

І.Ю. Романенко

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин, Київ

Менеджмент психоемоційних розладів у жінок — внутрішньо переміщених осіб із загрозою переривання вагітності в анамнезі

Мета — оцінити ефективність лікувальної стратегії з використанням психотерапії у вагітних у I і II триместр із психоемоційними порушеннями та загрозовим перериванням цієї вагітності в анамнезі, які проживають у Луганській області та мають статус внутрішньо переміщених осіб, для удосконалення лікувально-профілактичних заходів та профілактики акушерських і перинатальних ускладнень. **Об'єкт і методи дослідження.** У дослідженні взяли участь 39 пацієнток у I і II триместр вагітності із загрозою переривання. Пацієнток методом випадкової вибірки розподілено на групи: психотерапевтичного лікування (1а) і контрольну (1б). Клініко-акушерське та психометричне обстеження проводили до та після лікування. Застосовували тест Спілбергера для оцінки рівня тривожності, опитувальник Бека для виявлення депресивних проявів, опитувальник якості сну та опитувальник для визначення вегетативних порушень. **Результати.** Після проведеного лікування у групі 1а відзначено статистично значуще зниження показників реактивної та особистісної тривоги, депресивних проявів, вегетативних порушень, покращилися показники якості сну, в той час як у контрольній групі достовірних змін не зареєстровано. **Висновки.** Психотерапевтичне лікування ефективне у зниженні вираженості та частоти психоемоційних розладів у жінок із симптомами загрози переривання цієї вагітності в анамнезі, досягненні емоційної рівноваги, зняття занепокоєння, тривоги, страхів, пов'язаних із вагітністю та пологами. Зниження показників реактивної та особистісної тривожності, депресії, вегетативних розладів, поліпшення параметрів якості сну можуть служити критеріями ефективності проведеного лікування.

Ключові слова: вагітність, внутрішньо переміщені особи, загрозове переривання вагітності, психоемоційні розлади, психотерапія.

Вступ

У період вагітності психічне благополуччя виражається у здатності майбутньої матері адекватно проявляти свою поведінку, регулювати психічний стан, адаптуючись до умов кризової ситуації (Da Costa D. et al., 2000; Ibanez G. et al., 2015). Вагітність — стан підвищеної уразливості щодо розвитку тривоги та депресії, які є найпоширенішими психічними розладами в період вагітності та після пологів. Їхні симптоми можуть варіювати від легкого до тяжкого ступеня і є серйозною проблемою для громадського здоров'я у всьому світі (Johnson R.C., Slade P., 2003; Alder J. et al., 2007; Rallis S. et al., 2014; Biaggi A. et al., 2016). Показано, що близько 54% жінок відчувають тривогу протягом усієї вагітності, на відміну від депресії, яка проявляється у 34% жінок (Lee A.M. et al., 2007). У національних посібниках Великої Британії, США, Канади та Австралії підкреслена важливість виявлення та лікування допологової тривоги й депресії, що є також профілактикою післяпологової депресії (Milgrom J., Holt C., 2014; NICE, 2014). За даними J.A. Mindell та співавторів (2015), розлади сну в період вагітності відзначають у 76% жінок. У роботах багатьох авторів досліджено зв'язок між порушеннями сну і несприятливим перебігом вагітності, включаючи прееклампсію, підвищення рівня глюкози у крові, ускладнені пологи (Nodine P.M., Matthews E.E., 2013; Hashmi A.M. et al., 2016; Sharma S.K. et al., 2016). У багатьох дослідженнях порушення сну розглядають як коморбідні тривожним та депресивним розладам стани (Skouteris H. et al., 2009; Volkovich E. et al., 2016; Kay-Stacey M., Attari- an H.P., 2017).

Внутрішньо переміщені особи (ВПО) — це «особи або групи осіб, які були змушені покинути місце свого проживання, щоб уникнути наслідків збройного конфлікту, ситуацій генералізованого насильства, порушень прав людини, і які не перетнули міжнародно визнаного державного кордону країни» (IDCP, 2015). ВПО зазвичай мають вищі показники соматичних та психоемоційних розладів (ПЕР), ніж населення з їх власних етнічних груп, а також

населення приймаючих регіонів, до яких вони переселяються (LeMaster J.W. et al., 2018).

Кількість досліджень щодо вивчення психоемоційного стану вагітних в останні роки збільшується, але ми не знайшли в доступній літературі досліджень, присвячених тактиці ведення вагітних із загрозовим перериванням вагітності (ЗПВ) та ПЕР, які зазнали впливу збройного конфлікту і мають статус ВПО.

Мета — оцінити ефективність лікувальної стратегії з використанням психотерапії у вагітних в I і II триместр із ПЕР та ЗПВ в анамнезі, які проживають у Луганській області та мають статус ВПО, для удосконалення лікувально-профілактичних заходів та профілактики акушерських і перинатальних ускладнень у цих жінок.

Об'єкт і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 39 пацієнток у I і II триместр вагітності із загрозою переривання. Перед початком обстеження кожна жінка підписала Інформовану згоду пацієнта на проведення діагностики, лікування і обробку персональних даних. Критеріями включення були терміни гестації, відповідні I і II триместру вагітності, наявність симптомів загрози переривання цієї вагітності в анамнезі, середні та високі рівні реактивної (РТ) та особистісної тривожності (ОТ) за даними тесту Спілбергера в модифікації Ханіна, статус ВПО.

Пацієнтки методом випадкової вибірки розподілені на групи: психотерапевтичного лікування 1 раз на тиждень протягом 6 тиж (1а) та контрольну (1б).

Спостереження та клінічне обстеження жінок проводили відповідно до рекомендацій, викладених у наказах Міністерства охорони здоров'я України від 15.07.2011 р. № 417 та від 03.11.2008 р. № 624 (МОЗ України, 2008; 2011). Усім вагітним до та після лікування проведено комплексне клініко-акушерське та психометричне обстеження.

Тест Спілбергера в модифікації Ханіна застосовували для оцінки рівня РТ та ОТ. Опитувальник складається із 40 тверджень, перші 20 з яких направлені на виявлення ступеня РТ, інші 20 —

Таблиця. Психометричні показники в обстежуваних групах

Показник, балів	Група 1а (n=19) Me (Q ₁ -Q ₃)		Група 1б (n=20) Me (Q ₁ -Q ₃)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
PT	52,00 (44,00–56,00)	42,00 (38,00–45,00)*	51,00 (42,00–55,75)	46,00 (38,00–48,00)
OT	52,00 (41,00–57,00)	42,00 (36,00–44,00)*	55,00 (44,50–50,00)	59,00 (44,50–52,00)
Рівень депресії	9,00 (7,00–11,00)	9,00 (7,00–10,00)*	11,00 (8,25–12,75)	9,00 (8,00–12,00)
Якість сну	18,00 (16,00–21,00)	24 (23,00–26,00)*	17,50 (16,25–19,00)	18,00 (17,00–19,75)
Вегетативні порушення	20,00 (14,00–41,00)	14,00 (10,00–18,00)*	28,50 (13,00–41,00)	25,50 (15,00–38,00)

*Значення рівня значущості $p < 0,05$ за Z-критерієм Уїлкоксона для залежних груп при порівнянні груп пацієнтів за відповідними показниками в динаміці.

на виявлення OT. Результат < 30 балів відповідає низькому, 31–44 бали — середньому, > 45 балів — високому рівню тривоги (Ханин Ю.Л., 1978).

Опитувальник Бека дозволяє визначити рівень депресивних проявів і складається з 21 групи тверджень, у кожній з яких треба вибрати одне, що відповідає певному балу. Результат оцінюють за сумою балів. Нормальне значення становить 0–9, легка депресія — 10–15, помірна — 16–19, виражена — 20–29, вкрай виражена — ≥ 30 балів (Beck A.T. et al., 1961).

Для оцінки якості сну застосовували Опитувальник якості сну. Опитувальник складається із 6 питань, які оцінюють такі показники: час засинання, тривалість сну, кількість нічних пробуджень, якість сну, кількість сновидінь, якість ранкового пробудження. Кожну відповідь оцінюють за 5-бальною шкалою. Сума балів < 19 вказує на виражену інсомнію, 19–21 бал пограничний стан, > 22 бали — відсутність порушень (Вейн А.М. и соавт., 2002).

Опитувальник для визначення вегетативних порушень складається з 11 запитань, позитивну відповідь на які оцінюють у межах 3–7 балів залежно від значимості запитання. При підрахунку кількість балів підсумовують. Сума балів > 15 свідчить про наявність вегетативних розладів (Вейн А.М. (ред.), 2003).

Статистичну обробку даних проводили з використанням програми «SPSS 17.0» та «Microsoft Excel for Windows» (2013). Нормальність розподілу даних визначали за допомогою критерію Шапіро — Уїлка. Достовірні відмінності оцінювали за допомогою непараметричного критерію Уїлкоксона для залежних груп, тесту Манна — Уїтні для незалежних вибірок. Для опису даних порядкового типу використаний формат Me (Q₁-Q₃), де Me — медіана, Q₁ — 25-й квартиль, Q₃ — 75-й квартиль. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез вважали 0,05.

Результати та їх обговорення

Середній вік жінок групи 1а становив 26 (23–29), 16 — 27 (23,5–35) років ($p=0,55$). Індекс маси тіла — 22,31 (20,44–25,97) і 21,80 (20,54–25,66) кг/м² відповідно ($p=0,923$). Переважна більшість жінок перебували у зареєстрованому шлюбі — 17 (89,47%) і 17 (85,0%), в першому шлюбі перебували 14 (73,68%) і 13 (65,0%) пацієнок відповідно.

Медіана віку менархе у групах становила 13 (12–14) і 13 (13–14) років відповідно. Хвороби дихальних шляхів відзначено у 2 (10,53%) і 3 (15,0%), сечовивідних шляхів — у 1 (5,26%) і 1 (5,0%), гіперплазію щитоподібної залози I–II ступеня, еутиреоз — у 1 (5,26%) і 2 (10,0%), поліноз — у 2 (10,53%) і 2 (10,0%) пацієнок відповідно.

Вагітність була першою у 11 (57,9%) і 10 (50,0%) жінок відповідно. Пологи в анамнезі були у 8 (42,1) і 10 (50,0%), штучні аборти — у 7 (36,84%) і 8 (40,0%), мимовільні аборти — у 1 (5,26%) і 1 (5,0%), аборт, що не відбувся, — у 3 (15,79%) і 2 (10,0%) пацієнок відповідно. Із перенесених гінекологічних захворювань найчастішими були ектопія циліндричного епітелію шийки матки — 5 (26,32%) і 6 (30,0%), запальні захворювання жіночих статевих органів — 3 (15,79%) і 2 (10,0%) жінки відповідно.

Після проведеного лікування у групі 1а відзначено статистично достовірне зниження показників PT та OT, депресивних проявів, вегетативних порушень, покращилися показники якості сну (таблиця). У групі 1б за аналогічний період статистично значущих змін не зареєстровано, відзначено тенденцію до зниження показника PT ($p=0,053$).

До лікування виявлені проблеми із засипанням — медіана Me (Q₁-Q₃) 3,00 (2,00–4,00) і 3,00 (2,25–4,00), зміни тривалості сну — 3,00 (3,00–3,00) і 3,00 (3,00–3,00), нічні пробудження — 3,00 (2,00–3,00) і 2,00 (2,00–3,00), знижена якість сну — 3,00 (3,00–4,00) і 3,00 (3,00–3,00), сновидіння, які хвилюють, — 3,00 (3,00–

4,00) і 3,00 (3,00–3,00), знижена якість ранкового пробудження — 3,00 (3,00–3,00) і 3,00 (3,00–3,00) у групі 1а та 1б відповідно. Після проведеного лікування параметри сну у пацієнок групи 1а достовірно покращилися, в той час як у групі 1б за аналогічний період статистично значущо підвищився лише показник, що характеризує кількість нічних пробуджень ($p=0,033$), і можна говорити про тенденцію до поліпшення загального показника якості сну ($p=0,053$). Характеристика якості сну представлена на рис. 1.

До початку лікування порушення сну зареєстровані в 11 (57,90%) та 14 (70,00%), пограничні розлади — у 4 (21,05%) і 4 (20,00%) і були відсутні в 4 (21,05%) і 2 (10,00%) пацієнок групи 1а та 1б відповідно. Після проведеного лікування порушення сну зареєстровано у 2 (10,53%) і 11 (55,00%), пограничні розлади — у 2 (10,53%) і 7 (35,00%), відсутні порушення — у 15 (78,94%) і 2 (10,00%) пацієнок відповідно (рис. 2).

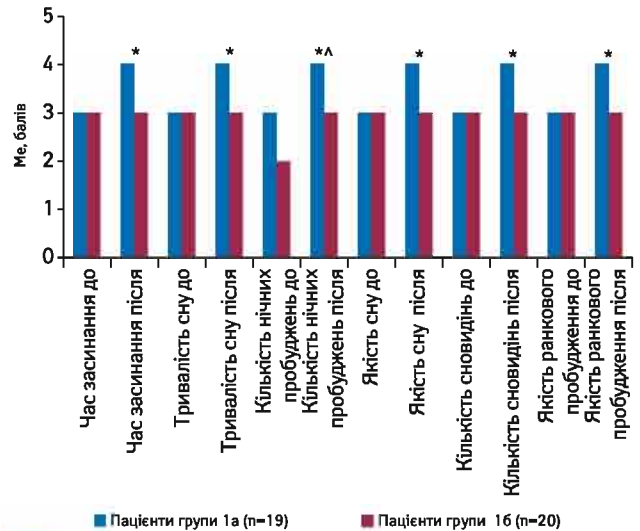


Рис. 1. Характеристика параметрів сну в пацієнок обстежених груп у динаміці

Значення рівня значущості $p < 0,05$ за Z-критерієм Уїлкоксона для залежних груп при порівнянні груп пацієнтів: *групи 1а, *групи 1б за відповідними показниками в динаміці

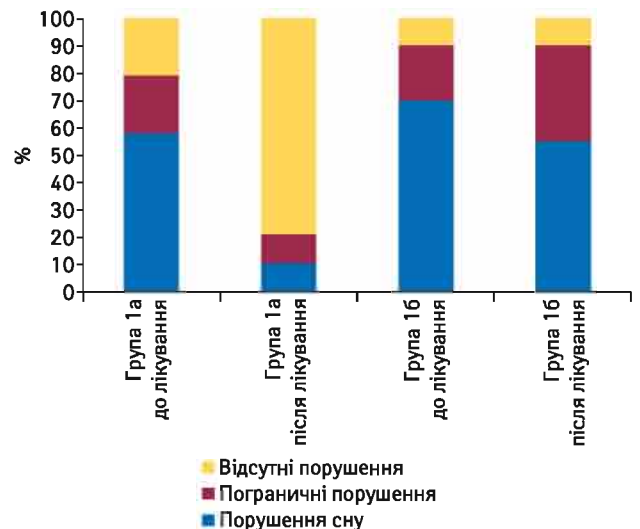


Рис. 2. Ступінь вираженості порушень сну в обстежених групах у динаміці

Результати проведеного нами дослідження показали ефективність психотерапевтичного лікування в корекції ПЕР у жінок ВПО, що узгоджується з даними К.В. Dalke та співавторів (2016), результатами дослідження M.G. Spinelli, J. Endicott (2003), рекомендаціями С.С. Zhu та співавторів (2018).

Після проведеного лікування у групі 1а відзначено статистично значуще зниження показників РТ та ОТ, депресивних проявів, вегетативних порушень, покращилися показники якості сну, в той час як у контрольній групі достовірних змін не зареєстровано.

Отримані нами дані підтверджують думку про вагітних із ЗПВ в анамнезі як найбільш уразливу групу населення, що зазнали впливу збройного конфлікту, які потребують комплексного спостереження із застосуванням психотерапевтичних методик, що узгоджується з даними останніх досліджень (Kaczurkin A.N., Foa E.B., 2015; Morin N. et al., 2018).

Висновки

Психотерапевтичне лікування ефективно у зниженні вираженості та частоти ПЕР у жінок із симптомами ЗПВ в анамнезі, досягненні емоційної рівноваги, усуненні занепокоєння, тривоги, страхів, пов'язаних із вагітністю та пологами.

Зниження показників РТ та ОТ, депресії, вегетативних розладів, поліпшення параметрів якості сну можуть служити критеріями ефективності проведеного лікування.

Жінок із високими показниками РТ і ОТ, вегетативними порушеннями, низькими показниками якості сну необхідно відносити до групи ризику за станом психофізичного здоров'я. Вивчення афективних показників, вегетативних розладів та порушень сну в кожному конкретному випадку дозволить індивідуалізувати підхід до ведення та розробити в разі потреби реабілітаційні заходи, які сприятимуть благополучному завершенню вагітності і впливати на здоров'я матері та дитини.

Список використаної літератури

- Вейн А.М.** (ред.) (2003) Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение. Медицинское информационное агентство, Москва, 752 с.
- Вейн А.М., Елигулашвили Т.С., Полуэктов М.Г.** (2002) Синдром апноэ во сне и другие расстройства дыхания, связанные со сном: клиника, диагностика, лечение. Эйдос Медиа, Москва, 310 с.
- МОЗ України** (2008) Наказ МОЗ України від 03.11.2008 р. № 624 «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 15 грудня 2003 року № 582 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги», наказу МОЗ від 31.12.2004 року № 676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» (<https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0624282-08>).
- МОЗ України** (2011) Наказ МОЗ України від 15.07.2011 р. № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» (<https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0417282-11>).
- Ханин Ю.Л.** (1978) Исследование тревоги в спорте. Вopr. психологии, 6: 72–75.
- Alder J., Fink N., Bitzer J. et al.** (2007) Depression and anxiety during pregnancy: a risk factor for obstetric, fetal and neonatal outcome? A critical review of the literature. J. Matern. Fetal. Neonatal. Med., 20(3): 189–209.
- Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M. et al.** (1961) An inventory for measuring depression. Arch. Gen. Psychiatr., 4: 561–571.
- Biaggi A., Conroy S., Pawlby S., Pariante C.M.** (2016) Identifying the women at risk of antenatal anxiety and depression: a systematic review. J. Affect. Disord., 191: 62–77.
- Da Costa D., Dritsa M., Larouche J., Brender W.** (2000) Psychosocial predictors of labor/delivery complications and infant birth weight: a prospective multivariate study. J. Psychosom. Obstet. Gynaecol., 21: 137–148.
- Dalke K.B., Wenzel A., Kim D.R.** (2016) Depression and Anxiety During Pregnancy: Evaluating the Literature in Support of Clinical Risk-Benefit Decision-Making. Curr. Psychiatr. Rep., 18(6): 59.
- Hashmi A.M., Bhatia S.K., Bhatia S.K., Khawaja I.S.** (2016) Insomnia during pregnancy: diagnosis and rational Interventions. Pak. J. Med. Sci., 32(4): 1030–1037.
- Ibanez G., Blondel B., Prunet C. et al.** (2015) Prevalence and characteristics of women reporting poor mental health during pregnancy: findings from the 2010 French National Perinatal Survey. Rev. Epidemiol. Sante Publique, 63: 85–95.
- IDCP** (2015) Global Overview 2015: People Internally Displaced by Conflict and Violence (<http://www.internal-displacement.org/sites/default/files/inline-files/20150506-global-overview-2015-en.pdf>).
- Johnson R.C., Slade P.** (2003) Obstetric complications and anxiety during pregnancy: is there a relationship? J. Psychosom. Obstet. Gynaecol., 24(1): 1–14.

Kaczurkin A.N., Foa E.B. (2015) Cognitive-behavioral therapy for anxiety disorders: an update on the empirical evidence. Dialogues Clin. Neurosci., 17(3): 337–346.

Kay-Stacey M., Attarian H.P. (2017) Managing Sleep Disorders during Pregnancy. Gender and the Genome, 1(1): 34–45.

Lee A.M., Lam S.K., Sze Mun Lau S.M. et al. (2007) Prevalence, course, and risk factors for antenatal anxiety and depression. Obstet. Gynecol., 110(5): 1102–1112.

LeMaster J.W., Broadbridge C.L., Lumley M.A. et al. (2018) Acculturation and post-migration psychological symptoms among Iraqi refugees: a path analysis. Am. J. Orthopsychiatr., 88(1): 38–47.

Milgrom J., Holt C. (2014) Early intervention to protect the mother-infant relationship following postnatal depression: study protocol for a randomised controlled trial. Trials, 15(1): 385.

Mindell J.A., Cook R.A., Nikolovski J. (2015) Sleep patterns and sleep disturbances across pregnancy. Sleep Med., 16(4): 483–488.

Morin N., Akhtar A., Barth J., Schnyder U. (2018) Psychiatric disorders in refugees and internally displaced persons after forced displacement: a systematic review. Front. Psychiatr., 21(9): 433.

NICE (2014) Antenatal and postnatal mental health: clinical management and advice: Guideline CG192 (<http://guidance.nice.org.uk/cg192>).

Nordine P.M., Matthews E.E. (2013) Common sleep disorders: management strategies and pregnancy outcomes. J. Midwifery Womens Health, 58(4): 368–377.

Rallis S., Skouteris H., McCabe M., Milgrom J. (2014) A prospective examination of depression, anxiety and stress throughout pregnancy. Women Birth, 27(4): 36–42.

Sharma S.K., Nehra A., Sinha S. et al. (2016) Sleep disorders in pregnancy and their association with pregnancy outcomes: a prospective observational study. Sleep Breath, 20(1): 87–93.

Skouteris H., Wertheim E.H., Germano C. (2009) Assessing sleep during pregnancy: a study across two time points examining the Pittsburgh Sleep Quality Index and associations with depressive symptoms. Women's Health Iss., 19: 45–51.

Spinelli M.G., Endicott J. (2003) Controlled clinical trial of interpersonal psychotherapy versus parenting education program for depressed pregnant women. Am. J. Psychiatr., 160: 555–562.

Volkovich E., Tikotzky L., Manber R. (2016) Objective and subjective sleep during pregnancy: links with depressive and anxiety symptoms. Arch. Womens Ment. Health, 19(1): 173–181.

Zhu C.S., Tan T.C., Chen H.Y. et al. (2018) Threatened miscarriage and depressive and anxiety symptoms among women and partners in early pregnancy. J. Affect. Disord., 237: 1–9.

Менеджмент психоэмоциональных расстройств у женщин — внутренне перемещенных лиц с угрозой прерывания беременности в анамнезе

И.Ю. Романенко

Резюме. Цель — оценить эффективность лечебной стратегии с использованием психотерапии у беременных в I и II триместр с психоэмоциональными нарушениями и угрожающим прерыванием данной беременности в анамнезе, проживающих в Луганской области и имеющих статус внутренне перемещенных лиц, для совершенствования лечебно-профилактических мероприятий и профилактики акушерских и перинатальных осложнений. **Объект и методы исследования.** В исследовании приняли участие 39 пациенток в I и II триместр беременности с угрозой прерывания. Пациентки методом случайной выборки распределены на группы: психотерапевтического лечения (1а) и контрольную группу (1б). Клинико-акушерское и психометрическое обследование проводили до и после лечения. Применяли тест Спилберга для оценки уровня тревожности, опросник Бека для выявления депрессивных проявлений, опросник качества сна и опросник для определения вегетативных нарушений. **Результаты.** После лечения в группе 1а отмечено статистически значимое снижение показателей реактивной и личностной тревоги, депрессивных проявлений, вегетативных нарушений, улучшились показатели качества сна, в то время как в контрольной группе достоверных изменений не зарегистрировано. **Выводы.** Психотерапевтическое лечение эффективно в снижении выраженности и частоты психоэмоциональных расстройств у женщин с симптомами угрожающего прерывания данной беременности в анамнезе, достижении эмоционального равновесия, устранения беспокойства, тревоги, страхов, связанных с беременностью и родами. Снижение показателей реактивной и личностной тревожности, депрессии, вегетативных расстройств, улучшение параме-

тров качества сна могут служить критериями эффективности проведенного лечения.

Ключевые слова: беременность, внутренне перемещенные лица, угрожающее прерывание беременности, психоземotionalные расстройства, психотерапия.

Management of psycho-emotional disorders in internally displaced women with the threatened interruption of pregnancy in history

I. Yu. Romanenko

Summary. *The purpose of the research* — to evaluate the effectiveness of treatment strategies using psychotherapy in pregnant women in the I and II trimesters with psycho-emotional disorders and threatened interruption of this pregnancy in history, living in the Luhansk region and have the status of internally displaced persons to improve treatment and preventive measures and prevent obstetric and perinatal complications. *The object and methods.* The study included 39 pregnant women in the I and II trimesters with threatened interruption of this pregnancy in anamnesis. Patients were randomly divided into groups; psychotherapeutic treatment (1a) and a control group 1b. Clinical-obstetric and psychometric examination were carried out before and after treatment. Spielberger State-Trait Anxiety Inventory was used to assess the level

of anxiety, Beck's depression Inventory — to assess the level of depression, the Sleep Quality Survey Questionnaire — to assess the quality of sleep and questionnaires for evaluating the autonomous nervous system disorders. **Results.** After the treatment in group 1a, a statistically significant decrease in state and trait anxiety, depressive manifestations, autonomic disorders were noted, and sleep quality indicators improved, while no significant changes were recorded in the control group. **Conclusion.** Psychotherapeutic treatment was effective in reducing the severity and frequency of psycho-emotional disorders in women with threatened interruption of this pregnancy in history, achieving emotional balance, relieving anxiety, fears associated with pregnancy and childbirth. Reduction of state and trait anxiety, depression, autonomic disorders, improvement of sleep quality parameters can serve as criteria for the effectiveness of the treatment.

Key words: pregnancy, internally displaced persons, threatened interruption of pregnancy, psycho-emotional disorders, psychotherapy.

Адреса для листування:

Романенко Ірина Юріївна
02091, Київ, Кловський узвіз, 13 А
Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
E-mail: iryna.roman2017@gmail.com

Одержано 11.04.2019

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Рак поджелудочной железы: идентифицирован ранний биомаркер

Рак поджелудочной железы: диагностические маркеры



Аденокарцинома протокового эпителия поджелудочной железы характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом, что в значительной мере обусловлено низкой эффективностью диагностики в сочетании с устойчивостью к применяемой терапии. Активация звездчатых клеток поджелудочной железы с последующим развитием плотной стромы являются важными морфологическими маркерами онкологических изменений. Сочетанное взаимодействие между звездчатыми и опухолевыми клетками не только усиливает прогрессирование опухолевого роста и метастазирование, но также поддерживает их аутоактивацию, формируя порочный круг онкогенеза и терапевтической резистентности. Более того, активация звездчатых клеток наблюдается на ранних этапах формирования аденокарциномы протокового эпителия, поэтому активированные звездчатые клетки составляют основную часть зоны опухолевого роста, являя собой источник легко идентифицируемых морфологических маркеров.

В исследовании, представленном научными сотрудниками Лаборатории молекулярной и клеточной биологии Института биологических исследований Солка (Molecular and Cell Biology Laboratory, Salk Institute for Biological Studies), США, выдвинута гипотеза о том, что взаимосвязь между активацией звездчатых панкреатических клеток и опухолевыми клетками может быть применена для разработки эффективных стратегий не только ранней диагностики, но и терапии аденокарциномы протокового эпителия поджелудочной железы. Авторы установили, что звездчатые клетки поджелудочной железы — резидентные клетки, которые обычно находятся в состоянии покоя в нормальной ткани, — активируются и секретируют протеины, формируя своеобразную оболочку вокруг опухолевой ткани. Кроме того, активированные звездчатые клетки также секретируют сигнальный белок LIF, транслирующий сигналы активации опухолевыми клетками, определяя дальнейшее развитие и прогрессирование опухолевого роста. Также показано, что протеин LIF может рассматриваться в качестве биомаркера ранней и эффективной диагностики рака поджелудочной железы. Статья по материалам исследования опубликована в издании «Nature» 17 апреля 2019 г.

LIF-протеин — ключевой биомаркер

На исходном этапе работы ученые выполнили системный протеомный анализ медиаторов, секретлируемых при данном онкологическом процессе и лежащих в основе его молекулярных механизмов. В результате установлено, что фактор, ингибирующий лейкемию (leukaemia inhibitory factor — LIF), является ключевым паракринным фактором активированных звездчатых клеток, оказывающим стимулирующее влияние на клетки опухолевой зоны роста. В ходе дальнейших экспериментов в модели заболевания у лабораторных животных показано, что как фармакологическая блокада протеина LIF, так и генетическая делеция рецепторов LIF-протеина, заметно замедляли прогрессирование онкогенеза, таким образом повышая эффективность химиотерапии и повышая выживаемость лабораторных грызунов.

Указанные позитивные эффекты, по словам авторов исследования, достигались главным образом путем модуляции дифференцировки раковых клеток и статуса эпителиально-мезенхимального перехода. Кроме того, как на модели заболевания в организме животных, так и в культуре онкоклеток человека *in vitro* было продемонстрировано, что аберрантный синтез LIF-фактора коррелирует с прогрессированием онкологического процесса, а изменения уровня циркулирующего LIF-протеина прямо коррелируют с ответом опухоли на применяемую терапию.

Выводы и диагностическая значимость

В целом полученные результаты свидетельствуют о важной функциональной значимости протеина LIF в развитии аденокарциномы протокового эпителия поджелудочной железы, предопределяя его трансляционный потенциал и перспективность в качестве терапевтической мишени и циркулирующего биомаркера. В заключение руководитель исследования профессор Института биологических исследований Солка Тони Хантер (Tony Hunter) отметил, что уточнение модели межклеточной коммуникации в микроокружении опухоли может в будущем стать основой для разработки альтернативных стратегий терапии рака поджелудочной железы наряду с применением нового биологического инструмента ранней диагностики этого заболевания.

Salk Institute (2019) New study targets Achilles' heel of pancreatic cancer, with promising results: Researchers discover a potential therapeutic target for deadly cancer. ScienceDaily, Apr. 17.

Shi Y., Gao W., Lytle N.K. et al. (2019) Targeting LIF-mediated paracrine interaction for pancreatic cancer therapy and monitoring. Nature, Apr. 17.

Наталья Савельева-Кулик