

атрибутивний ризик резистентності к терапії (СР) високий для носителів А24; В14, -21, -41; DR7, гаплотипа А2В14.

У пацієнтів виявлено в крові високі рівні як про- (TNF- β , IFN- γ), так і противовоспалительних (IL-4, TGF- β) цитокинів, а також VEGF. Використання стандартної схеми глюкокортикоїдної терапії і цитостатиків приводило к зниженню рівней как про- (TNF- β), так і противовоспалительных (TGF- β) цитокинів у стероїдчутливих, а IFN- γ и VEGF – у всіх больних. После терапії не виявлено достовірної динаміки рівней IL-4, однак, у стероїдрезистентних дітей его рівней були достовірно више ($p < 0,05$).

Заключення. Полученные данные позволяют прогнозировать течение заболевания и оптимизировать выбор лечения у детей, больных ХГН, НС.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, нефротический синдром у дітей, гормончутливість/резистентність, HLA-фенотип, цитокини.

SUMMARY

INDICATORS OF IMMUNITY AS PREDICTORS OF PROGRESSION THE CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS IN CHILDREN

Drannik G.N., Bagdasarova I.V., Driyanska V.E., Petrina O.P., Fomina S.P., Driyanska V.V., Sidorenko E.V.

State Institution "Institute of Nephrology NAMS of Ukraine"

Purpose: to determine the peculiarities of the HLA-phenotypes and immunity indicators as markers of a

prognostic course for chronic glomerulonephritis (CGN), nephrotic syndrome (NS) in children.

Materials and methods. There was studied the distribution of HLA-antigens by identification of lymphocytes with the help of the common microlymphocyte toxic test (Terasaki) in 289 children with CGN, NS and 350 healthy donors; the peculiarities of immunity (30 patients) for determine predictors of progression and steroid sensitivity /resistance.

Results. HLA B21, 27, 41, DR 4, 5 have associations ($RR \geq 2$) with CGN, NS; steroid sensibility were associated with the antigens HLA-A10, DR4, the attributive risk steroid resistance were associated with HLA- A24; B14, -21, -41; DR7; A2B14. The usage of standard scheme of steroid therapy and cytostatics led to the decreased the high levels of pro- (TNF- β ,) and antiinflammatory (TGF- β) cytokines in hormone sensitive, IFN- γ and VEGF both in all patients. After therapy no statistically significant dynamics of IL-4 level was revealed but in steroid resistant children it was reliably higher ($p < 0,05$).

Conclusion. This data can be used for forecasting of a current of disease and optimization treatment in children with CGN, NS.

Key words: chronic glomerulonephritis, nephrotic syndrome in children, steroid sensitivity/resistance, HLA-phenotype, cytokines.

© Жданович А.І., Коломійченко Т.В., Яроцька Ю.О., 2015

УДК 618.3-008-092.12-097-06

ЖДАНОВИЧ А.І., КОЛОМІЙЧЕНКО Т.В., ЯРОЦЬКА Ю.О.

ПРОЦЕСИ АНГІОГЕНЕЗУ І АПОПТОЗУ У ВАГІТНИХ З ВИСОКИМ РИЗИКОМ ПРЕЕКЛАМПСІЇ ТА ЇХ ІМУНОЛОГІЧНА ОБУМОВЛЕНІСТЬ

ZHDANOVICH A.I., KOLOMIYCHENKO T.V., YAROTSKAYA Y.O.

ANGIOGENESIS AND APOPTOSIS IN PREGNANT WOMEN WITH A HIGH RISK OF PRE-ECLAMPSIA AND IMMUNOLOGICALLY DEPENDENCE

Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України»,
Національна медична академія післядипломної освіти ім.П.Л.Шупика,
Національний медичний університет ім.О.О.Богомольця

State institution «Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology NAMS of Ukraine»
Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education
Bogomolets National Medical University

На сьогодні більшість дослідників сходяться на думці, що підґрунтя для розвитку прееклампсії формується на ранніх термінах вагітності і пов'язано з судинними порушеннями процесів плацентазії, обумовленими дисбалансом як ендотеліальних факторів, так і процесів ангіогенезу та апоптозу [1].

Процес ангіогенезу контролюється судинно-ендотеліальним (VEGF) і плацентарним (PIGF) факторами росту ендотелію. Проведені численні дослідження дозволяють припустити, що недостатність цих факторів може призвести до розвитку прееклампсії [2].

Якщо в фізіологічних умовах ангіогенез є регульованим і схильним до стримування про-

цесом, то при патології, спостерігається дисбаланс між стимуляторами та інгібіторами неоваскуляризації [3, 4]. Стимуляторами ангиогенезу є фактори росту, які мають широкий спектр біологічної дії на різні клітини.

Апоптоз відіграє одну з найважливіших ролей у розвитку плаценти [5] і має значення при патології розвитку і функціонування плаценти [6, 7].

Апоптоз може включатись як під дією зовнішніх факторів, наприклад, цитокінів (ФНП), гормонів або антигенів, так і в результаті активації внутрішніх факторів [8, 9]. На відміну від екзогенного шляху, який залежить від передачі сигналів через рецептори загибелі, в ендogenousному шляху сигнал ініціації апоптозу надходить від мітохондрій. У відповідь на різні стресорні ситуації, такі як пошкодження ДНК або відсутність факторів росту, активується мітохондріальний білок p53 [10].

Білок p53 - антионкоген, який бере участь у розвитку та прогресуванні різних типів пухлин, зупиняючи їх шляхом затримки мітозу, і сприяє апоптозу шляхом активації проапоптотичних генів. Є дані, отримані при імуногістохімічному дослідженні плаценти, що при прееклампсії відзначається підвищення експресії p-53, що свідчить на користь активації апоптозу при недостатності компенсаторних реакцій в плаценті і прогресуванні ступеня тяжкості прееклампсії [11].

Плацента і плід для організму матері є напівалогенним трансплантатом, але вони не піддаються відторгненню завдяки збалансованому імунологічному контролю процесів інвазії трофобласту і розвитку плаценти. Баланс ангиогенних і антиангиогенних факторів, а також проапоптотичних і апоптотичних стимулів забезпечується клітинами імунної системи через секрецію прозапальних та протизапальних цитокінів.

Мета дослідження – оцінити активність процесів ангиогенезу і апоптозу у вагітних з високим ризиком прееклампсії та їх імунологічну обумовленість.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Проведено клініко–параклінічне обстеження в динаміці вагітності 160 вагітних жінок: 80 жінок з високим ризиком прееклампсії (основна група) і 80 жінок без високого ризику прееклампсії (група порівняння)

Критерієм включення вагітних у дослідження стала інформована згода жінки на участь у дослідженні. Критерії виключення: онкологічні захворювання, ВІЛ–інфекція, туберкульоз, тяжка соматична патологія, психічні захворювання, хронічний алкоголізм, наркоманія. До групи високого ризику розвитку прееклампсії відносили за факторами: наявність екстрагенітальної патології (гіпертонічної хвороби, варікозної хвороби,

захворювання щЗ, АФС, захворювання нирок), обтяжений акушерсько–гінекологічний анамнез (запальні гінекологічні захворювання, непліддя, прееклампсія, самодовільні викидні, гестаційний діабет та передчасні пологи в анамнезі).

Спостереження в динаміці вагітності показало, що у 58 жінок основної групи та 16 – групи порівняння розвинулась прееклампсія різного ступеня тяжкості. Основна група поділена на 2 підгрупи: 1А – 58 жінок, у яких розвинулась прееклампсія та 1Б – 22 жінки, вагітність яких не була ускладнена прееклампсією. У групі порівняння також виділено 2 підгрупи: 2А – 16 жінок з прееклампсією та 2Б – 64 жінки без прееклампсії.

Для кількісного визначення проангиогенного показника, плацентарного фактора росту людини (PLGF), в зразках плазми крові використовувався імунохімічний метод з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA). Застосовували аналізатор і тест-систему Cobas 6000, Roche Diagnostics (Швейцарія). Титр моноклональних аутоантитіл до проапоптотичного фактора - білка p53 людини (EIA, кількісне визначення), визначався тестом, який заснований на методі імуноферментного твердофазного аналізу (ECLIA). Для постановки тестів використовувався Аналізатор і тест-система: Photometer Fa. Tecan (Германія); Fa. Dianova (Італія).

Концентрацію прозапального цитокіну, фактору некрозу пухлин (ФНП- α), у сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням тест системи ООО „Цитокин” (Росія) за методикою виробника.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Проведеними дослідженнями (табл. 1) у жінок з високим ризиком прееклампсії у I половині вагітності встановлено достовірне зниження в крові рівня важливого проангиогенного фактору PIGF ($88,6 \pm 7,1$ проти $132,4 \pm 11,3$ пг/мл у жінок групи порівняння, $p < 0,05$). При цьому відмічено різке підвищення рівня проапоптотичного фактора – білка p53 ($20,7 \pm 2,6$ проти $3,9 \pm 1,5$ Од/мл у жінок без підвищеного ризику прееклампсії, $p < 0,05$) та зростання рівня в крові прозапального цитокіну ФНП- α ($62,4 \pm 8,7$ проти $27,6 \pm 7,11$ пкг/мл відповідно, $p < 0,05$). Такі дані вказують на те, що у жінок з високим ризиком прееклампсії, процеси плацентації відбувались на тлі дисбалансу проангиогенних та проапоптотичних факторів у бік активації апоптозу та посилення запальних реакцій.

У II половині вагітності у жінок обох груп відмічалось підвищення в крові рівня PIGF, проте у жінок основної групи це підвищення було не достовірним і рівень показника лишався суттєво зниженим відносно показника вагітних групи порівняння ($p < 0,05$). Рівень білка p53 у жінок осно-

вної групи, у більшості з яких вже реалізувалась прееклампися, навпаки достовірно підвищився і майже у 3 рази перевищував показник жінок групи порівняння (28,9±3,1 проти 10,2±4,2 Од/мл, p<0,05). Також у жінок основної достовірно зросла концентрація ФНП-α, значення показника лишалось суттєво вищим за відповідне зна-

чення жінок групи порівняння (103,1±6,2 проти 43,2±5,54 пкг/мл, p<0,05). Отже у жінок з високим ризиком преекламписі процеси формування, розвитку і функціонування плаценти в динаміці гестації відбуваються на тлі дизбалансу процесів ангиогенезу і апоптозу з підвищеною активацією останнього та вираженої запальної реакції.

Таблиця 1

Проангіогенні, проапоптичні та прозапальні показники у вагітних з високим ризиком преекламписі в динаміці вагітності

Показник		Група жінок	
		Основна, n = 80	Порівняння, n = 80
PIGF крові, пг/мл	I	(88,6±7,1)*	132,4 ± 11,3
	II	(121,8±18,3)*	(214,0±26,1) #
Аутоантитіла моноклональні до білка р53 людини титр, Од/мл	I	(20,7±2,6)*	3,9 ± 1,5
	II	(28,9±3,1)* #	10,2±4,2
ФНП-α, пкг/мл	I	(62,4±8,7)*	27,6±7,11
	II	(103,1±6,2)* #	43,2±5,54

Примітки: * - різниця достовірна щодо показника жінок групи порівняння (p<0,05); # - різниця достовірна щодо показника у I половині вагітності (p<0,05).

При аналізі показників залежно від виникнення преекламписі встановлено (табл. 2), що ще до виникнення клінічних ознак ускладнення у жінок обох груп, у яких пізніше розвинулась прееклампися,

рівень PIGF був суттєво зниженим порівняно з показником жінок, у яких клінічних ознак преекламписі, особливо у групі високого ризику (82,9±6,7 та 119,4±13,4 пг/мл у жінок груп 1А та 1Б, p<0,05).

Таблиця 2

Проангіогенні, проапоптичні та прозапальні показники у вагітних високим ризиком преекламписі залежно від виникнення преекламписі в динаміці вагітності

Показник		Група жінок			
		Основна, n = 80		Порівняння, n = 80	
		1А, n = 58	1Б, n = 22	2А, n = 16	2Б, n = 64
PIGF крові, пг/мл	I	(82,9±6,7)*	119,4±13,4	(105,3±12,9)*	137,8±10,2
	II	(115,4±14,3)*#	(182,4±11,7)#	(140,1±19,2)*	(226,0±17,3) #
Аутоантитіла моноклональні до білка р53 людини титр, Од/мл	I	(25,3±2,0)* ^	(8,4±2,1) ^	(12,3±1,7)*	1,1±0,8
	II	(35,7±2,6)*#^	9,5±2,3	(20,4±2,6)*#	7,5±3,5
ФНП-α, пкг/мл	I	(75,6±7,37)*^	(44,7±7,11)^	(39,6±6,5)*	24,4±6,3
	II	(114,7±8,12)*#^	(72,6±7,35) #^	(53,6±6,48)*	37,5±5,69

Примітки: * - різниця достовірна щодо показника жінок даної групи без преекламписі (p<0,05); # - різниця достовірна щодо показника у I половині вагітності (p<0,05); ^ - різниця достовірна щодо показника жінок групи порівняння відповідної підгрупи (p<0,05)

У II половині вагітності на тлі маніфестації преекламписі рівень показника лишався суттєво зниженим відносно відповідних значень у жінок без преекламписі, тобто зниження проангіогенного фактору PIGF у крові вагітних може бути як прогностичним, так і додатковим раннім діагностичним критерієм преекламписі.

Середнє значення проапоптичного показника білка р53 у жінок з високим ризиком пре-

екламписі, у яких пізніше розвинулась прееклампися, уже з I половини вагітності було різко підвищеним не тільки відносно показника жінок без преекламписі, а і достовірно перевищувало показник жінок групи порівняння, у яких прееклампися розвинулась при невисокій оцінці її ризику (25,3±2,0 проти 20,4±2,6 Од/мл, p<0,05). Таке ж співвідношення значень показника по групах зберігалось і у II половині вагітності, тоб-

то різке підвищення в крові аутоантитіл моноклональних до білка р53 у жінок з високим ризиком прееклампсії може бути додатковим прогностичним і раннім діагностичним фактором ризику даного ускладнення.

Усі ці процеси у жінок з реалізованим ризиком прееклампсії відбувались на тлі суттєвої активації запальної реакції, на що вказував достовірно підвищений в динаміці вагітності рівень прозапального цитокіну ФНП- α : у I половині вагітності 75,6 \pm 7,37 та 44,7 \pm 7,11 пг/мл у жінок груп 1А та 1Б (р<0,05), у II половині – 114,7 \pm 8,12 та 72,6 \pm 7,35 пг/мл (р<0,05).

Аналіз даних табл.3 показав суттєву різницю досліджуваних показників у жінок з високим ризиком прееклампсії залежно від ступеня її

тяжкості. Так, рівень PIGF у крові жінок, вагітність яких пізніше ускладнилась прееклампсією середнього і тяжкого ступеня, вже у I половині гестації був суттєво нижчим за показник жінок, у яких прееклампсія не розвинулась або мала легкий перебіг (83,5 \pm 7,2 та 70,3 \pm 12,2 проти 119,4 \pm 13,4 та 108,8 \pm 9,5 пг/мл відповідно, р<0,05). У II половині вагітності значення показника при середньому і тяжкому ступені також були суттєво нижчі за показник жінок без прееклампсії. Рівень PIGF у жінок, у яких розвинулась прееклампсія легкого ступеня, протягом усього періоду гестації суттєво не відрізнявся від значень показника жінок, у яких не відмічено клінічних ознак реалізації високого ризику цього ускладнення.

Таблиця 3

Проангіогенні та проапоптичні показники у вагітних високим ризиком прееклампсії залежно від ступеня тяжкості прееклампсії в динаміці вагітності

Показник		Наявність прееклампсії, ступінь			
		Легкий, n = 20	Середній, n = 24	Тяжкий, n = 14	Без прееклампсії, n = 22
PIGF крові, пг/мл	I	108,8 \pm 9,5	(83,5 \pm 7,2)*#	(70,3 \pm 12,2)*#	119,4 \pm 13,4
	II	152 \pm 14,3	(118,1 \pm 15,9)*	(96,2 \pm 11,1)*#	182,4 \pm 11,7
Аутоантитіла моноклональні до білка р53 людини титр, Од/мл	I	8,8 \pm 2,6	(22,5 \pm 2,9)* #	(28,1 \pm 3,0)* #	8,4 \pm 2,1
	II	10,8 \pm 3,9	(33,3 \pm 2,8)*#	(40,1 \pm 3,2)* #	9,5 \pm 2,3
ФНП- α , пкг/мл	I	55,6 \pm 8,31	(73,2 \pm 7,42)*	(94,9 \pm 6,8)*#	44,7 \pm 7,11
	II	87,6 \pm 6,34	(110,7 \pm 7,24)*^	(136,5 \pm 11,2)*#	72,6 \pm 7,35

Примітки: * - різниця достовірна щодо показника жінок без прееклампсії (р<0,05);

- різниця достовірна щодо показника вагітних з легким ступенем прееклампсії (р<0,05).

Подібна ситуація відмічалась і при аналізі значень проапоптичного показника – білка р53. Його рівень протягом вагітності був різко підвищеним у жінок, у яких прееклампсія набувала тяжких форм, по відношенню до такого у жінок без ознак прееклампсії, значення при легкому ступені достовірно не перевищували показник жінок без прееклампсії (10,8 \pm 3,9 проти 9,5 \pm 2,3 Од/мл відповідно, р>0,05). Отже, тяжкі форми прееклампсії у жінок з високим її ризиком розвиваються на тлі глибокого дизбалансу процесів ангиогенезу та апоптозу, а зниження рівня PIGF та підвищення білка р53 у крові жінок цієї категорії можуть бути додатковими прогностичними та ранніми діагностичними факторами прееклампсії.

Ступінь тяжкості прееклампсії прямо корелює і з рівнем прозапального цитокіну ФНП- α , який уже з I половини вагітності був суттєво підвищеним у тих жінок, у яких пізніше розвинулась прееклампсія тяжких ступенів. У II половині вагітності запальна реакція у цих жінок була ще більш вираженою, що відповідає даним деяких дослідників, які вважають прееклампсію проявом синдрому системної запальної відповіді.

ВИСНОВКИ

Процеси формування, розвитку і функціонування плаценти в динаміці гестації у жінок з високим ризиком прееклампсії відбуваються на тлі дизбалансу процесів ангиогенезу і апоптозу в бік апоптозу з активацією запальної реакції, на що вказує зниження у крові таких жінок проангіогенного фактору PIGF, підвищення проапоптозного фактору білка р53 та зростання рівня прозапального цитокіну ФНП- α , яке корелює з наявністю та ступенем тяжкості прееклампсії.

Дисбаланс процесів ангиогенезу та апоптозу (зниження в крові рівня PIGF та підвищення аутоантитіл моноклональних до білка р53) на тлі посилення запальної реакції (зростання рівня ФНП- α) у жінок з високим ризиком прееклампсії можуть бути додатковими прогностичними та ранніми діагностичними маркерами прееклампсії та ступеня її тяжкості у жінок з високим ризиком цього загрозливого акушерського ускладнення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Сухих Г.Т., Мурашко Л.Е. Преэклампсия. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2010. - 576 с.
2. Иммуногистохимическая оценка распределения фактора роста эндотелия сосудов в плаценте, плацентарном ложе матки при нормальной беременности и у женщин с преэклампсией [Текст] / А. П. Милованов [и др.] // Архив патологии. - 2008. - № 3. - С. 12-15
3. Соколов Д.И. Васкулогенез и ангиогенез в развитии плаценты. Журнал акушерства и женских болезней. 2007; 3: 129-133.
4. Экспрессия антиангиогенных факторов в структурах плаценты при преэклампсии / А. И. Щеголев [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины : Междунар. науч.- практ. журн. - 2012. - Том 154, № 8. - С.257-261.
5. Роль апоптоза в развитии плаценты / И.О.Буштырева, Микашинович З.И., Шестопапов А.В., Борисенко О.В.// Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. – 2007. - № 2. – С.4-7.
6. Соколов Д.И., Колобов А.В., Лесничия М.В., Костючек И.Н., Кветной И.М., Сельков С.А. Роль апоптоза в развитии плаценты // Молекулярная медицина. - 2009. - № 4. - С.12-18
7. Prusac I.K., Zekic T.S., Roje D. Apoptosis, proliferation and Fas ligand expression in placental trophoblast from pregnancies complicated by HELLP syndrome or preeclampsia // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2011. - № 90(10). – P.1157-63.
8. Никитина Л.А., Демидова Е.И., Радзинский В.Е. и др. Роль матриксных белков, цитокинов и факторов ангиогенеза маточно-плацентарного комплекса в регуляции имплантации и плацентации // Акуш и гин. – 2007. – № 3. – С.5–10.
9. Долгушина В.Ф., Сяндюкова Е.Г. Особенности плацентарного апоптоза и клеточной пролиферации при преэклампсии // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 2. – С.12–19.
10. Mendilcioglu I., Karaveli S., Erdogan G., Simsek M., Taskin O., Ozekinci M. Apoptosis and expression of Bcl-2, Bax, p53, caspase-3, and Fas, Fas ligand in placentas complicated by preeclampsia // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. –2011. – № 38(1). – P.38-42.
11. Иванов И. И. Апоптоз в плаценте при физиологической и осложненной преэклампсией беременности / И. И. Иванов, Е. Н. Прочан, Т. Г. Филоненко // Здоровье женщины. - 2009. - № 10. - С. 104-108.

РЕЗЮМЕ

ПРОЦЕССЫ АНГИОГЕНЕЗА И АПОПТОЗА У БЕРЕМЕННЫХ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ПРЕЭКЛАМПСИИ И ИХ ИМУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОБУСЛОВЛЕННОСТЬ

Жданович А.И., Коломийченко Т.В., Яроцкая Ю.О.

Государственное учреждение «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л.Шупика
Национальный медицинский университет им.А.А.Богомольца

Развитие преэклампсии связывают с сосудистыми нарушениями процессов плацентации, обусловленными дисбалансом как эндотелиальных факто-

ров, так и процессов ангиогенеза и апоптоза.

Цель исследования - оценить активность процессов ангиогенеза и апоптоза у беременных с высоким риском преэклампсии и их иммунологическую обусловленность.

Материал и методы. Обследовано 80 беременных женщин с высоким риском преэклампсии и 80 - без такого риска. Для определения в образцах плазмы крови плацентарного фактора роста человека (PLGF), титра моноклональных аутоантител к белку p53 человека, концентрации фактора некроза опухоли (ФНО-α) использовался метод ECLIA. Полученные результаты. Установлено, что формирование, развитие и функционирование плаценты у женщин с высоким риском преэклампсии происходят на фоне дисбаланса процессов ангиогенеза и апоптоза в сторону апоптоза с активацией воспалительной реакции, на что указывает снижение в крови проангиогенного фактора (PIGF), повышение проапоптотического фактора (белка p53) и рост уровня провоспалительного цитокина ФНО-α, который коррелирует с наличием и степенью тяжести преэклампсии.

Выводы. Дисбаланс процессов ангиогенеза и апоптоза (снижение в крови уровня PIGF и повышение аутоантител моноклональных к белку p53) на фоне усиления воспалительной реакции (рост уровня ФНО-α) могут быть дополнительными прогностическими и ранними диагностическими маркерами преэклампсии и степени ее тяжести у женщин с высоким риском этого осложнения.

Ключевые слова: преэклампсия, высокий риск, ангиогенез, апоптоз, цитокины

SUMMARY

ANGIOGENESIS AND APOPTOSIS IN PREGNANT WOMEN WITH A HIGH RISK OF PRE-ECLAMPSIA AND IMMUNOLOGICALLY DEPENDENCE

Zhdanovich A.I., Kolomiychenko T.V., Yarotskaya Y.O.

State institution «Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology NAMS of Ukraine»
Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education.
Bogomolets National Medical University

The development of preeclampsia is associated with vascular disorders processes placentation caused by an imbalance of both endothelial factors and processes of angiogenesis and apoptosis.

The purpose of research - to assess the activity of processes of angiogenesis and apoptosis in pregnant women at high risk of preeclampsia and their immunological conditioning.

Material and methods. It examined 80 pregnant women at high risk of preeclampsia and 80 - without the risk. To determine the human placental growth factor (PLGF) in samples of blood plasma, titer of monoclonal antibodies to human p53 protein and concentration of tumor necrosis factor (TNF-α) in serum used method ECLIA. Results. The placenta formation, development and function of the in women at high risk of preeclampsia occurring on a background of imbalance of angiogenesis and apoptosis in the direction of apoptosis by activation of the inflammatory response, as indicated by a decrease in blood proangiogenic factor (PIGF), increasing proapoptotic factor (p53) and increase in pro-inflammatory cytokine TNF-α, which correlates with the presence and severity of preeclampsia.

Conclusions. The imbalance of angiogenesis and apoptosis (decrease in blood levels of PIGF and increasing monoclonal autoantibody to the protein p53) against the strengthening of the inflammatory response (increased levels of TNF- α) may be additional prognos-

tic and early diagnostic markers of preeclampsia and its severity in women with a high risk of this complication.

Keywords: preeclampsia, high risk, angiogenesis, apoptosis, cytokines.

© Прохорова М.П., 2015

УДК:616.248-053.2-085.37-036.8

ПРОХОРОВА М.П.

ЕФЕКТИВНІСТЬ СУБЛІНГВАЛЬНОЇ АЛЕРГЕН СПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ У ДІТЕЙ З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ.

PROKHOROVA M.P.

THE EFFECTIVENESS OF SUBLINGUAL ALERHEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY IN CHILDREN ASTHMA

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м. Київ, Україна
National Medical University O.O.Bogomoltsa name, Kiev.

За останні 30-40 років у всьому світі і особливо в розвинених країнах спостерігається неухильне зростання захворюваності на алергічний риніт та бронхіальну астму. Знання сучасних ефективних методів терапії алергічних хвороб, впровадження їх в клінічну практику є однією з першочергових завдань лікаря алерголога-імунолога.

Безумовною перевагою в патогенетичній терапії алергічного риніту і бронхіальної астми є алергенспецифічна імунотерапія (АСІТ). АСІТ – ефективний метод, здатний змінити патофізіологічні механізми atopічних захворювань, призупинити формування більш тяжких їх форм на тлі зниження вживання протиалергічних лікарських препаратів, продовжити стійку ремісію, а також попередити розвиток полісенсібілізації, змінити перебіг захворювання, покращити якість життя. Найбільш поширеним і добре вивченим методом є підшкірна АСІТ [1, 2, 3]. Однак необхідність частих візитів в алергологічний кабінет, сама процедура ін'єкції алергену, подальший обов'язковий період спостереження і ризик розвитку системних побічних ефектів суттєво обмежують прихильність до лікування з боку пацієнта і призводять до скорочення призначення даного виду терапії алергологом.

З появою в 2003 р сублінгвальних форм алергенів виникла необхідність вивчення ефективності та безпеки сублінгвальної АСІТ (СЛАСІТ). У даний час ефективність і безпека СЛАСІТ найбільш вивчена при лікуванні алергічних захворювань у дітей. Сублінгвальна алергенспецифічна імунотерапія (СЛАСІТ) як метод лікування алергічних захворювань вперше став широко обговорюватись в 1993 році, коли вийшов погоджувальний документ ЕААСІ з АСІТ, де вперше рекомендова-

но проведення досліджень для доказів ефективності і безпеки СЛАСІТ. 1998 - погоджувальний документ ВООЗ з АСІТ, в якому схвалені СЛАСІТ і назальний метод АСІТ для рутинної практики. 2001 - АRIA рекомендує застосувати СЛАСІТ у дорослих і дітей для лікування сезонного і цілорічного алергічного риніту. 2006 - опубліковані стандарти проведення АСІТ ЕААСІ, де велика увага приділена СЛАСІТ. 2008 - оновлена редакція АRIA, де СЛАСІТ рекомендується для дорослих і дітей. 2009 - Меморандум Всесвітньої організації з алергії (WAO) з СЛАСІТ [3,4,5].

Ефективність та безпека СЛАСІТ підвищується у результаті застосування стандартизованих алергенів. Стандартизовані алергени гарантують однорідність всіх виготовлених партій препаратів. Кожна нова виготовлена партія алергену піддається порівнянню зі стандартом і є незмінною в усіх випадках, фокусується на однакові величини якості контрольованих параметрів. **Лікувальні алергени** виготовляються для двох форм застосування: **перорально-сублінгвальна** (форма подачі – краплі, **депонована** (форма подачі - ін'єкційна).

Фармакокінетичні дослідження показали, що алерген, який застосовується, на протязі 20-40 годин зберігається в слизовій оболонці порожнини рота і зв'язується з дендритними клітинами. Дендритні клітини слизової оболонки порожнини рота захоплюють алерген, дозрівають і мігрують в регіонарні лімфатичні вузли, де представляють алерген Т- і В- лімфоцитам. В регіонарних лімфовузлах відбувається продукція блокуючих антитіл і активація Т-лімфоцитів, що володіють супресивною функцією. В оральних дендритних клітинах постійно відзначається високий рівень експресії рецепторів I типу до