'єднані групи «2» і «4» ($n_2$=3 і $n_4$=2). Методом дискримінантного аналізу за допомогою послідовного відбору «з виключенням» була отримана дискримі-

Таблиця 3

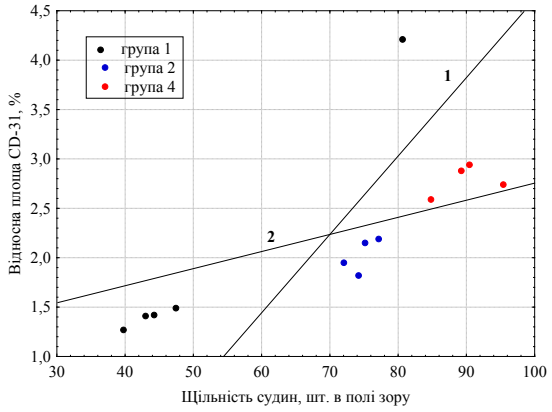
**Коэфіцієнти факторної структури**

| | **Канонічна кореляція між показниками та дискримінантними функціями** | |
|---|---|---|
| | *корінь 1* | *корінь 2* |
| CD-31, S % | 0,0697 | -0,997 |
| ЩС | 0,3101 | -0,951 |

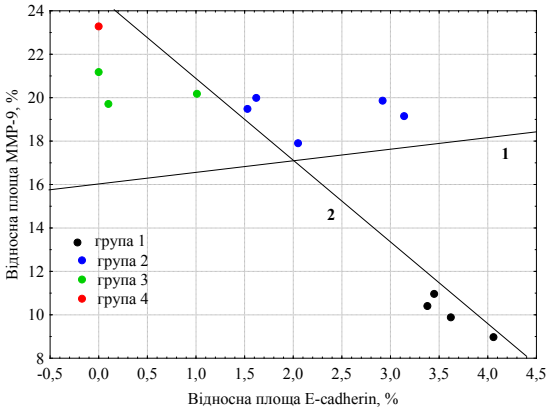
Таблиця 4

**Коэфіцієнти факторної структури**

| | **Канонічна кореляція між показниками та дискримінантними функціями** | |
|---|---|---|
| | *корінь 1* | *корінь 2* |
| MMP-9, S % | -0,98 | -0,22 |
| E-cadhenin, S% | 0,49 | -0,87 |




**Графік. 1. Розсіювання для CD-31, S% і ЩС**




**Графік 2. Розсіювання для MMP-9, S% і E-cadherin, S%**

нантна функція на основі ММР-9, S%. Отримана дискримінантна модель була статистично значуща: статистика Уїлкса дорівнювала Λ=0,219 при F=24,9 і p<0,0016.

Класифікаційні функції для груп, що розглядались, були:

F31 = -22,27+2,95×(ММР-9, S%);
F3(2+4) = -49,6+4,46×( ММР-9, S%).

або

ΔF= F31-F3(2+4) = 27,33-1,51×(ММР-9, S%).

Таким чином, порогом, який розділяє групу «1» і об'єднані групи «2» і «4», є значення ММР-9, S%=18,1%. Це можна бачити на графіку розсіювання (графік 3).

У пацієнта прогнозували ту групу ПЖМПТ, чия кваліфікаційна функція була найбільшою. Точність апостеріорної класифікації дорівнювала 100% (таблиця 6).

При прогнозуванні стадії пухлинної прогресії в ТПТ також розглядали три групи: «0» ($n_0$=3), «1» ($n_1$=6) і «2» ($n_2$=7). Методом дискримінантного аналізу за допомогою послідовного відбору «з виключенням» були отримані дві дискримінантні функції на основі CD-31, S% і ЩС, шт. в полі зору. Отримана дискримінантна модель була статистично значуща: статистика Уїлкса дорівнювала Λ=0,0226 при F=33,89 і p<0,000. Рівняння двох дискримінантних функцій, які розділяють групи, мають вигляд:

Таблиця 5

**Матриця апостеріорної класифікації груп семіноми**

| | **Рядки: групи форми, що спостерігалися. Стовпці: групи форми, що передбачені.** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Відсоток вірних, %** | **Група «1»** | **Група «2»** | **Група «3»** |
| Група «1» | 100 | 4 | 0 | 0 |
| Група «2» | 100 | 0 | 5 | 0 |
| Група «4» | 100 | 0 | 0 | 4 |
| Всього | 100 | 4 | 5 | 4 |

Таблиця 6

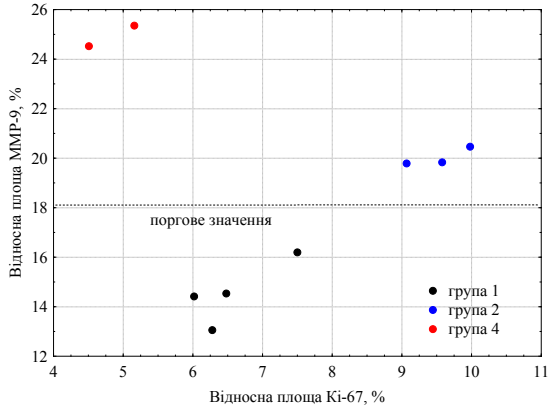
**Матриця апостеріорної класифікації груп ПЖМПТ**

| | **Рядки: групи форми, що спостерігалися. Стовпці: групи форми, що передбачені.** | | |
|---|---|---|---|
| | **Відсоток вірних, %** | **Група «1»** | **Група «2» і «4»** |
| Група «1» | 100 | 4 | 0 |
| Група «2» і «4» | 100 | 0 | 5 |
| Всього | 100 | 4 | 5 |

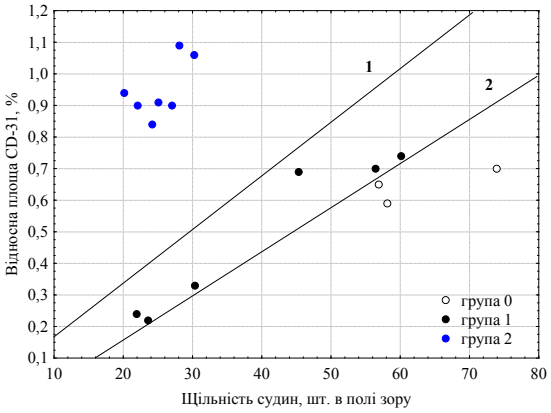
Таблиця 7

**Коэфіцієнти факторної структури**

| | **Канонічна кореляція між показниками та дискримінантними функціями** | |
|---|---|---|
| | *корінь 1* | *корінь 2* |
| CD-31, S% | -0,226 | -0,974 |
| ЩС | 0,218 | -0,976 |




**Графік 3. Розсіювання для ММР-9, S% і Ki-67, S%**




**Графік 4. Розсіювання для CD-31, S% і ЩС**

Таблиця 8

**Матриця апостеріорної класифікації груп ТПТ**

| | Рядки: групи форми, що спостерігалися. Стовпці: групи форми, що передбачені. | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Відсоток вірних, %** | **Група «0»** | **Група «1»** | **Група «2»** |
| Група «0» | 100 | 3 | 0 | 0 |
| Група «1» | 100 | 0 | 6 | 0 |
| Група «2» | 100 | 0 | 0 | 7 |
| Всього | 100 | 3 | 6 | 7 |

Таблиця 9

**Матриця апостеріорної класифікації груп ТПТ, які складались виключно зі зрілих тканин**

| | Рядки: групи форми, що спостерігалися. Стовпці: групи форми, що передбачені. | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Відсоток вірних, %** | **Група «0»** | **Група «1»** | **Група «2»** |
| Група «0» | 100 | 3 | 0 | 0 |
| Група «1» | 100 | 0 | 3 | 0 |
| Група «2» | 100 | 0 | 0 | 4 |
| Всього | 100 | 3 | 3 | 4 |

0 = 2,14-13,46×(CD-31, S%)+0,2×
(ЩС, шт. в полі зору);
0 = 2,2-17,6×( CD-31, S%)+0,25×
( ЩС, шт. в полі зору).

Розсіювання для CD-31, S% і ЩС із зазначенням першого і другого канонічних коренів (дискримінантних функцій) представлений на графіку 4.

Аналіз факторної структури (табл. 7) і середніх канонічних змінних показав, що перша дискримінантна функція відокремлює ТПТ групи «2» від ТПТ групи «0» і «1». При цьому, в дискримінації рівну роль відіграють CD-31, S% і ЩС. Друга дискримінантна функція розділяє групи «0» і «1».

Класифікаційні функції для трьох груп були:

F40 = -21,06 - 37,6×(CD-31, S%)+(ЩС);

F41 = -7,37- 8,5×(CD-31, S%)+0,42×(ЩС);
F42 = -38,72+116×(CD-31, S%)-1,36×(ЩС).

Точність апостеріорної класифікації при використанні CD-31, S% і ЩС дорівнювала 100% (таблиця 8).

При прогнозуванні стадії пухлинної прогресії в ТПТ, які складались виключно зі зрілих тканин, розглядали три групи: «0» ($n_0$=3), «1» ($n_1$=3) і «2» ($n_2$=4). Методом дискримінантного аналізу за допомогою послідовного відбору «з виключенням» були отримані дві дискримінантні функції на основі ММР-1, S% і CD-34, S%. Отримана дискримінантна модель була статистично значуща: статистика Уїлкса дорівнювала Λ=0,0043 при F=42,8 і p<0,000. Рівняння двох дискримінантних функцій, які поділяють групи, мають вигляд:

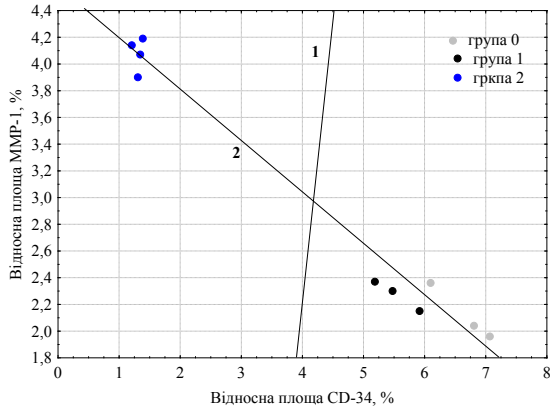
0 = 9,27+0,7×(ММР-1, S%)-2,71×(CD-34, S%);
0 = 51,1-11,2×(ММР-1, S%)-4,31×(CD-34, S%).

Аналіз факторної структури показав, що перша дискримінантна функція відокремлює «2» групу ТПТ, які складались виключно зі зрілих тканин. При цьому, в дискримінації рівну роль відіграють ММР-1, S% і CD-34, S%. Друга дискримінантна функція розділяє групи «0» і «1» з основним внеском в дискримінацію ММР-1, S%.

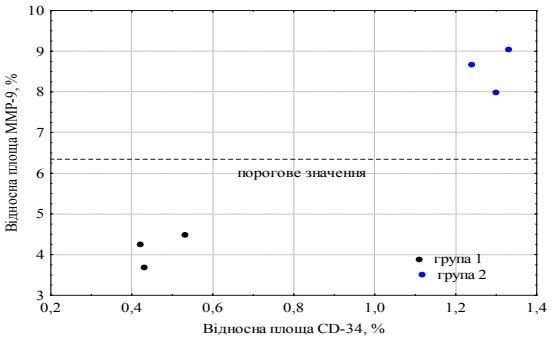
Розсіювання для ММР-1, S% і CD-34, S% із зазначенням першого і другого канонічних коренів (дискримінантних функцій) представлений на графіку 5.

Класифікаційні функції для трьох груп були:

F50 = -1515,9+576,8×(ММР-1, S%)+271,3×
(CD-34, S%);




**Графік 5. Розсіювання для ММР-1, S% і CD-34, S%**




**Графік 6. Розсіювання для ММР-9, S% і CD-34, S%**

Таблиця 10

**Матриця апостеріорної класифікації груп ТПТ, які мали в складі незрілі тканинні елементи**

| | Рядки: групи форми, що спостерігалися. Стовпці: групи форми, що передбачені. | | |
|---|---|---|---|
| | **Відсоток вірних, %** | **Група «1»** | **Група «2»** |
| Група «1» | 100 | 3 | 0 |
| Група «2» | 100 | 0 | 3 |
| Всього | 100 | 3 | 3 |

$$F51 = -1307,8+543,6\times(\text{MMP-1, S\%})+249\times(\text{CD-34, S\%});$$

$$F52 = -1319,5+575,1\times(\text{MMP-1, S\%})+223,4\times(\text{CD-34, S\%}).$$

Точність апостеріорної класифікації при використанні MMP-1, S% і CD-34, S% дорівнювала 100% (таблиця 9).

При прогнозуванні стадії пухлинної прогресії в ТПТ, які мали в складі незрілі тканинні елементи, розглядали дві групи: «1» ($n_1$=3) і «2» ($n_2$=3). Методом дискримінантного аналізу була отримана дискримінантна функція на основі MMP-9, S%, яка була статистично значуща: статистика Уїлкса дорівнювала $\Lambda$=0,0299 при F=129,8 і p<0,000.

Класифікаційні функції для двох груп були:

$$F61 = -38,66+18,33\times(\text{MMP-9, S\%});$$

$$F62 = -163+37,89\times(\text{MMP-9, S\%})$$

або

$$\Delta F = F_{61}-F_{62} = 124,3-19,57\times(\text{MMP-9, S\%}).$$

Звідси випливає, що існує порогове значення MMP-9, S%, яке розділяє групи «1» і «2». Цим значенням MMP-9, S% є 6,35%. Це можна бачити на графіку розсіювання (графік 6).

Точність апостеріорної класифікації при використанні маркера MMP-9, S% дорівнювала 100% (таблиця 10).

Таким чином, ансамбль класифікаторів дозволив ідентифікувати групи дослідження, які відповідають певним стадіям пухлинної прогресії ГПЯ. Про адекватність і точність моделі, можна судити за результатами апостеріорної класифікації. Тобто, якщо вважати приналежність пацієнтів до невідомої стадії пухлинної прогресії, то можна прогнозувати її за допомогою отриманих класифікаційних функцій.

**Література:**


1. Лікування хворих на герміногенні пухлини яєчка: сучасні стратегії та оцінка результатів терапії / Л.А. Сивак, С.А. Лялькін, О.Е. Стаховський [та ін.] // Клінічна онкологія. – 2012. – № 1. – С. 104–108.
2. International patterns and trends in testicular cancer incidence, overalland by histologic subtype, 1973–2007 / B. Trabert, J. Chen, S.S. Devesa [et al.] // Andrology. – 2015. – V. 3. – P. 4–12.
3. EAU Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update / P. Albers, W. Albrecht, F. Algaba [et al.] / Europ. Urol. – 2015. – V. 68. – P. 1054–68.
4. Лечение семиномы яичка 1 стадии / Е.А. Бурова, А.А. Буланов, А.А. Трякин [та ін.] // Онкоурология. – 2010. – № 3. – С. 7–11.
5. Бюлетень Національного канцер-реєстру «Рак в Україні, 2017–2018», Київ. – 2019. – № 20.
6. Huyghe E. Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review / E. Huyghe, T. Matsuda, P. Thonneau // J. Urol. 2003. – V. 170, № 1. – P. 5–11.
7. *Петров С.В.* Диагностические возможности и ограничения иммуногистохимического анализа в клинической онкологии / С.В. Петров, Н.В. Балатенко, Г.З. Мухаметшина [и др.]: материалы XII Российского онкологического конгресса, 18–20 ноября 2008 г., г. Москва, 2008 – С.117–120.
8. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs / Eds.: Eble Holger Moch, Peter A. Humphrey, Thomas M. Ulbright, Victor E. Reuter. – Lyons: IARC Press, 2016. – P. 184–258.
9. Testicular germ cell tumors: revisiting a series in light of the new WHO classification and AJCC staging systems, focusing on challenges for pathologists / J. Lobo, A.L. Costa, B. Vilela-Salgueiro [et al.] // Hum. Pathol. – 2018. – V. 82. – P. 113–124.
10. Факторный, дискриминантный и кластерный анализ / Ким Дж. О., Ч.У. Мюллер, У.Р. Клекка и др. – М.: Финансы и статистика, 1989. – 215 с.

**Сливка Н.О.,**
*кандидат медичних наук,*
*асистент кафедри догляду за хворими*
*та вищої медсестринської освіти*
*Буковинського державного медичного університету*

# ПРЕДИКТОРИ ВИЖИВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГЕПАТОРЕНАЛЬНИМ СИНДРОМОМ

**Актуальність.** Гепаторенальний синдром (ГРС) є потенційно зворотною формою ниркової недостатності, що виникає в пацієнтів із цирозом та асцитом. Відповідно до гіпотези периферійної артеріальної вазодилятації; ГРС викликається сильною вазоконстрикцією ниркових артерій у відповідь на зниження ефективного об'єму циркуляції [1; 5]. Ниркова вазоконстрикція опосередковується ренін-ангіотензиновою та симпатичною нервовою системами і неосмотичним виділенням вазопресину. Зменшення ефективного циркулюючого об'єму є наслідком вираженої спланхнічної вазодилятації і низького серцевого викиду. Середня тривалість життя у нелікованих пацієнтів з ГРС сягає близько 2-х тижнів, тому трансплантація печінки є лікуванням вибору [6; 7]. Однак, пацієнти з ГРС мають високий рівень смертності в очікуванні трансплантації. Більше того, показники виживання після пересадки печінки пацієнти з ГРС є нижчими, ніж у пацієнтів без такого ускладнення [2; 4]. Однак, на сьогодні існує обмежена кількість досліджень щодо виявлення предикторів виживання у хворих на ГРС у процесі лікування [9].

**Мета дослідження.** Тому метою даного дослідження було визначення найбільш вагомих предикторів виживання хворих на ГРС, що розвинувся на тлі алкогольного цирозу печінки (АЦП).

**Матеріал та методи.** 109 пацієнтів із АЦП, госпіталізованих у КМУ «Чернівецький обласний наркологічний диспансер» м. Чернівці у період із січня 2011 по грудень 2018 р. Середній вік пацієнтів на момент включення у дослідження становив (42.34±12.57) років; середня тривалість перебігу АЦП – (3,5±1,54) років; середній стаж зловживання алкоголем (8.42±3.53) років; гендерний розподіл: 79.6% (n=119) чоловіків, 20.4% (n=31) – жінок ($p<0,05$).

Діагноз ГРС встановлювався за клінічними практичними настановами Європейської асоціації з вивчення печінки – EASL (2018) [3]: 1) цироз печінки з асцитом; 2) рівень сироваткового креатиніну (Кр) понад 133 ммоль/л (1,5 мг/дл); 3) відсутність збільшення ШКФ (досягнення рівня сироваткового креатиніну ≤ 133 ммоль/л) після як мінімум дводенної відміни сечогінних і введення альбуміну; 4) відсутність шоку; 5) відсутність даних про використання нефротоксичних препаратів; 6) відсутність будь-яких паренхіматозних хвороб нирок, які проявляються протеїнурією, макрогематурією і/або відповідними УЗ-ознаками.

Важкість стану хворих оцінювали за шкалою MELD (Model for End Stage Liver Disease): MELD = 9,6 * ln (креатинін, мг/дл) + 3,8 * ln (білірубін, мг/дл) + 11,2 * ln (міжнародне нормалізоване співвідношення, МНС) + 6,4 [8].

У всіх групах лікування проводилось до зниження рівня Кр до 133 ммоль/л (або упродовж максимум 14 днів) та продовжувалось ще на 24 години після відповіді на лікування. Повною відповіддю на лікування вважали зниження Кр до ≤133 ммоль/л (респондери), відсутністю відповіді – зниження Кр менше, ніж на 50% від вихідного рівня (нереспондери). Усі пацієнти з АЦП+ГРС були розподілені на 2 групи залежно від наявності чи відсутності відповіді на лікування: група 1 (n=57) – повна відповідь на лікування (респондери), група 2 (n=52) – відсутність відповіді на лікування (нереспондери).

Усі хворі обох груп отримували однакове стандартне лікування у вигляді комбінації альбуміну (Альбумін-Біофарма 20%; ТОВ «Біофарма Плазма» Україна, внутрішньовенно (в/в), 20-40 г/добу) та терліпресину (Реместип, розчин для ін'єкцій по 0.1 мг/мл по 2 мл № 5 в амп; Феррінг-Лечива а.с., Чеська Республіка, у дозі 3 мг/24 год).

Критеріями виключення були: хронічні захворювання нирок (базовий рівень Кр 4,0 мг/дл), неалкогольна етіологія цирозу, розвиток делірію, хірургічні втручання, тромбоз ворітної вени, обтураційна жовтяниця, декомпенсація супутньої патології.

Дослідження проводились згідно з основними біоетичними вимогами Фундаментальних Вказівок до проведення клінічних досліджень (Fundamental Guidelines for Clinical Research): ICH GCP 1996, а також Гельсінкської Декларації (Declaration of Helsinki 2004), Об'єднаної Європейської директиви (EU Directive) 2001/20/EC; Об'єднаної Європейської директиви (EU Directive) 2005/28/EC.

**Статистичний аналіз.** Первинною кінцевою точкою дослідження вважали повну відповідь на лікування, що було використано для розрахунку розміру вибірки. Виживання пацієнтів оцінювали за методом Каплана-Мейєра і порівнювали у групах з використанням логарифмічного тесту. Змінні, що виявилися предикторами відповіді на лікування та виживання зі значенням $p<0,1$ в одномірному аналізі, були включені до моделі багатоваріантної логістичної регресії; де результати були представлені як коефіцієнти шансів із 95% довірчим інтервалом. Усі тести були двосторонніми. $p<0,05$ вважали статистично значущим із похибкою α 5% і β похибкою 20%. Статистичний аналіз даних проводився за допомогою програмного забезпечення RStudio1.1.463.

**Результати дослідження.** Середній вік усіх обстежених в обох групах становив 45±7,5 років, співвідношення чоловічої до жіночої статей – 85,3:14,7%, середній артеріальний тиск (САТ) – 76,8±8,1 мм рт. ст., середній бал за шкалою MELD – 31.2±65.8. В обох групах ГРС переважно був представлений типом 1 (90,4%).

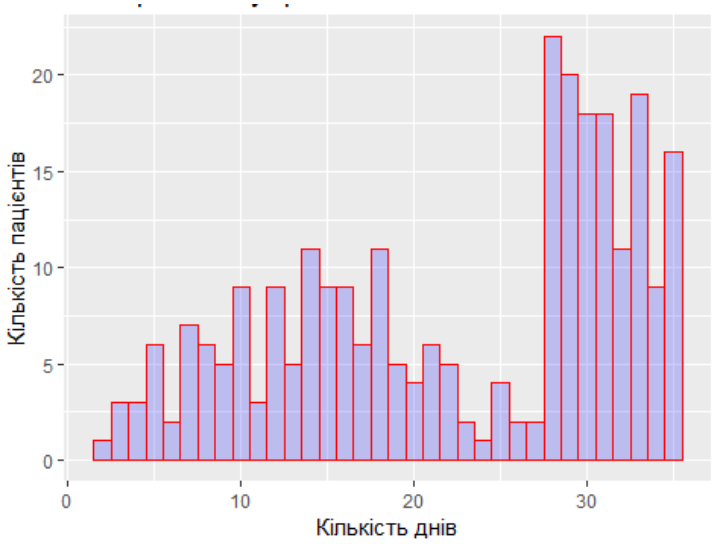



**Рис. 1. Середній термін виживаності пацієнтів з ГРС на тлі АЦП**

Кількість пацієнтів, що залишилися живими через 1 та через 3 місяці суттєво відрізнялася в обох групах: 40/57 (70,2%) і 33/57 (57,9%), відповідно, в 1-й групі; та 10/52 (19,2%) і 0/52 (0%), відповідно, у 2-й групі (p<0,001). Було виявлено, що термін виживаності у досліджуваних пацієнтів мав нормальний розподіл (рис. 1).

Функцію виживання знаходили за оцінкою Каплана-Мейєра, що задається формулою:

$$\hat{S}(t) = \prod_{i:\, t_i \le t} \left(1 - \frac{d_i}{n_i}\right),$$

де $t_i$ – час, за який трапилась принаймні одна подія, $d_i$ – кількість подій (у нашому випадку смертей), які сталися до моменту $t_i$, $n_i$ – кількість осіб, які вижили (або були піддані цензурі) до моменту $t_i$. Використовуючи процедуру Каплана Мейєра, було знайдено оцінки ймовірності виживання для кожного з учасників групп.

Далі визначали величини ризиків для кожної з груп, які характеризувалися функцією ризиків. Функція ризиків $\lambda$ визначалася як швидкість події в момент часу $t$ за умови виживання до часу $t$ або пізніше (тобто, *T???t*):

$$\lambda(t) = \lim_{dt \to 0} \frac{\Pr(t \le T < t + dt)}{dt \cdot S(t)} = \frac{f(t)}{S(t)} = -\frac{S'(t)}{S(t)}.$$

Тут $f(t) = F'(t) = (1 - S(t))'$ є функцією щільності розподілу часу життя.

Тобто, для першої групи середній ризик смерті становив 0,153±0,026, і 0,958±0,034 – для другої групи. Порівняно з першою групою, ризик у другій групі зростав у 6,26 разів.

**Обговорення.** Покращення функції нирок у процесі лікування спостерігалося у більшості пацієнтів групи 1: зниження рівня Кр у пацієнтів із повною відповіддю становило від 323,2±91,1 до 121,6±30,0 ммоль/л). 29 із 31-го повних респондерів відповіли на 3 мг/добу терліпресину і 12 – відповіли на 6 мг/добу терліпресину. Не спостерігалося істотних відмінностей між двома групами стосовно тривалості лікування (8,2±4,4 дні в 1-й групі проти 9.1±5.0 днів у 2-й групі; p>0,05). Середній артеріальний тиск (сАТ) був значно вищим у 1-й групі проти 2-ї після 3 днів лікування, а також у середині періоду лікування.

При багатофакторному аналізі, відповідь на лікування (співвідношення ризиків – 23,92; 95% ДІ – 3,21-156,75; p<0,002) та вихідний рівень балів за шкалою MELD (співвідношення ризиків – 1,18; 95% ДІ – 1,4-1,42; p<0,02) виявилися предикторами 3-х місячного виживання.

**Висновки.** Результати проведеного дослідження свідчать про те, що відповідь на лікування та вихідний рівень балів за шкалою MELD є найвагомішими предикторами виживання хворих на гепаторенальний синдром, що розвинувся на тлі алкогольного цирозу печінки. Моніторування цих показників у динаміці лікування таких пацієнтів дозволить вчасно виявити групу з найгіршим прогнозом та виділити їх у першу лінію черги на трансплантацію печінки.

**Література:**

1. Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis / P. Angeli, C. Merkel // J. Hepatol. – 2018. – Vol. 48 (Suppl. 1). P. S93-S103.

2. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis / V. Arroyo, P. Gines, A. Gerbes [et al.] // International Ascites Club. Hepatology. – 2016. – Vol. 23. P. 164-176.

3. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease // Journal of Hepatology. – 2018. – Vol. 69. P. 154–181. doi: 10.101.j.jhep.2018.03.018.

4. Renal failure in cirrhosis / P. Gines, R. Schrier // N. Engl. J. Med. – 2015. Vol. 361. P. 1279-1290.
5. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study / M. Martin-Llahi, M. Pepin, M. Guevara [et al.] // Gastroenterology. – 2018. Vol. 134. P. 1352-1359.
6. Terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome / S. Neri, D. Pulvirenti, M. Malaguarnera [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2008. – Vol. 53. P. 830-835.
7. A randomized, prospective, double-blind, placebocontrolled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome / A. Sanyal, T. Boyer, G. Garcia-Tsao [et al.] // Gastroenterology. – 2008. Vol. 134. P. 1360-1368.
8. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis // J. Hepatol. – 2010. –Vol. 53. P. 397-417.
9. Predictors of response to terlipressin plus albumin in hepatorenal syndrome (HRS) type 1: relationship of serum creatinine to hemodynamics / T. Boyer, A. Sanyal, G. Garcia-Tsao [et al.] // J. Hepatol – 2015. – Vol. 55. P. 315-321.

**Смілянська М.В.,**
*кандидат медичних наук,*
*старший науковий співробітник,*
*провідний науковий співробітник*
*лабораторії імунореабілітології*
*ДУ «Інститут мікробіології та імунології*
*імені І.І. Мечникова*
*Національної академії медичних наук України»*

# ПЕРСОНАЛІЗАЦІЯ ВАКЦИНАЦІЇ В КОНТЕКСТІ ВПРОВАДЖЕННЯ МОДЕЛІ 4П-МЕДИЦИНИ В УКРАЇНІ

В основі 4П медицини лежать підходи з урахуванням індивідуальних особливостей конкретного хворого. Персоналізація вакцинації дозволить в більш короткі терміни досягти достатнього «колективного імунітету», знизити рівень захворюваності, зменшити циркуляцію збудника і попередити спалахи захворювання.
**Ключові слова**: персоналізація вакцинації, 4П медицина,вакцинальний імунітет.

В основе 4П медицины лежат подходы с учетом индивидуальных особенностей конкретного больного. Персонализация вакцинации позволит в более короткие сроки достичь достаточного «коллективного иммунитета», снизить уровень заболеваемости, уменьшить циркуляцию возбудителя и предупредить вспышки заболевания.
**Ключевые слова:** персонализация вакцинации, 4П медицина, вакцинальный иммунитет.

4P medicine is based on approaches based on the individual characteristics of a particular patient. Personalization of vaccination will allow in a shorter time to achieve sufficient “collective immunity”, reduce the incidence rate, reduce the pathogen circulation and prevent disease outbreaks.
**Key words:** vaccination personalization, 4P medicine, vaccine immunity.

**Актуальність.** «Вакцинація, без перебільшення, – питання національної безпеки України. Це найбільш успішна і економічно ефективна профілактична стратегія, яка дозволяє попередити більш ніж 40 важких інфекційних захворювань. Чим розвиненіша країна, тим більше вакцин включені в медичну допомогу дітям і дорослим», – відмічається у міністерстві охорони здоров’я України. Через низький рівень охоплення щепленнями населення в Україні фіксуються спалахи та епідемії: кору кашлюку, правця, навіть смерті від туберкульозу. Зараз, через відмову батьків від вакцинації, а також недостатню інформованість про наслідки цієї відмови, а також через антивакцинальну кампанію в медіа, Україна знаходиться на останньому місці в світі за рівнем охоплення щепленнями населення [1].

**Постановка проблеми.** Всесвітня організація охорони здоров’я (ВООЗ) сформулювала нові вимоги до якості наданої медичної допомоги. Вектор розвитку медицини рухається по переходу до моделі 4П-медицини. Світова медична спільнота взяла курс на розвиток саме цієї галузі в системі охорони здоров’я. Медицина стає не тільки медициною лікування хворих людей, а й перш за все медициною супроводу здорових. Якщо супроводжувати людину, підправляючи його спосіб життя, коригуючи фактори ризики, можна надати йому змогу довго бути молодим [2].

В основі 4П медицини лежать звичайні терапевтичні підходи, але їх застосування здійснюється з урахуванням індивідуальних особливостей конкретного хворого. Принципи персоналізованої медицини:

• предикативність (передбачуваність), що дозволяє прогнозувати захворювання на основі індивідуальних особливостей геному (створення імовірнісного прогнозу здоров’я на підставі генетичних досліджень);

• превентивність (профілактика), що працює на випередження і дозволяє запобігати появі захворювань за допомогою їх профілактики, а також вакцин і препаратів для «ремонту» пошкоджених генів;

• персоналізація, заснована на індивідуальному підході до кожного хворого (створення унікального біологічного паспорта для лікування і контролю здоров’я пацієнта);

• партисипативність (партнерство, участь), засноване на широкій співпраці різних лікарів-фахівців і пацієнтів, а також на перетворенні пацієнта з суб’єкта лікування в об’єкт лікувального процесу [3].

**Виклад основного матеріалу.** 4П-медицина як новий науковий напрям охорони здоров’я почала формуватися в ряді країн зовсім недавно. Зміна парадигми мислення і орієнтації лікарів і керівників охорони здоров’я з лікувально-діагностичного на переважно передбачуваний, попереджувальний, профілактичний, персоналізований процеси при активній участі пацієнтів потребують від держави і суспільства серйозних зусиль, але все окупиться зниженням захворюваності і збільшенням якості і тривалості здорового життя [4, с. 992].

Впровадження персоналізованого підходу в медичну практику на державному рівні слід розділити, по-перше, на персоніфікований підхід в обстеженні населення – індивідуальна диспансеризація (замість неефективної загальної диспансеризації) – індивідуальні комплексні програми обстеження і профілактики, по-друге, на персоналізований підхід в діагностиці і, нарешті, в лікуванні та його корекції.

Персоналізована медицина включає в себе всі аспекти медико-біологічних досягнень – від клітинної терапії, інжинірингу тканин до створення нових медичних препаратів і пристроїв – все те, що дозволить виявити і попередити хворобу. Її основним принципом є постійне генетичне і молекулярне дослідження людини, включаючи генетичні та геномні дані, а також клінічні показники і фактори навколишнього середовища, для оцінки індивідуальних ризиків. Це дозволить виявити багато захворювань на ранніх стадіях розвитку, ще до того, як людина відчує нездужання (після якого всі зазвичай до лікаря і звертаються), розробити індивідуальну програму профілактики і терапії [5].

Специфічна профілактика керованих інфекцій спрямована на створення колективного імунітету. Її ефективність оцінюється за допомогою серологічного моніторингу. Результати такого моніторингу свідчать, що навіть при наявності колективного імунітету завжди є групи осіб, які не мають захисного рівня антитіл [6]. Це наводить на думку про необхідність виявлення таких осіб і корекції їх імунних реакцій на вакцини. Тобто мова йде про індивідуалізацію (персоналізацію) вакцинації [7, с. 95]

Вакцинопрофілактика за теперішнього часу розвивається як один з універсальних та ефективних способів боротьби з інфекційними та соматичними захворюваннями і є важливим інструментом реалізації політики досягнення здоров'я людини. Перспективи розвитку людства свідчать про те, що виробництво і застосування вакцин буде безперервно зростати за рахунок розширення календарю щеплень проти інфекційних хвороб, розробки та використання вакцин для профілактики та імунотерапії соматичних, алергічних та онкологічних хвороб, попередження загострення хронічної патології, проведення масових щеплень на фоні епідемічного благополуччя проти інфекцій, які на сьогодні ще не є актуальними для людства, але з часом здатні трансформуватися у регіональні та глобальні проблеми [8, с. 120; 9, с. 100]

Очікувалось, що масове застосування вакцин у рамках національних програм та календарів щеплень дозволить ліквідувати на Земній кулі низку антропонозів (насамперед, поліомієліт, у майбутньому – кір, краснуху, дифтерію), трансформує масові дитячі інфекції до спорадичних, дозволить на десятки років подовжити термін життя та його якість у осіб з хронічною патологією, призведе до активного довголіття представників всіх соціальних груп [10]. Однак, висока захворюваність і смертність від класичних інфекцій та неінфекційних хронічних соматичних хвороб потребує постійного удосконалення вакцинопрофілактики. Вказане диктується неухильним зростанням кількості захворівших серед щеплених, підвищенням частоти дитячих інфекцій у осіб, старших за 18 років, збільшенням кількості ускладнень після перенесених захворювань, швидким згасанням вакцинального імунітету з віком, високою летальністю і розвитком ускладнень, що призводять до інвалідизації, а також складністю формування напруженого імунітету у літніх осіб. Ефективна боротьба з керованими інфекціями потребує реального досягнення рівня охоплення вакцинацією не менш ніж 95% населення [11, с. 250]. Слабкий імунітет та незахищеність від інфекційних хвороб створює нішу для циркуляції збудників і слугує джерелом розвитку епідемій та пандемій.

У зв'язку з вищезазначеним особливої актуальності набуває питання підвищення ефективності вакцинопрофілактики, зокрема, в імунокомпрометованих осіб, до яких належить найширший контингент пацієнтів з хронічною герпесвірусною інфекцією. На шляху вирішення поставленого часом завдання уявляється важливим всебічне вивчення у осіб з персистуючою герпесвірусною інфекцією поствакцинального процесу, який охоплює всі регуляторні системи організму, а також характеру імунних перебудов у ньому в залежності від компонентності вакцинних препаратів і властивостей їх антигенів.

У світі проводяться широкомасштабні дослідження, присвячені імунопатогенезу вірусних інфекцій. Зокрема, пильний інтерес дослідників викликають механізми, які вберігають віруси від дії захисних факторів імунітету. Одним з них вважається персистенція вірусів у тканинах, які не піддаються імунному нагляду. Подібні клітини не експресують на своїй поверхні антигени I класу HLA і в нормі анатомічно захищені, розмноження вірусів у них може відбуватись практично без перешкод [12, с. 133; 13, с.]. Наприклад, головним резервуаром латентної герпетичної інфекції 1, 2 типу та вітряної віспи слугують нейрони регіонарних гангліїв чутливих нервів, цитомегаловірус персистує у макрофагах та слинних залозах, вірус кору – в астроцитах і нейронах ЦНС, вірус кліщового енцефаліту підтримується у ЦНС внаслідок репродукції у клітинах астроглії, вірус гепатиту В може реплікуватись у нирках та підшлунковій залозі [14, с. 115].

Виявлено, що клітинні елементи імунної системи також є імунопревілейованою тканиною, де персистуючі віруси уникають дії специфічної Т-відповіді. Віруси здатні проникати в імунокомпетентні клітини і проходити в них часткову або повну репродукцію. Дослідження продемонстрували, що збудники вірусних інфекцій, потрапляючи в організм, призводять до різноманітних перебудов хромосомного апарату лімфоїдних клітин: від структурних змін одної або декількох хромосом до зміни їх числа [15, с. 190]. Було також показано, що імуносупресорна активність вірусів у багато чому пов'язана з їх ушкоджуючою дією на хромосомний апарат клітин-мішеней [16, с. 43].

Проблема герпесвірусних інфекцій є одною з найактуальніших для терапії у сучасних умовах і пов'язана з широкою циркуляцією цих збудників серед населення. За даними ВООЗ, до 90% населення Землі інфіковано одним або декількома типами вірусів сім'ї герпесу [17]. За теперішнього часу відомо більше, ніж 80 представників сім'ї герпесу (Herpesviridae), з яких 8 типів є патогенними для людини: віруси простого герпесу 1-го (ВПГ-1) та 2-го (ВПГ-2) типів, варіцела-зостер вірус (ВЗВ), Епштейна-Барр вірус (ЕБВ), цитомегаловірус (ЦМВ), вірус герпесу людини 6 типу (ВГЛ-6), 7 типу (ВГЛ-7), вірус, асоційований із саркомою Капоши (ВГЛ-8).

Всі 8 типів герпесвірусів поєднує здатність залишатися невизначено тривалий час в організмі людини у латентному стані, що пов'язано з продукцією білків, які блокують рецептори I та II класів системи HLA. Це призводить до порушення передачі сигналів до проліферації та диференціювання у всій системі імунної відповіді, враховуючи підсистеми антитілогенезу, інтерфероногенезу, цитотоксичних лімфоцитів з фенотипом $CD8^+$ та ін. [18].

За механізмом впливу на людину віруси родини герпесу підрозділяються на три підкласи: α, β, γ. Для α-герпесвірусів (віруси простого герпесу і варіцела-зостер) є характерним переважне ураження шкіри та слизових, а також персистенція у нервових гангліях. β-віруси (цитомегаловірус та вірус герпесу людини 6-го типу) вирізняються тим, що для них первинним є ураження Т-клітинної ланки імунної системи. γ-герпесвіруси (вірус Епштейна-Барр) реплікуються у лімфобластних клітинах, мають лімфотропність, здатність розмножуватися у В-лімфоцитах і довічно циркулювати в організмі людини. За допомогою рецептора CR2 (CD21), що експресується на В-лімфоцитах, ВЕБ проникає всередину клітини і сприяє розвитку інфекційного процесу [19, с. 4747].

ВООЗ застерігає світову спільноту про небезпечність прихованої пандемії герпетичної інфекції. За даними ВООЗ, майже у 50% інфікованих герпесвірусами хворих у зв'язку з відсутністю сталого імунітету щорічно спостерігаються рецидиви захворювання. Саме вони складають контингент хворих на хронічну рецидивуючу герпесвірусну інфекцію. Герпесвіруси як причина смерті посідають 2-е місце після грипу – більше 15% випадків [20, с. 17].

Медична практика в області вакцинології до недавнього часу полягала в тому, щоб універсально управляти одним і тим же набором вакцин для всіх людей в популяції, при відсутності протипоказань. Однак є декілька припущень, що лежать в основі цього підходу. Одне з цих припущень полягає в тому, що кожна людина буде виробляти однакові рівні захисних антитіл з майже неіснуючими показниками відповідних побічних ефектів. Також припускається, що кожна людина знаходиться на приблизно однаковому рівні з попередження захворювання і що дози вакцини і їх кількість, необхідні для розвитку напруженого імунітету, однакові для всього населення. Головною метою цього підходу була парадигма популяційного рівня імунітету, яка дозволила контролювати в певній мірі багато інфекційних захворювань. Основний недолік цього підходу полягає в тому, що він ігнорує індивідуальну варіабельність імунологічної відповіді на різні типи вакцин і будь-яку генетичну схильність до реактогенності, а також різницю в дозах та схемах, необхідних для створення напруженого стійкого імунітету. У той же час досягнення в області імунології, генетики, молекулярної біології та біоінформатики демонструють цінність персоналізованого підходу до вибору вакцинних препаратів і їх дозування. Таким чином, нова «напруга» в області вакцинології розвивається між традиційним поглядом на популяційне громадське здоров'я та новою парадигмою індивідуального рівня, яка визнає унікальні індивідуальні варіації у відповідь на біологічні агенти [21].

Для поствакцинального імунітету характерні різні клініко – імунологічні варіанти, які випливають на можливість і здатність імунної системи дитини відповідати на інфекційні антигени як в природних умовах, так і в процесі вакцинації. У здорових дітей нормальні варіації структурних і функціональних характеристик показників системи імунітету зазвичай компенсовані. У дітей з обтяженою спадковістю дані варіації можуть досягати значень, що ставлять організм на грань патології (прикордонні стани) [22].

Імунологічні основи даної гетерогенності знаходяться під генетичним контролем, пов'язані або з головним комплексом гістосумісності (який заданий від народження), або з гетерогенністю Т-хелперів (яка формується в процесі дозрівання імунної системи) [23, с. 658]. Беручи за основу цю концепцію дослідники прийшли до висновку, що ті різні клінічні варіанти формування поствакцинального імунітету, які спостерігаються ними на практиці в основі своїй несуть різні варіанти співвідношення хелперів 3 типів [24, с. 213].

Усе вищесказане може служити обґрунтуванням нагальної необхідності в імунологічному обстеження для дітей в процесі вакцинації. Перелік показників, які повинні входити в імунологічне обстеження залежить від мети, з якою його призначають. На нашу думку, імунологічне обстеження до вакцинації має проводитися з метою отримання інформації про індивідуальні особливості системи імунітету дитини даної вікової групи; можливостях системи імунітету в плані формування проти інфекційного (поствакцинального імунітету); індивідуальної специфічної чутливість до кожної вакцини. Результати імунологічного обстеження після вакцинації повинні показати, чи відбулися зміни в показниках імунограми і наслідком чого вони є: імуномоделюючої дії вакцин або процесів формування поствакцинального імунітету; яка напруженість гуморального і клітинного імунітету.

Специфічна профілактика керованих інфекцій спрямована на створення колективного імунітету. Її ефективність оцінюється за допомогою серологічного моніторингу. Результати такого моніторингу свідчать, що навіть при наявності колективного імунітету завжди є групи осіб, які не мають захисного рівня антитіл. Це наводить на думку про необхідність виявлення таких осіб і корекції їх імунних реакцій на вакцини. Тобто мова йде про індивідуалізацію (персоналізацію) вакцинації [25, с. 195].

При цьому стандартний і творчий підходи до імунізації не повинні протиставлятися, вони повинні доповнювати один одного з метою досягнення максимального позитивного ефекту. Будь-яке нововведення, яке пройшло всі необхідні процедури експертизи та випробування, стає стандартом.

Імунологічна індивідуалізація вакцинації – це корекція імунної відповіді на вакцини за допомогою різних засобів і методів з метою:

- захисту слабо реагують на вакцину осіб;
- недопущення зайвої імунізації осіб з високими захисними титрами;

• створення необхідного рівня колективного імунітету.

Є всі підстави вважати, що індивідуалізація вакцинації в значній мірі знизить частоту виникнення побічних реакцій і ускладнень після введення вакцин. Селективна імунізація може вирішити багато злободенних етичні проблеми масової вакцинації. Індивідуалізація вакцинації дозволить в більш короткі терміни досягти достатнього «колективного імунітету», знизити рівень захворюваності, зменшити циркуляцію збудника і попередити спалахи захворювання [26, с. 2216].

Рішення проблем індивідуалізації вакцинації в значній мірі прискорилося б, якби ми знали ступінь чутливості кожної людини до окремих інфекцій. Надійних методів визначення такої чутливості поки немає, хоча в ідеалі бажано знати напруженість імунітету людини до конкретної інфекції ще до проведення вакцинації. Доцільно також провести додаткові наукові дослідження за наступними напрямками обговорюваної проблеми:

• розробка методів прогнозування сили імунної відповіді на вакцини;

• встановлення верхнього рівня достатньої імунізації для окремих інфекцій;

• вивчення генетичних особливостей груп осіб, що відрізняються за здатністю відповідати на конкретні види вакцин;

• визначення та оцінка клітинних показників захисту для вакцин, що викликають клітинний імунітет;

• розробка способів подолання імунологічної рефрактерності;

• створення варіантів вакцин для селективної імунізації низько- і високо реагуючих осіб;

• розробка нових, безпечних методів введення вакцин;

• створення спеціальних діагностичних тест-систем для одночасного визначення титрів антитіл до антигенів декількох видів вакцин (наприклад, вакцин календаря щеплень).

Наша нинішня модель профілактичної вакцинації проти інфекційних захворювань залежить від універсальної прийнятності та поширення вакцини. Можуть перешкодити також і практичні питання. Використання різних вакцин для різних груп людей на основі особистих характеристик або генетичного складу може зажадати більше зусиль і часу в процесі вакцинації. Необхідність скринінгу окремих факторів перед проведенням вакцинації може призвести до значних витрат на вакцинацію, але при цьому економити інші витрати. Такий підхід дасть нової моделі вакцинації більш глибокого розуміння механістичних основ антигену, взаємодії генів імунної відповіді і дасть нове розуміння генетичної імунології. Концепція персоналізації вакцинації залежить від попередніх знань про вплив на імунну відповідь, як генетичних факторів, так і персистуючої вірусної інфекції. Крім Того, зміна громадської думки про зниження до нуля ризику поствакцинальних проблем може додатково стимулювати індивідуальні підходи до вакцинації.

**Висновки.** Незважаючи на велику роботу, яку ще належить виконати, і значні бар'єри, очевидно, що ми рухаємося до нових наукових кордонів і нову еру персоналізованої вакцинології. Цей «другий золотий вік вакцинології» готується початися, і на цьому шляху стануть очевидними багато ідей імуногенетики, імуновірусології, молекулярної біології тощо [27, с. 5355].

**Література:**

1. http://censor.net.ua/n438151.

2. https://cyberleninka.ru/article/v/meditsina-4-p-kak-osnova-novoy-sistemy-zdravoohraneniya.

3. https://basisgenotech.ru/articles/novaya-kontseptsiya-zdravookhraneniya-4p-meditsina/.

4. Hood L., Balling R., Auffray C. Revolutionizing medicine in the 21st century through systems approaches // Biotechnol. J. 2012. Vol. 7 (8). P. 992–1001.

5. https://health-ua.com/article/42046-meditcina-4r-yak-osnova-novo-sistemi-ohoroni-zdorovya.

6. Юлиш Е.И., Иванова Л.А., Чернышева О.Е., Ярошенко С.Я Состояние иммунитета при различном течении цитомегаловирусной инфекции у детей, часто и длительно болеющих респираторными заболеваниями // Ж «Здоровье ребенка» 5(14) 2008 / http://www.mif-ua.com/archive/article/7284.

7. Poland GA, Kennedy RB, McKinney BA, Ovsyannikova IG, Lambert ND, Jacobson RM, Oberg ALVaccinomics, adversomics, and the immune response network theory: individualized vaccinology in the 21st century / GA Poland, RB Kennedy, McKinney BA, IG Ovsyannikova // Semin Immunol. 2013 Apr;25(2):89-103.

8. Shabaruddin F.H., Fleeman N.D., Payne K. Economic evaluations of personalized medicine: existing challenges and current developments // Pharmgenomics Pers Med. 2015; Vol. 8: 115–26.] [http://www.epmanet.eu/journal/journal.

9. Семенов Б.Ф, Зверев В.В., Хаитов Р.М. Прогноз развития вакцинопрофилактики в первые десятилетия XXI века/ Б.Ф. Семенов, В.В. Зверев, Р.М. Хаитов // Педиатрическая фармакология, 2009. Том 6. № 5. С. 96-106.

10. The GAVI Alliance (formerly Global Alliance for Vaccines and Immunisation). http://www.vaccinealliance.org.

11. Дитяча імунологія: підручник Л І. Чернишова, А.П. Волоха, Л.В.Костюченко та ін., за ред. проф. Д.І.Чернишової, А.П. Волохи. К.: ВСВ «Медицина», 2013. 720 с.

12. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П., Болдырева М.Н., Сароянц Л.В. Полиморфизм генов иммунного ответа и его роль в противоинфекционной защите / Р.М. Хаитов, Л.П. Алексеев, М.Н. Болдырева, Л.В. Сароянц // Иммунология, 2013. № 3. С. 132-144.

13. Jin P., Wang E. Polymorphism in clinical immunology – from HLA typing to immunogenetic profiling / P. Jin, E. Wang // J Transl Med. 2003;1(1):8.

14. Жукова О.Б., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. Вирусная персистенция: иммунологические и молекулярногенетические аспекты патогенеза/ О.Б. Жукова, Н.В. Рязанцева, В.В. Новицкий // Бюллетень сибирской медицины, № 4, 2003. С. 113-120.

15. Halassy B, Mateljak S, Bouche FB, et al. Immunogenicity of peptides of measles virus origin and influence of adjuvants / B Halassy, S Mateljak, FB Bouche // Vaccine. 2006; 24(2): P. 185–94.

16. Ильинских Н.Н. Генетическая концепция возникновения хронических заболеваний у человека / Н.Н. Ильинских // Методические и методологические вопросы генетики. Томск, 1990. С. 38-47.

17. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus.

18. https://www.msdmanuals.com/professional/infectiousdiseases/herpesviruses/overview-of-herpesvirus-infections/.

19. Bieling M, Tischer S, Kalinke U, Blasczyk R, Buus S, Maecker-Kolhoff B, Eiz-Vesper B. Personalized adoptive immunotherapy for patients with EBV-associated tumors and complications: Evaluation of novel naturally processed and presented EBV-derived T-cell epitopes// Oncotarget. – 2017 Dec 21;9(4): P.4737-4757.

20. Диагностика герпес-вирусных инфекций. 1. человека: меморандум совещания ВОЗ // Бюллетень ВОЗ. 2001. Т. 69. № 3. С. 11-19.

21. Crooke SN, Ovsyannikova IG, Poland GA, Kennedy RB. Immunosenescence and human vaccine immune responses // https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31528180.

22. Vatti A, Monsalve DM, Pacheco Y, Chang C, Anaya JM, Gershwin ME. Original antigenic sin: A comprehensive review // J Autoimmun. 2017 Sep; 83:12-21/ https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28479213.

23. Poland GA, Ovsyannikova IG, Jacobson RM, Smith DI. Heterogeneity in vaccine immune response: the role of immunogenetics and the emerging field of vaccinomics. / GA Poland, IG Ovsyannikova, RM Jacobson, DI. Smith // Clin Pharmacol Ther. 2007;82(6): P. 653-64.

24. Poland GA, Jacobson RM. The genetic basis for variation in antibody response to vaccines // Curr Opin Pediatr. 1998; 10: P. 208-15.

25. Медуницын Н.В., Олефир Ю.В., Меркулов В.А., Бондарев В.П. Персональный и коллективный иммунитет при вакцинации / Н.В. Медуницын, Ю.В. Олефир, В.А.Меркулов, В.П. Бондарев // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение, 2016. Т. 16. № 4. С. 195-207.

26. Wooden SL, Koff WC. The Human Vaccines Project: Towards a comprehensive understanding of the human immune response to immunization // Hum Vaccin Immunother. 2018; 14(9): P. 2214-2216.

27. Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB Personalized Vaccinology: A Review / GA Poland, IG Ovsyannikova, RB Kennedy // Vaccine., 2018 Aug 28; 36(36): P. 5350-5357.

**Маслак Г.С.,**
*доктор біологічних наук, доцент,*
*завідувач кафедри біохімії та медичної хімії*

**Хмельникова Л.І.,**
*кандидат хімічних наук, доцент,*
*викладач кафедри біохімії та медичної хімії*

**Більчук В.С.,**
*кандидат біологічних наук,*
*викладач кафедри біохімії та медичної хімії*
*Дніпровської медичної академії*
*Міністерства охорони здоров'я України*

# ОСОБЛИВОСТІ НАВЧАННЯ ХІМІЧНИМИ ДИСЦИПЛІНАМИ СТУДЕНТІВ-ІНОЗЕМЦІВ ПРИ ПІДГОТОВЦІ ПРОВІЗОРІВ

Розглядаються питання, що пов'язані з навчанням іноземних студентів хімічними дисциплінами (фізичній та колоїдній хімії і аналітичній хімії). Перелічені труднощі, що виникають у студентів – іноземців і методи їх усунення при навчанні хімічними дисциплінами.
**Ключові слова:** студенти-іноземці, хімічні дисципліни.

Рассматриваются вопросы, связанные с обучением иностранных студентов химическим дисциплинам (физической и коллоидной химии и аналитической химии). Перечислены трудности, возникающие у студентов-иностранцев и методы их устранения при обучении химическими дисциплинами.
**Ключевые слова:** студенты-иностранцы, химические дисциплины.

Issues related to the teaching of foreign students in chemical disciplines (physical and colloidal chemistry and analytical chemistry) are considered. The difficulties encountered by foreign students and methods for their elimination in teaching chemical disciplines are listed.
**Key words:** foreign students, chemical disciplines.

**Актуальність.** Пріоритетним напрямом підготовки майбутніх провізорів залишається забезпечення високої якості сучасної освіти на основі збереження її фундаментальності та відповідності актуальним і перспективним потребам особистості, суспільства й держави. Перехід традиційного навчання на якісно новий рівень можливий тільки за умови включення студентів – провізорів до активного та добровільного процесу формування знань, умінь і досвіду творчої діяльності, що дозволить перетворити студента з об'єкта навчання на суб'єкт діяльності [1, с. 52].

У процесі навчання хімічними дисциплінами у студентів-іноземців виникають відповідні труднощі. Тому пошук методів усунення певних труднощів у процесі навчання майбутніми провізорами є актуальним.

**Постановка проблеми.** Випускники – провізори працюють не тільки на фармацевтичних підприємствах, в аптеках і аптечних складах, але й в контрольно – аналітичних та інших хімічних лабораторіях, пов'язаних з хімічним синтезом, аналізом, дослідженням лікарських засобів та готових лікарських форм. Фундаменталізація фармацевтичної освіти передбачає обов'язкове включення хімічних дисциплін до освітньої системи підготовки провізора.

Модернізація курсів хімічних дисциплін ставить вимоги переходу до продуктивного навчання, що передбачає наявність умінь переробляти навчальну інформацію, планувати власну інтелектуальну діяльність [2, с. 130]. Для іноземних студентів у цьому питанні певна роль відводиться володінню державною мовою.

**Мета статті** – висвітлення особливостей навчання хімічними дисциплінами студентів-іноземців при підготовці провізорів.

**Виклад основного матеріалу.** Основна мета навчального процесу – підготовка іноземних студентів до навчання спеціальними дисциплінами і здачі ліцензійного іспиту «Крок 1. Фармація». Ця мета є комплексною, що включає в себе комунікативну, освітню та виховну роботи. Зокрема, комунікативна мета полягає в тому, щоб навчити іноземних студентів практичному володінню хімічною термінологією українською мовою для спілкування як у медичній навчально-професійній сфері, так і в побутовому середовищі.

В роботі з іноземними студентами обов'язково враховуємо труднощі, які виникають за рахунок того, що: на кафедрі навчаються громадяни з різних країн, система освіти в яких відрізняється від системи підготовки в нашій країні; обмеженість часу навчання, з одного боку, і великий обсяг засвоєння інформації; наявність прогалин в знаннях студентів-іноземців, викликаних розбіжностями в програмах навчання, а також можливою перервою в навчанні; недостатній розвиток умінь самостійної навчальної діяльності; мінімальне знання української мови до моменту введення загальноосвітніх дисциплін (біології, математики, фізики тощо).

Звідси випливає, що в процесі викладання хімічних дисциплін необхідно враховувати як систему української мови, так і основні положення методики викладання української мови як іноземної.

Успішність навчання в значній мірі залежить від узгодженості роботи викладачів хімічних дисциплін по здійсненню єдиного мовного режиму. Під цим розуміємо єдину систему вимог до діяльності викладачів з обліку рівня володіння студентами українською мовою з хімічних дисциплін.

З огляду на це з хімічних дисциплін складені навчальні та робочі програми, методичні вказівки для викладачів, студентів, в тому числі для самостійної роботи студентів, матеріали для вхідного, поточного і підсумкового контролю знань, навичок і умінь. Для студентів – іноземців складені і надруковані методичні посібники для підготовки до «Кроку 1. Фармація» з дисциплін «Аналітична хімія» та «Фізична і колоїдна хімія», рекомендовані Вченою Радою ДМА. Видано навчальний посібник «Аналітична, фізколоїдна хімія та метрологія», рекомендованого Міністерством охорони здоров'я України.

Особливість навчального процесу для іноземних студентів полягає в тому, що мова виступає в якості мети, предмета, змісту і засобу навчання; дидактична стратегія навчання формується насамперед на комунікативній і прагматичній функціях мови. Українська мова вивчається як спеціальний предмет на заняттях з української мови, на заняттях з хімічних і інших загальноосвітніх дисциплін, слугуючи засобом їх навчання.

Навчання хімічній лексиці і створення умов її активізації в процесі навчального спілкування – найважливіше завдання, що стоїть перед усіма викладачами. Вирішення цього завдання можливе лише за умови оптимізації навчального процесу в цілому і пов'язану з цим розробку методів і прийомів навчання.

В даний час використовуємо головним чином комунікативно-діяльний метод навчання. Суть його полягає в наступному: навчаємо не лише комунікації, а й взагалі пізнавальній діяльності за допомогою мови. Це передбачає комунікативно-мотиваційну поведінку викладача і студентів в ході заняття, а також предметність процесу комунікації, яка виражається в ретельному відборі мовних зворотів, тем, ситуацій спілкування, що відображають практичні інтереси і потреби студентів-іноземців.

Важливою частиною навчання студентів-іноземців є придбання навичок і умінь, так як для досягнення комунікативної мети необхідно їх сформувати в основних видах мовної діяльності: аудіювання, говоріння, читання і письма. Починаючи з перших занять з хімічних дисциплін цілеспрямовано навчаємо іноземних студентів аудіюванню повідомлень з хімічних дисциплін. Саме в цей період закладається база для подальшого розвитку знань, умінь і навичок, потрібних для сприйняття і розуміння лекційного матеріалу з хімічних дисциплін.

Серед шляхів підвищення ефективності навчального процесу розглядаємо координацію навчання мови і хімічними, а також загальноосвітніми дисциплінами. Наукову основу координації повинні складати дослідження мови науки, знання якісних і кількісних характеристик мовних одиниць в науковому стилі, особливостей усної наукової мови, структурної організації наукових текстів тощо.

Для сприйняття і розуміння наукових термінів і фізико-хімічних явищ поряд з аудиторними заняттями, на яких студенти – іноземці разом з викладачем озвучують і письмово складають словник фізико-хімічних термінів, велику увагу приділяємо самостійній роботі. Жодна самостійна робота не дасть позитивний ефект, якщо вона не буде контролюватися.

На підставі вищесказаного можна ще раз підкреслити, що на заняттях з хімічних дисциплін виконуємо наступне: дотримуємося вимог педагогіки і методики викладання сучасної української мови; враховуємо знання української мови на кожному етапі навчання; використовуємо ті форми організації заняття, ті прийоми введення, закріплення і контролю навчального матеріалу, які відповідають рівню сформованості у студентів-іноземців навичок і умінь в певних видах мовної діяльності; дотримуємося поетапного обсягу пропонованої інформації текстового матеріалу.

Для ефективного навчання хімічної мови використовуємо взаємовідвідування занять викладачами, спільне створення навчально-методичних матеріалів (навчальних тестів, методичних вказівок і посібників), проведення конкурсів серед студентів, відвідування іноземними студентами медичного музею, участь в міжнародних студентських конференціях тощо.

Завдяки цьому навчальні матеріали хімічних дисциплін виступають не тільки як предмет пізнання, але і в ролі активного апарату спеціалізованого вивчення мови. У зв'язку з цим активно здійснюємо міждисциплінарні зв'язки не лише між українською мовою і кожною хімічною дисципліною, а й взаємних зв'язків останніх.

На кафедрі ведеться викладання багатьох дисциплін – неорганічної, аналітичної, фізичної та колоїдної хімії та ін. Опитування студентів-іноземців і результати здачі «Крок 1.Фармація» показали, що фізична і колоїдна хімія засвоюється студентами легше, ніж інші хімічні дисципліни. Це мова формул, формалізована, оскільки математичні символи, що характеризують закони, є універсальною мовою, зрозумілою в усьому світі. Тому основною складністю в навчанні цієї дисципліні є розбіжність програм або в цілому незнання основних законів. Найбільші проблеми виникають при вивченні закономірностей на поверхнях і в дисперсних системах; ці розділи не входять до програми середньої школи, в них багато нових визначень і формулювань, термінів. Але оскільки з цими розділами знайомство студентів відбувається в кінці навчання, коли значно розширений їх словниковий запас, то в цілому дисципліна фізична і колоїдна хімія засвоюється відносно легше.

При вивченні аналітичної хімії виникають значні проблеми. Незважаючи на те, що назви хімічних елементів і їх похідних носять міжнародний характер, освоєння дисципліни відбувається з великими труднощами через великий обсяг матеріалу за реакціями відкриття іонів (більше 200 ре-

акцій). На перших заняттях викладачі оцінюють вихідний рівень знань основних хімічних законів, застосовуючи тести першого рівня. Ми намагаємося використовувати слова, вже відомі студентам. Підібрати повністю відомий матеріал дуже складно, тому тест не є основою для оцінки реальних знань. Далі на заняттях починаємо давати фізико-хімічні терміни, часом просто демонструючи предмети і називаючи їх українською мовою. Для кращого розуміння використовуємо відеоролики. Викладач повністю записує на дошці визначення, закони, які потім повторюються студентами хором або індивідуально.

Закріплення матеріалу відбувається при вирішенні завдань, вправ і тестових завдань. Таким чином відбувається не тільки якісний розбір матеріалу, але і його практичне застосування. У міру накопичення словникового запасу і освоєння нових розділів хімічних дисциплін відбувається ускладнення завдань для студентів-іноземців. Їм пропонуємо деякі теми записати на слух (аудіювання), відтворити цей матеріал, пропонуємо маленькі самостійні роботи, де студент повинен показати не тільки знання законів хімії, але вміння записувати ці закони українською мовою.

Викладач контролює виконання домашніх завдань, а перевірка знань здійснюється у вигляді самостійних робіт, які проводяться після кожного розділу теми. На закінчення кожної теми проводиться контроль знань в комп'ютерному класі на знання всієї теми. Після контролю знань проводиться робота над помилками з повторним поясненням матеріалу, за яким було зроблено багато помилок.

На кожному занятті після розбору теоретичного матеріалу студентам пропонують виконати лабораторні роботи. При цьому викладач пояснює, як правильно поставити завдання, як проводити розрахунки, і у студентів з'являються навички обробки результатів. Хімічні дисципліни пов'язані нерозривно, оскільки при вирішенні завдань з хімії ми завжди враховуємо той математичний апарат, який засвоєний студентами.

**Висновки.** Таким чином, кафедра виконує основні завдання, які стоять перед студентами-іноземцями при навчанні хімічними дисциплінами – переклад знань студентів з рідної мови на державну.

Хімічні дисципліни є сполучною ланкою, фундаментальним компонентом фармацевтичних дисциплін, що вивчаються студентами-іноземцями протягом усього періоду навчання і дають можливість стверджувати про велику значимість цих дисциплін. Міждисциплінарні зв'язки відіграють важливу роль у підвищенні практичної і науково-теоретичної підготовки студентів-іноземців. З огляду на роль і функції хімічних дисциплін у підготовці провізора, дуже важливим аспектом процесу навчання студентів є формування у них хімічних знань і умінь, як єдиного, монолітного фундаменту майбутніх професійних компетенцій як міцну основу майбутньої успішної фармацевтичної діяльності.

**Література:**

1. Цехмістер Я.В. Проблеми формування духовних цінностей майбутніх лікарів: нові підходи / Я.В. Цехмістер // Соціалізація особистості: збірник наукових праць Національного педагогічного університету ім. М.П. Драгоманова. – К. : НПУ. – 1999.– Вип. II. – С. 50–58.

2. Bulakh I., Mrouga M., Voronenko Y. Manifestation of professional competence: is it context-dependent or skill-dependent / I. Bulakh // AMEE Conf. "Relevance in Medical Education". – Bern (Switzerland), 2003. – C. 381.

**НОТАТКИ**

*Наукове періодичне видання*

***Медичний форум***

*Науковий журнал*

# 18 (18) 2019

Підписано до друку 12.11.2019 р. Формат 70x108/16.
Папір офсетний. Цифровий друк. Ум.-друк. арк. 6,04.
Тираж 100 прим.

Видавник: «Львівська медична спільнота»
79000, м. Львів, а/с 6153
www.medicinelviv.org.ua
E-mail: journal@medicielviv.org.ua
Телефон: +38 099 415 06 39