

О.В. СОЛЕЙКО, д. мед. н., професор; І.П. ОСИПЕНКО, к. мед. н.; Л.П. СОЛЕЙКО, к. мед. н., доцент
/Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова/

«Біохімічне обличчя» синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини

Резюме

У статті представлено сучасні погляди на фенотипові, вісцеральні та біохімічні маркери недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Проаналізовано зміни рівня магнію, гормонів кори наднирників у сироватці крові, амінокислотного складу сироватки крові, визначено закономірності між вищевказаними змінами та клінічними проявами недиференційованої дисплазії сполучної тканини.

Ключові слова: недиференційована дисплазія сполучної тканини, біохімічні маркери

Дисплазією в широкому розумінні слід називати ненормальний стан органів та тканин, що зумовлений спадковими якостями всього організму та його клітин.

О.В. Русаков, 1958

Історія вивчення дисплазії сполучної тканини (ДСТ) нещодавно відзначила свій 150-річний ювілей. В 1862 році J. van Meeskeren вперше описує хворого з гіпермобільністю суглобів; в 1891 році дерматолог О.М. Черногоубов повідомляє про 17-річного підлітка з підвищеною розтяжністю та високою уразливістю шкіри, крихкістю судин, розхитаністю суглобів; в 1896 році педіатр Антоніо Марфан представляє клінічне спостереження 5-річної Габріель – дівчинки з постійно прогресуючими аномаліями скелета. Двадцять років потому було описано фенокопії недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ), ще через 30 років – синдром дилатації та розшарування аорти, синдром пролапсу мітрального клапана (ПМК). 1955 року американський генетик V.A. McKusick доводить спадкове походження даних станів. А 1983 року P. Beighton вводить термін «дисплазія», тим самим констатує появу клінічних проявів як наслідок порушень синтезу та функціонування колагенових та еластичних білків.

Накопичення інформації щодо поліморфізму, симптоматики, описання значної кількості фенотипових та вісцеральних стигм НДСТ надихає M.J. Glesby на усвідомлення системного характеру цієї «фенотипової розповсюженості» і введення в 1989 році поняття *phenotypic continuum*.

Дисплазія сполучної тканини (ДСТ) – це група генетично гетерогенних та клінічно поліморфних патологічних станів, об'єднаних порушенням формування сполучної тканини в ембріональний та постнатальний періоди.

У зв'язку з тяжкістю перебігу диференційованих форм ДСТ (спадкові колагенопатії – синдром Марфана та Елерса–Данлоса) та різноманітним їх ускладнень (розшарування та розрив аорти, декомпенсація вроджених вад серця, спонтанні розриви внутріш-

ніх органів, кровотечі у пологах тощо) дані стани протягом останніх років широко обговорюються медичною спільнотою різних фахів та входять до програм надання медичної допомоги. Водночас популяційна частота цих генних захворювань є невисокою та не перевищує 1:10 000 для синдрому Марфана та 1:100 000 для тяжких форм синдрому Елерса–Данлоса.

Щодо НДСТ, незважаючи на її високу поширеність у популяції (20–25%) та тяжкість можливих наслідків, дана патологія часто випадає з поля зору та уваги практикуючих лікарів. Сьогодні даний діагноз уже з'являється у медичній класифікації деяких країн. Проте в багатьох лікарських спеціальностях виділено нозологічні форми, що є лише окремими проявами «спадкової» слабкості сполучної тканини з боку відповідного органа чи системи. В кардіології це – пролапс мітрального клапана, в пульмонології – трахеобронхіальна дискінезія, в гастронології – грижі стравохідного отвору діафрагми, доліхосигма, аномалії будови жовчного міхура, дивертикулез кишечника, в хірургії – грижі, в урології – нефроптоз, у гінекології – пролапс геніталій, в стоматології – аномалії прикусу та ранній карієс, в ортопедії – плоскоступість та звичні вивихи. Крім надзвичайного поліморфізму симптоматики, «непопулярність» діагнозу НДСТ зумовлена ще й відсутністю лабораторних та інструментальних критеріїв.

З іншого боку, цілісний підхід до трактування різноманітних клінічних проявів НДСТ дозволив би не тільки координувати розрізнені зусилля окремих спеціалістів, але й принципово змінити програму патогенетичного лікування.

НДСТ – міждисциплінарна проблема, вирішення якої лежить у площині розробки як концепцій патогенезу, так і визначення стратегії системного підходу у лікуванні.

Диференційовані форми ДСТ можуть бути віднесені до захворювань, а недиференційовані – до станів третього порядку, що є преморбідним фоном, збільшуючи ймовірність виникнення асоційованих з ним захворювань, зумовлюючи різноманіття перебігу та, певною мірою, прогноз.

За даними різних джерел поширення ДСТ в популяції коливається від 1,8 до 38% [4, 5, 12], що може бути зумовлено різними класифікаційними та діагностичними підходами. За даними Е.В. Земцовського, показники поширеності ДСТ співвідносяться з поширенням основних соціально значимих неінфекційних захворювань. До того ж, частота виявлення окремих ознак ДСТ має гендерно-вікові відмінності. Встановлено, що малі аномалії серця (МАС), зокрема ідіопатичний пролапс мітрального клапана (ПМК), частіше зустрічаються у осіб жіночої статі (7,6%), ніж у чоловіків (2,5%), що зумовлено значимим впливом естрогенів на метаболізм колагену (підвищення як його синтезу, так і деградації) [4].

При вивченні генеалогічних особливостей у осіб з ознаками дисморфогенезу в нижніх колінах відмічається зростання вираженості та кількості ознак НДСТ або їх спадкова передача в незмінному стані, проте в жодному випадку не спостерігалось згладжування або повне зникнення ознак НДСТ у пробандів. Пацієнти з НДСТ, що успадковують різноманітні генетичні дефекти батьків, вже в пренатальний та ранній постнатальний періоди мають морфо-функціональні зміни багатьох внутрішніх органів та систем, що в подальшому прогресують по мірі розвитку порушень та поглиблення недостатності компенсаторних механізмів.

Серед осіб молодого віку виявлення ознак НДСТ сягає 80% [5]. На думку Е.В. Земцовського, наведені дані свідчать про гіпердіагностику, оскільки при використанні більш жорстких критеріїв (шість та більше зовнішніх маркерів) частота виявлення НДСТ знижується до 20–25%, проте клінічне значення виявлених аномалій підвищується. До того ж, велика частка хворих людей молодого, а відтак – працездатного, дітородного віку зумовлює соціальне значення даного захворювання.

Поширеності зовнішніх фенотипових ознак синдрому, їх інформативності та зв'язку зі змінами сполучнотканинного каркасу внутрішніх органів присвячено багато робіт. В 1989 році М.І. Glesby та R.E. Pyeritz запропонували спеціальну карту для виявлення так званого змішаного фенотипу, в якій описували 16 відомих фенотипових ознак. Проте карта призначалася лише для діагностики ПМК і розширення крупних судин. У подальшому модифіковані карти були запропоновані Р.Г. Огановим та співавторами, А.І. Мартиновим та співавторами. Повний перелік фенотипових ознак синдрому сполучнотканинної дисплазії та мікро-



Рис. 1. Асиметрія грудних залоз

аномалій розвитку включає понад 100 найменувань.

При комплексній оцінці наведених вище фенотипових маркерів природжена неспроможність сполучної тканини може бути діагностована вже на етапі фізикального обстеження хворого. На сьогоднішній день для постановки діагнозу НДСТ достатнім є визначення 6 стигм дизембриогенезу (рис. 1–11).

Протягом останнього десятиріччя були спроби систематизувати зовнішні ознаки даної патології. Згідно із останніми даними було виділено основні ознаки (кісткові, шкірні, м'язові, суглобові, очні). Серед кісткових ознак окреслені: килеподібна та воронкоподібна деформація грудної клітки, доліхостеномелія (перевага поздовжніх розмірів тіла над поперечними), арахнодактилія – симптом зап'ястка, симптом великого пальця, сколіотичне викривлення хребта або спондилолітез, кіфоз та кіфосколіоз, пряма спина, обмеження випрямлення ліктьового суглоба до 170° та менше, протрузія вертлюжної западини будь-якого ступеня, високе «готичне» піднебіння, порушення росту та скученість зубів, ламкість кісток, деформації черепа, доліхоцефалія (гіпоплазія скроневих кісток, ретрогнатія). Доліхостеномелія розраховується як відношення розмаху рук до зросту – більше 1,1;



Рис. 2. Килеподібна деформація грудної клітки



Рис. 3. Додатковий сосок грудної залози



Рис. 4. «Готичне» піднебіння

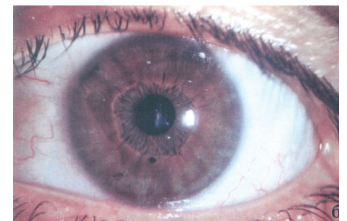
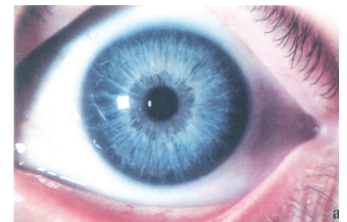


Рис. 5. Типи райдужної оболонки ока: а) радіальний; б) радіально-гомогенний; в) радіально-лакунарний

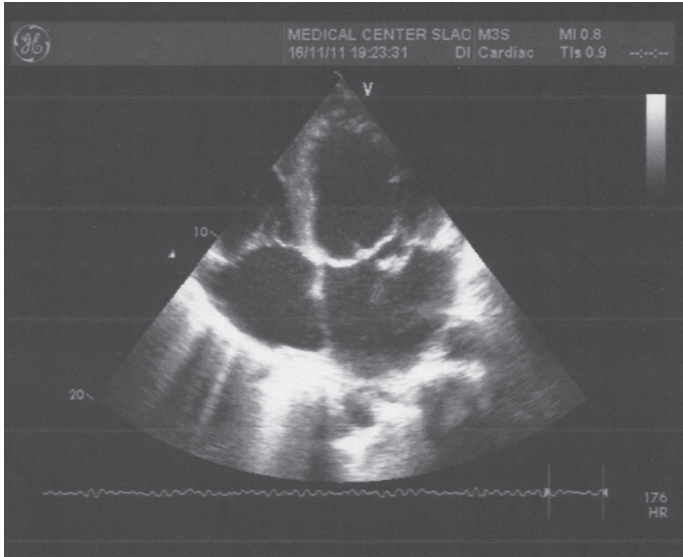


Рис. 6. Проплапс передньої стулки мітрального клапана

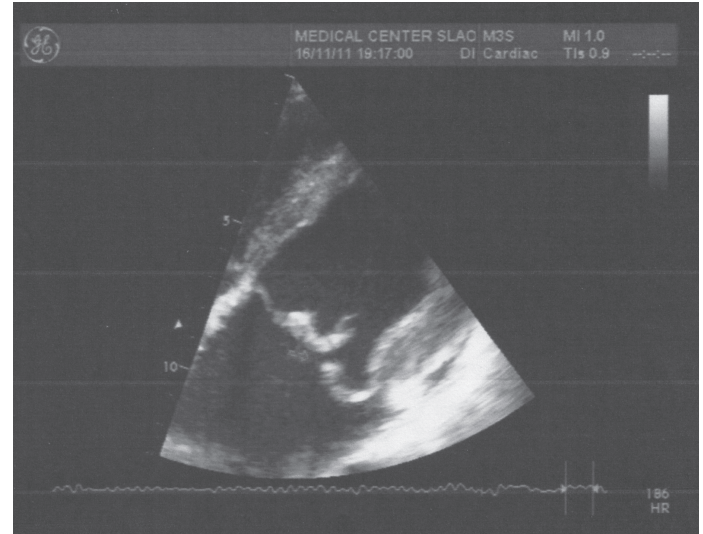


Рис. 8. Міксоматозна дегенерація стулок мітрального клапана

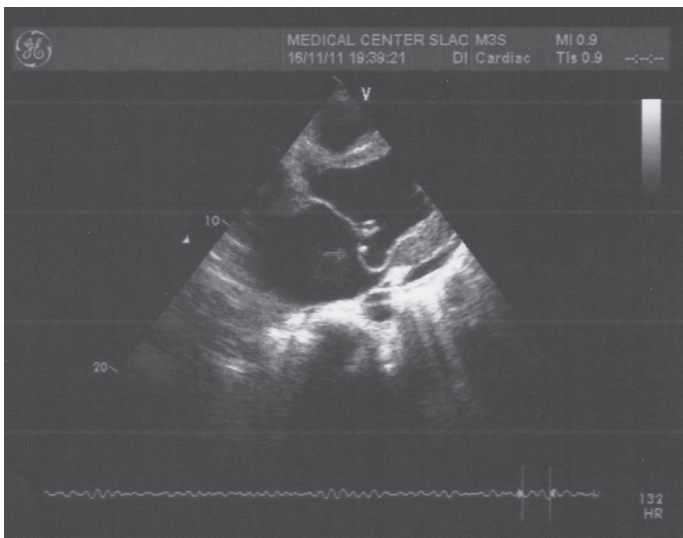


Рис. 7. «Гачкоподібна» деформація стулок мітрального клапана



Рис. 9. Деформація жовчного міхура

відношення верхнього сегмента тулуба (до симфізу) до нижнього – менше 0,86; відношення довжини стопи до зросту – більше 15%; відношення довжини кисті до зросту – більше 11%.

Серед м'язових стигм виділяють м'язову гіпотонію та/або гіпотрофію, грижі та пролапси органів та/або післяопераційні грижі. До суглобових маркерів відносяться гіпермобільність суглобів (бальна оцінка за P. Beighton), спондильоз, спондилолітез, вивихи, підвивихи більше ніж в 1 суглобі, медіальне зміщення медіальної кісточки, плоскостопість поздовжня та/або поперечна.

Додатковими і досить інформативними ознаками НДСТ є порушення співвідношення довжини 2-го і 4-го пальців кисті ($2 < 4$) та 1-го і 2-го пальців стопи з утворенням в останньому випадку сандалевої щілини тощо.

Варто заголосити увагу і на стигмах НДСТ з боку шкіри, оскільки дослідження стану шкірного покриву є досить інформативним, а головне – легко доступним лікарю. До змін шкіри при НДСТ від-

носять підвищену розтяжність, тонку шкіру, «оксамитову» шкіру за рахунок надмірного росту пушкового волосся різної довжини, атрофічні стрії, широкі атрофічні рубці у вигляді папіросного паперу, келоїдні рубці, молюскоподібні псевдопухлини та сферичні утворення в ділянці ліктів та колін. Тест на підвищену розтяжність шкіри вважається позитивним, якщо величина шкірної складки над зовнішніми кінцями ключиць становить не менше 3 см.

Також спостерігаються характерні зміни з боку очей, а саме: симптом «блакитних» склер, підвивих кришталика, аномально плоска рогівка (за даними кератометрії), збільшення довгої осі очного яблука (за даними УЗД), міопія, гіпопластична райдужна оболонка ока або гіпопластичний коловий м'яз ока, епікантус, енофтальм, скошені донизу очні щілини (антимонголоїдний розріз очей), радіально-лакунарний тип райдужної оболонки ока.

Діагностично важливими є внесені до протоколу обстеження пацієнтів із НДСТ: діастема, асиметрія грудних залоз, беззавиткова вушна раковина та мала мочка вуха, дарвінів бугорок, додат-

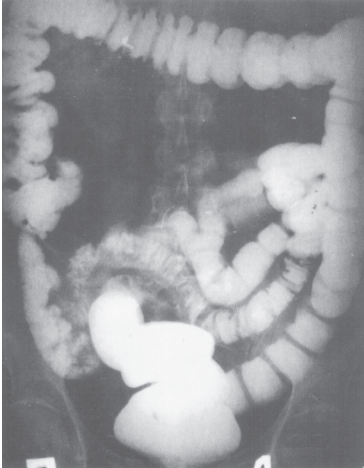


Рис. 10. Абсолютна недостатність баугінієвої заслінки



Рис. 11. Полікістоз нирок

ковий сосок грудної залози, нерозвинута нижня щелепа, вміння згортати язик у трубочку, діагональна складка мочки вуха, короткі нігті, оніходистрофія, крилоподібні лопатки, синдактилія, нігті за типом годинникових скелець, контрактура Дюпюїтрена нетравматичного походження, симптом Валкера–Мурдоха (зведені разом великий палець та мізинець повністю охоплюють зап'ясток).

Складність морфології та різноманіття функцій сполучної тканини визначають також поширеність вісцеральних проявів НДСТ. Причому, по мірі збільшення фенотипових ознак підвищується ймовірність виявлення патологічних змін у внутрішніх органах. Ступінь ураження саме внутрішніх органів і визначає, як правило, тяжкість клінічної картини та індивідуальний прогноз.

Провідною патологією у пацієнтів з НДСТ, що визначає якість та прогноз життя, є кардіоваскулярні розлади. Серед вісцеральних маркерів НДСТ до теперішнього часу найбільш вивченими є диспластичні зміни з боку серця, такі як ПМК, аномально розташовані хорди, аортальна регургітація, пролапс трикуспідального та аортального клапанів, мала аневіризма міжпередсердної перетинки, асиметрія тристулкового клапана, аномальні трабекули лівого шлуночка.

Стигми дизембріогенезу з боку бронхолегеневої системи виявляються у вигляді трахеобронхіальної дискінезії (експіраторний колапс трахеї та великих бронхів), трахеобронхомалії та трахеобронхомегалії, легеневої гіпертензії, полікістозу легень, виявлення апікальних бул (при проведенні рентгенографічного обстеження), спонтанного пневмотораксу. Слабкість сполучнотканинних структур сприяє розвитку трахеобронхіальної дискінезії – значній зміні просвіту трахеї та крупних бронхів під час дихання за рахунок експіраторного вибухання їх атонічної мембранозної частини.

Множинні аномалії серця поєднуються з ураженням легень – бульозною емфіземою, на фоні якої розвивається спонтанний пневмоторакс. Для пневмотораксу характерний перебіг без гострого болю і явищ дихальної та циркуляторної недостатності. Частіше за все діагноз пневмотораксу встановлюється тільки після проведення комп'ютерної томографії.

Висока ступінь колагенізації органів травлення дозволяє очікувати різноманітні прояви НДСТ і з боку шлунково-кишкового

тракту (ШКТ). До диспластикозалежних змін ШКТ та гепатобіліарної системи належать недостатність кардії, діафрагмальна грижа, птоз органів черевної порожнини, аномалії форми та будови шлунка, дванадцятипалої кишки (ДПК), жовчного міхура, дивертикули стравоходу та різних відділів кишечника, доліхосигма, недостатність баугінієвої заслінки.

На думку багатьох дослідників, у разі наявності синдрому НДСТ збільшується ризик таких захворювань, як пептична виразка (ПВ) шлунка та ДПК, гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ).

Нерідко виявляються зміни сечостатевої системи у осіб із НДСТ. Це – нефроптоз, дистопія чашково-мискової системи нирок, деформація сечовивідних шляхів, полікістоз нирок. Вважається, що частота ураження верхніх сечових шляхів при вроджених дефектах сполучної тканини корелює з поширеністю аномалій серця [6].

Багато авторів описують у пацієнтів з НДСТ також комплекс симптомів, зумовлених переважно судинною дисфункцією: синкопе, мігрень, головокружіння, зміна забарвлення шкірного покриву кінцівок. Дефекти в структурі еластину та колагену, зумовлені ендегенними спадковими механізмами підвищення активності ензимів деградації, можуть сприяти розвитку конфігураційних судинних аномалій.

За минулі 150 років медична спільнота навчилася відтворювати фенотиповий та вісцеральний портрет НДСТ. Проте на зміну суто описовому має прийти аналітичний період, який ставить за мету усвідомлення патогенезу даного стану та відкриття «біохімічного обличчя» синдрому НДСТ.

Для вирішення даної задачі під аналіз, у першу чергу, має підпадати структура сполучної тканини колагену, питома вага якого в організмі людини становить до 30%.

Принциповою відмінністю сполучної тканини від інших тканин людини є надлишок позаклітинної матриці (ПКМ) при невеликій кількості клітин [3]. ПКМ – складна сітка, сформована численними структурними макромолекулами (протеоглікани, колаген, еластин). Колагенові волокна визначають міцність та витривалість сполучної тканини. В геномі людини існує близько 50 генів, що кодують різноманітні колагени.

НДСТ може виникати внаслідок абнормального синтезу чи зборки колагену; надмірної деградації колагену; порушення структури колагенових волокон внаслідок недостатньої поперечної зшивки; аналогічних аномалій, пов'язаних з еластиновими волокнами; руйнування тканини шляхом аутоімунних реакцій. До того ж, існує ще безліч інших механізмів, які до цього часу не вивчалися.

Біологічне значення колагену високе: від фізіологічного процесу старіння організму – до низки захворювань сполучної тканини.

В науковій літературі описано 8 етапів біосинтезу колагену: 5 внутрішньоклітинних та 3 позаклітинних.

Перший етап відбувається на рибосомах, де синтезується молекула-попередник: препроколаген, який за допомогою сигнального пептиду «пре» здійснює транспорт молекули в каналці ендоплазматичної сітки, де утворюється «проколаген» (II етап). Після синтезу проколагенів на рибосомі відбувається гідроксилювання специфічних пролінів та лізінів за допомогою проліл-

гідроксилази та лізилгідроксилази – монооксигенази (III етап). Ці процеси залежать від вмісту аскорбінової кислоти та необхідні для правильної зборки поліпептидних ланцюгів колагену у фібрили. Гідроксилювання проліну відбувається за участю проліл-3-гідроксилази 1. Гідроксилювання лізину підтримується лізингідроксилазами. Наступним етапом синтезу колагену є посттрансляційна модифікація – глікозилювання проколагену під дією ферменту глікозилтрансферази, що переносить глюкозу або галактозу на гідроксильні групи оксилізину.

Заключним внутрішньоклітинним етапом є формування потрійної спіралі – тропоколаген (розчинний колаген). Характерною ознакою тропоколагену є наявність амінокислоти цистеїн, яка утворює дисульфідні зв'язки між ланцюгами колагену, що зумовлює процес спіралізації. В подальшому тропоколаген секретується в позаклітинний простір, де аміно- та карбоксипротеїнази відщеплюють (про-)послідовність.

Поліпептидні ланцюги колагену самозбираються в колагенові фібрили, які згодом конгломеруються в колагенові волокна. Ковалентна «зшивка» молекули тропоколагену відбувається за принципом «кінець-в-кінець» з утворенням нерозчинного колагену. В цьому процесі бере участь фермент лізілоксидаза (флавомен-талопротейн, який, зокрема, містить мідь). Відбувається окислення та дезамінування радикалу лізину з утворенням альдегідної групи. В подальшому між двома радикалами лізину виникає альдегідний зв'язок. Тільки після багаторазової зшивки фібрил колаген набуває своєї унікальної міцності, стає нерозтяжним волокном.

Продукти деградації колагену та цитокіни активують синтез колагенази фібробластами, в той самий час як α - та γ -інтерферони і кортикостероїди чинять протилежну дію. Активаторами самої колагенази є плазмін, калікреїн, серинові протеази, а інгібіторами – α_2 -макроглобулін та β_1 -антиколагеназа.

Найважливішим досягненням останніх років із вивчення колагену було виявлення його гетерогенності. За останніми даними розрізняють до 27 типів колагену, причому кожній тканині організму притаманні свої співвідношення типів. Імунологічні відмінності колагену різних типів дозволили в останні роки шляхом використання імуноморфологічних методів з використанням типоспецифічних антитіл вивчити локалізацію різних типів колагену в сполучнотканинних структурах. Ізоформи колагену відрізняються за амінокислотним складом, хроматографічними імунологічними властивостями, макромолекулярною організацією та розповсюдженням в тканинах. Найбільш розповсюдженим є колаген I типу. Колаген III типу входить до складу тих самих тканин, що і I тип, проте в різних кількісних пропорціях. Фібрилярні колагени I, II та III типів належать до інтерстиціальних колагенів [11]. Вони формують великі високоорганізовані фібрили, в організмі представлені у великій кількості. Колагени V–XII типів є мінорними.

Молекула колагену складається з трьох ланцюгів та представлена потрійною спіраллю. Кожний ланцюг містить 1000 амінокислотних залишків та містить три структурно та функціонально різні ділянки. Колаген складається приблизно з 20 видів основних амінокислот, які в середній та найбільш довгій ділянці ланцюга розташовані групами (тріадами), що схожі за будовою та мають чітко детерміновану послідовність. Трипептид гліцин-пролін-R, де R – будь-яка амінокислота, утворює до 33% всієї колагенової

молекули; трипептид гліцин-пролін-гідроксипролін при цьому становить близько 10% послідовності амінокислот [11].

Гліцин, що рівномірно розповсюджений в середній частині молекули колагену, посідає кожну третю позицію в амінокислотній послідовності кожного ланцюга, визначаючи, таким чином, первинну структуру молекули, а саме – тісне з'єднання поліпептидних ланцюгів. Також слід зазначити, що лише завдяки такому розташуванню гліцину в поліпептидному ланцюгу можливе утворення унікальної вторинної структури: крок одного витку спіралі складають тільки 3 амінокислоти, а не 3,6, як це спостерігається в інших білках. Водночас третинна структура молекули (тропоколаген) може існувати лише за умови взаємного зближення трьох ланцюгів, що теж забезпечується наявністю в кожній третій позиції гліцину. Це зумовлено відсутністю бічного радикалу у складі цієї амінокислоти [20]. Таким чином, при зменшенні концентрації гліцину порушується не тільки первинна, а й вищі структури молекули колагену, що призводить до утворення «неправильного» колагену, що легко руйнується.

Типовим для середньої ділянки також є високий вміст амінокислот проліну та гідроксипроліну, що займають в цілому приблизно 25% позицій в амінокислотній послідовності. Вони зумовлюють обмежену можливість вільного обертання навколо зв'язку N-C (стеричну ригідність молекули) та визначають певну просторову конфігурацію, що дозволяє ланцюгу колагену утворювати розтягнуті спіралі при з'єднанні у триразові спіралі (суперспіралі). Наступною важливою властивістю проліну та гідроксипроліну є однакова ймовірність цис- та транс-конформації пептидного зв'язку, в якому бере участь азот амінокислоти [11]. Оксипролін – одна з основних амінокислот колагену, що характеризує його катаболізм. Близько 20% оксипролінвмісних пептидів, що вивільняються з колагенових молекул, екскретується із сечею, а 80% – метаболізується в печінці. Практично 90% оксипроліну сечі є компонентом пептидів невеликої молекулярної маси, а близько 9% – великої (переважно фрагментів N-кінцевих пропептидів проколагену I типу). Тому збільшення кількості вільного і, відповідно, зниження рівня зв'язаного оксипроліну може опосередковано свідчити про порушення синтезу колагену. Генетичні дефекти синтезу колагену призводять до зменшення поперечних зв'язків у фібрилах колагену і зростанню числа легкорозчинного колагену. Саме тому у пацієнтів зі спадковими колагенопатіями відзначається достовірне підвищення кількості оксипроліну в добовій сечі, вираженість якого корелює з тяжкістю патологічного процесу [7].

З інших амінокислот у колагені присутні близько 20% амінокислот із полярним бічним ланцюгом (аргінін, лізин, аспаргін, глутамін). Гідроксилізін є важливою амінокислотою, що входить до складу молекули колагену та забезпечує зв'язування сахаридних компонентів. Кінцеві ділянки молекули містять лізин, який існує для утворення поперечних зв'язків. Для колагену характерним є малий вміст лейцину, ізoleyцину та метіоніну.

Етіопатогенез НДСТ на даний час точно не встановлений. Протягом останніх років як етіопатогенетичний чинник виникнення НДСТ розглядається дефіцит іонів магнію. Іони магнію є універсальними регуляторами біохімічних процесів та кофакторами більше 300 ферментів, компонентом 13 металопротейнів, беруть участь в метаболізмі АТФ, активації креатинкінази, аденілатцикла-

зи тощо. Магній як природний антагоніст кальцію бере участь у розслабленні м'язових волокон, знижує агрегаційну здатність тромбоцитів, підтримує нормальний трансмембранний потенціал в електрозбудливих тканинах. Особливе значення має здатність магнію попереджати втрату калію клітиною та зменшувати дисперсію інтервалу QT на ЕКГ, що є прогностично несприятливим фактором виникнення аритмій, в тому числі фатальних. Встановлено, що за умов недостатності магнію в організмі порушується здатність фібробластів синтезувати колаген, виявляється порушення скоротливої здатності кардіоміоцитів, що призводить до дискінезії клапанного апарату серця (рис. 12) [25].

Іони Mg^{2+} безпосередньо не взаємодіють ані з молекулами колагену, ані з ТІМР білками, проте згідно з дослідженнями останніх десятиліть недостатність його призводить до синтезу фібробластами неповноцінного колагену, еластину та фібронектину [5, 31]. L.D. Galland та співавтори вперше показали, що при ПМК має місце хронічний дефіцит магнію [29].

При недостатній концентрації магнію в сироватці крові відбувається прискорена деградація колагенових та, можливо, еластिनних волокон, а також полісахаридних ланцюгів гіалуронату. До того ж, дефіцит магнію сприяє підвищенню секреції матричних металопротеїназ (ММП), посиленню активності лізілоксидаз та і транслугтамінази, внаслідок чого відбувається дестабілізація тРНК, сповільнюється синтез сполучної тканини. Окрім тРНК, магній також стабілізує невеликі ядерні РНК (так звані snRNA), тому в умовах дефіциту цього мікроелементу відбувається гальмування всіх структурних молекул (протеоглікани, глікозаміноглікани, колагени та еластин) [33].

За даними А.В. Чуриліної [22], найбільш імовірними механізмами впливу дефіциту магнію на сполучну тканину є посилення деградації колагенових волокон, синтез дефектного колагену через порушення структури та зборки колагенових волокон, порушення співвідношення колагенових та еластинних волокон у бік збільшення останніх, сповільнення синтезу всіх структурних молекул сполучної тканини. Запропоновано ряд механізмів, що пов'язують дефіцит магнію та аномальний метаболізм сполучної тканини, а саме: дестабілізація тРНК та сплайсосом, що призводить до сповільнення синтезу всіх білкових компонентів сполучної тканини; деактивація гіалуронансинтетаз та підвищення активності гіалуронідаз, що призводить до деградації желеподібної основи позаклітинного матриксу; підвищення активності ММП, що призводить до деградації колагенових волокон; зниження активності еластаз та збільшення відсоткового вмісту колагенових волокон; підвищення активності транслугтамінази та лізілоксидаз, що призводить до надлишкової поперечної звивки колагенів та еластинів. Також відомо, що дефіцит магнію знижує активність магній-залежної аденілатциклази, що забезпечує видалення дефектного колагену. Дефіцит магнію описано при різноманітних формах НДСТ – кера-токонусі, дисплазії нижньощелепного суглоба, а особливо часто – при первинному ПМК.

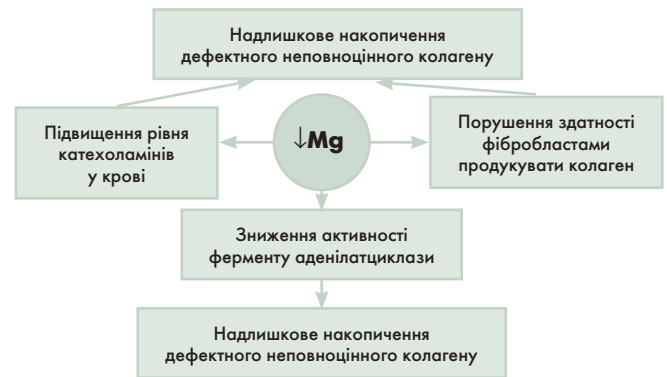


Рис. 12. Роль дефіциту магнію у патогенезі порушення колагенутворення та його клінічні наслідки (за О.В. Солейко, Н.А. Рикало, І.П. Осипенко, Л.П. Солейко, 2013)

Окрім участі іонів магнію в процесах колагенутворення, він відіграє суттєву роль у функціонуванні вегетативної нервової системи (ВНС), оскільки дефіцит іонів магнію сприяє підвищенню рівня катехоламінів плазми крові, зміні тону папілярних м'язів. Магній входить до складу глутатіонпероксидази, яка бере участь у подальшому метаболізмі H_2O_2 , що призводить до утворення глутатіону.

За результатами дослідження Durlach та співавторів, в умовах підвищеної активності симпатичної нервової системи відбувається стимуляція ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та підвищення втрати магнію, що призводить до дисинергізму м'язу лівого шлуночка та ПМК (рис. 13) [31].

Існує думка про можливу роль в етіології НДСТ, окрім дефіциту іонів магнію, ряду інших мікроелементів. Проте іони кальцію, цинку, заліза, міді, а також аскорбінова кислота, вітамін B_6 є неспецифічними факторами, що впливають на синтез колагену та еластину.



Рис. 13. Причинно-наслідкові зв'язки змін рівня магнію, альдостерону, гліцину, глутаміну, оротової кислоти у процесах порушень колагенутворення (за О.В. Солейко, Н.А. Рикало, І.П. Осипенко, Л.П. Солейко, 2013)

Зростання ланцюгів колагену та дозрівання його молекули відбувається під впливом ферментів пролін- та лізінгідроксилази, кофактором яких є аскорбинова кислота. Вітамін С посилює синтез колагену, стимулюючи проколагенову мРНК. Вітамін В₂ сприяє синтезу піридоксаль-5-фосфату (вітаміну В₆), який, у свою чергу, сприяє окислювальному дезамінуванню лізину та оксилізу – амінокислот, що забезпечують міцність поперечних зв'язків молекули колагену [23, 32].

За даними наукової літератури на концентрацію іонів магнію сироватки крові впливає ряд чинників, з яких, зокрема, слід звернути увагу на гормони кори наднирників, а саме – альдостерон. Наукові дослідження довели, що альдостерон впливає на процеси утворення та розпаду елементів сполучної тканини, посилюючи проліферацію фіброblastів та біосинтез глікозаміногліканів [14]. За даними І.П. Осипенко та співавторів [17], у пацієнтів з ідіопатичним ПМК як основним проявом сполучнотканинної дисплазії з боку серця було виявлено підвищення середнього рівня альдостерону сироватки крові, що корелювало зі ступенем ПМК.

Альдостерон утворюється в клітинах клубочкової зони кори наднирників, секреція його контролюється такими факторами: активністю ренін-ангіотензинової системи, концентрацією іонів натрію та калію в сироватці крові, рівнем адренкортикотропного гормону (АКТГ), простагландінами та кінін-калікрейновою системою. Поряд з цим, в останні роки сформувався уявлення про те, що альдостерон синтезується не лише корою наднирників, але і в міокарді, ендотелії судин, тканині головного мозку [26].

Дослідження альдостерону було також проведено у дітей із сечовивідним рефлюксом (однією зі стигм дизембріогенезу) та було виявлено високий його рівень, що підтверджує роль альдостерону у виникненні синдрому НДСТ.

Доведеним фактом є те, що при тривалому (понад 3 тижнів) стійкому підвищенні рівня альдостерону сироватки крові відбувається значне прискорення проліферації фіброblastів з надмірним накопиченням колагену I та III («неправильного») типів та вираженою стимуляцією процесів периваскулярного фіброзування. Морфологічним субстратом цієї дії альдостерону є наявність рецепторів на кардіоміоцитах, ендотеліальних клітинах та фіброblastах серця людини. Внаслідок активації цих рецепторів альдостерон підвищує синтез колагену та викликає проліферацію фіброblastів. Серед відомих механізмів фіброзуючої дії альдостерону слід виділити гіперекспресію трансформуючого фактора росту- β та ДНК колагену I типу [28]. Крім того, альдостерон індукує процеси локального запалення в ендотелії середніх і дрібних коронарних артерій. Результати ряду досліджень останніх років довели, що наслідком гіперальдостеронемії є гіпертрофія лівого шлуночка, фіброзні зміни в міокарді та діастолічна дисфункція [24, 30]. Наявність інтерстиціального міокардіального фіброзу спричиняє підвищення жорсткості міокарда, дисфункцію лівого шлуночка та як наслідок – розвиток серцевої недостатності та аритмічних ускладнень (шлуночкова екстрасистолія, дисперсія інтервалу Q-T, аритмічна смерть). Таким чином, серед несприятливих ефектів альдостерону на серцево-судинну систему дослідники відмічають підвищення локального інтраваскулярного запалення, посилення синтезу колагену фіброblastами міокарда, збільшення ішемії та некрозу міокарда, підвищення рівня інгібітора актива-

тора плазміногену, зниження барорефлекторної чутливості, блокування захвату норадреналіну міокардом, погіршення параметрів варіабельності серцевого ритму, підвищення ризику катехоламініндукованих аритмій, прискорення апоптозу міокардіоцитів, посилення електричного ремоделювання [26].

За даними наукової літератури глюкокортикоїдні гормони впливають на синтетичну функцію фіброblastів та ферменти, що регулюють метаболізм колагену. Так, кортизол та його аналоги здатні пригнічувати біосинтез фіброblastами колагену та глікозаміногліканів. Понад це, під їх впливом відбувається прискорення ферментного катаболізму колагену. Дія кортизолу на метаболізм сполучної тканини має дозозалежний характер: у великих дозах він здатний підвищувати швидкість катаболізму колагену, а у малих – гальмувати ці реакції [27].

Синтез та секреція кортизолу регулюється за законом зворотного зв'язку гіпоталамо-гіпофізарно-кортикосупраренальним апаратом. Зниження рівня кортизолу сироватки крові можливе при надмірній катехоламініемії, що спостерігається у пацієнтів з НДСТ та зумовлено порушенням вагосимпатичного балансу зі зростанням активації всіх відділів вегетативної нервової системи [2]. При зниженні рівня кортизолу кортиколіберин, що виділяється гіпоталамусом, стимулює вивільнення адренкортикотропного гормону (АКТГ) гіпофізом. АКТГ, в свою чергу, стимулює синтез і секрецію кортизолу та альдостерону в наднирниках.

Протягом останнього десятиліття основними біохімічними маркерами НДСТ вважаються рівні оксипроліну та глікозаміногліканів в сечі, а також лізину, проліну, оксипроліну в сироватці крові [7], які мають найбільшу діагностичну цінність. Проте ці біохімічні маркери теж не є специфічними при НДСТ, оскільки рівень оксипроліну може підвищуватися при різноманітних соматичних та інфекційних захворюваннях: зокрема при остеопорозі [10], системних захворюваннях сполучної тканини, захворюваннях ШКТ [1], гострій метапневмонічній неспецифічній емпіємі плеври у хворих з деструктивною пневмонією [18], бруцельозі [9] тощо. До того ж, дослідники досі не дійшли одностайності щодо субстрату дослідження, оскільки одні автори вказують на значні зміни вмісту оксипроліну в сироватці крові, в той час як інші – на його вміст у сечі. Крім того, за даними О.Н. Москалюк та співавторів, що проводили вивчення вмісту проліну та оксипроліну сироватки крові у дітей із ПМК, отримані результати мають різноспрямований характер: асоційовані як з підвищенням рівня, так і з його зниженням [12].

На теперішній час проводиться пошук перспективних біохімічних маркерів НДСТ, зокрема, існують дані про використання в даному аспекті ферментів сполучної тканини (колагеназа, еластаза, нейтральна протеаза, катепсин D) [8], фракцій глікозаміногліканів (хондроїтин-4, дерматин- та кератин-сульфати) [15], С-кінцевих телопептидів колагену I типу [19] тощо. Проте чітких біохімічних маркерів НДСТ не виділено й дотепер.

Втім, аналіз біохімічного складу молекули колагену свідчить, що кожну третю позицію в амінокислотній послідовності ланцюгів займає амінокислота гліцин, в той час як пролін – лише кожну дев'яту [20]. Крім того, аналіз амінокислотної структури АКТГ показав, що до його складу у великому відсотку входять лізін, глутамінова кислота і пролін. Ці біохімічні дані наштовхнули нас на думку про важливість детального вивчення змін амінокислотного складу

сироватки крові у пацієнтів з НДСТ та визначення найбільш діагностично значимих показників у даної групи пацієнтів.

За даними І.П. Осипенко та співавторів [16], аналіз амінокислотного складу сироватки крові у пацієнтів з НДСТ показав зниження молярної концентрації гліцину сироватки крові. Зміни амінокислотного складу сироватки крові найбільшою мірою стосувалися саме тих амінокислот, які складають основу молекули колагену. Так, зниження рівня гліцину сироватки крові було виявлено у 86,6% пацієнтів, що можна пояснити значним відсотком даної амінокислоти у складі молекули колагену, а також чітким її розподілом в середній частині молекули. Взагалі, існування вторинної та третинної структур можливе лише за умови наявності гліцину з його чітким розподілом у молекулі [11]. Тому зниження його молярної концентрації в сироватці крові унеможлиблює утворення «нормального» колагену, зокрема клапанів серця. В такому випадку утворюється колаген, що швидко руйнується.

Слід звернути увагу, що на відміну від гліцину, концентрація проліну, який вважається маркером розпаду сполучної тканини, була знижена менше ніж у третини хворих з НДСТ.

Детальний якісний аналіз показав, що залежно від зростання кількості стигм НДСТ, окрім гліцину, спостерігається зниження рівня таких амінокислот, як серин, треонін та лізин. Синтез та перетворення серину, треоніну та гліцину є прямо або опосередковано взаємопов'язаними.

Лізин в молекулі колагену переважно представлений у кінцевих ділянках, забезпечуючи утворення поперечних зв'язків (третинна структура). Таким чином, зменшення його концентрації в сироватці крові зумовлює зниження механічних властивостей фібрил, тобто порушується синтез колагену на рівні третинної та четвертинної структури. Свого часу В.О. Синицька та співавтори довели вплив препаратів, до складу яких входить лізин, на покращення показників діяльності серцево-судинної системи у дітей з НДСТ [21].

Зниження молярної концентрації лізину сироватки крові зумовлює порушення структури АКГГ. «Скомпроментований» АКГГ за рахунок зниження рівня лізину, а також глутамінової кислоти впливає на дезадаптивне співвідношення гормонів кори наднирників, а саме – альдостерону та кортизолу. В такому випадку корекція амінокислотного складу сироватки крові поряд з нормалізацією рівня магнію та альдостерону є перспективним напрямом у лікуванні пацієнтів з НДСТ не лише в площині покращення структури колагену, а й у сприянні нормалізації амінокислотної послідовності АКГГ та досягненні балансу гормонів кори наднирників.

Сьогодні ми настільки озброєні знаннями про різноманітні маркери НДСТ, що здатні не тільки грамотно діагностувати у XXI столітті цей синдром у пацієнтів, але й створювати ретроспективні образи найвідоміших пацієнтів з НДСТ минулих епох...

Італійський скрипаль кінця XVIII – початку XIX ст. Ніколо Паганіні, як і раніше, вважається найвидатнішим віртуозом, «чарівником скрипки», перевершити якого в технічному плані не дано нікому й ніколи. Свого часу хроністи маестро писали, що віртуозна гра Паганіні разом з його ексцентричною зовнішністю – він був надзвичайно високою і надзвичайно худорлявою людиною з блідим обличчям, на рідкість довгими нервовими пальцями, копицею

сплутаного волосся на голові та палаючими темними очима – викликали чутки, начебто він продав душу дияволу. Якби медицина того часу пов'язувала його фенотиповий портрет – людини, виснаженої частими загостреннями хвороби кишечника, болям у шлунку, нападами нічного кашлю, зниженням толерантності до холоду (навіть при температурі +22° він часто сидів закутаний у шубу) – із ДСТ, хто зна, може й колеги-музиканти та публіка ставилися б до маестро більш прихильно.

Особи з НДСТ в усі епохи забезпечували талант своєї нації. Музиканти і художники, артисти балету і гімнасти... Їх образами насичені полотна митців пензлю та майстрів слова. Балерини на полотнах Едгара Дега, тендітна гімнастка Пабло Пікассо, портрет хірурга Сергія Юдіна пензля художника М.В. Нестерова, як і сам художник, зображений П.Д. Корніним, зворушливий «гутаперчевий хлопчик» – маленька тендітна особа із однойменної повісті Дмитра Григоровича – всі ці високоестетичні образи сьогодні є ще й образами служіння медицині у підготовці висококваліфікованого фахівця з різносторонніми інтересами.

Список використаної літератури

1. Акбашева О.Е. Активность трипсиноподобных протеиназ и деградация коллагена слизистой оболочки кишечника при заболеваниях желудочно-кишечного тракта / О.Е. Акбашева, В.А. Бурковская, А.Е. Деханд [и др.] // РЖГГК. – 2010. – Т. 20, №2. – С. 31–38.
2. Бортна Т.М. Прогнозування порушень ритму серця у підлітків із пролапсом мітрального клапана: автореф. дисс. на соискание науч. степени канд. мед. наук: спец. 14.01.10 «Педіатрія» / Т.М. Бортна. – Харків, 2008. – 28 с.
3. Громова О.А. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния / О.А. Громова, И.Ю. Торшин // РМЖ. – 2008. – Т. 16, №1. – С. 1–10.
4. Земцовский Э.В. Диагностика и лечение дисплазии соединительной ткани / Э.В. Земцовский // Мед. вестник. – 2006. – №11 (354). – С. 56–61.
5. Земцовский Э.В. Соединительнотканые дисплазии сердца / Земцовский Э.В. – СПб.: ТОО «Политекс-Норд-Вест», 2000. – 115 с.
6. Инзель Т.Н. Диагностическое значение специфических генотипических маркеров аномалий развития почек, ассоциированных с синдромом дисплазии соединительной ткани / Т.Н. Инзель, Л.М. Гаглоева, С.В. Ковальский // Урология. – 2000. – №3. – С. 8–9.
7. Кадурина Т.И. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова. – СПб.: «ЭЛБИ», 2009. – 714 с.
8. Кашіна В.Л. Клініко-біохімічна характеристика сполучнотканинної дисплазії в підлітків: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.10 – педіатрія / В.Л. Кашіна. – Харків, 2002. – 22 с.
9. Клинико-патогенетическое значение оксипролина в периферической крови больных остросептической, септикоематической формы бруцеллеза / Валиев А.Г., Ахмедова М.Д., Далимов Т.К. [и др.] // РЖГГК. – 2010. – Т. 18, №2. – С. 49.
10. Костючек Д.Ф. Ранняя диагностика остеопороза у женщин в пре- и постменопаузе / Д.Ф. Костючек, Т.А. Душенкова, С.В. Рищук // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006. – №1. – С. 3–7.
11. Лазарев В.А. Структурные особенности межклеточного вещества рыхлой соединительной ткани в постнатальном онтогенезе / В.А. Лазарев // Бюллетень Сибирского отд. РАМН. – 1997. – №2. – С. 100–102.
12. Меньшикова Л.И. Дисплазии соединительной ткани сердца в генезе кардиоваскулярной патологии у детей / Л.И. Меньшикова, О.В. Сурова, В.И. Макарова // Вестник аритмологии. – 2000. – №19. – С. 54–56.
13. Москалюк О.Н. Особенности метаболизма свободных аминокислот у детей с недифференцированным синдромом дисплазии соединительной ткани, имеющих пролапс митрального клапана / О.Н. Москалюк // Збірник статей. – 2010. – Вип. 14, т. 1. – С. 285–289.
14. Мутафьян О.А. Пороки и малые аномалии сердца у детей и подростков / О.А. Мутафьян. – СПб.: СПбМАПО, 2005. – 480 с.
15. Никитина А.С. Хирургия крипторхизма у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани: автореф. дис. ... канд. мед. н. / А.С. Никитина. – М., 2007. – 26 с.
16. Осипенко І.П. Особливості амінокислотного складу сироватки крові у пацієнтів із ідіопатичним пролапсом мітрального клапану / І.П. Осипенко // Вісник Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова. – 2012. – Т. 16, №2. – С. 358–361.

17. Осипенко І.П. Процеси гормональної дезадаптації у пацієнтів із ідіопатичним пролабуванням мітрального клапана / І.П. Осипенко, О.В. Солейко // Вісник морфології. – 2012. – Т. 18, №2. – С. 321–325.
18. Патент РФ №2005113589/15 «Способ прогнозирования острой метанеумонической неспецифической эмпиемы плевры у больных с острой деструктивной пневмонией». Баландина И.А., Амарантов Д.Г., Нараев А.С. 2005.05.04.
19. Рутенко Н.А. Легочные гипоплазии и бронхоэктазии у лиц молодого возраста: автореф. дис. ... докт. мед. н.: спец. 14.00.05 – внутренние болезни / Н.А. Рутенко. – Караганда, 2010. – 41 с.
20. Серов В.В. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология) / В.В. Серов, А.Б. Шехтер // М.: Медицина, 1981. – 312 с.
21. Синицька В.О. Метаболічна терапія в комплексному лікуванні синдрому дисплазії сполучної тканини у дітей / В.О. Синицька, Г.А. Павлишин, О.Б. Чубата // Мистецтво лікування. – 2008. – №8 (54). – С. 89–90.
22. Чуриліна А.В. Критерії прогнозування перебігу пролапу мітрального клапану у дітей / А.В. Чуриліна // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2004. – №2. – С. 15–19.
23. A cartilage matrix deficiency experimental induced by vitamin B6 deficiency / P.G. Masse, I. Ziv, D.E. Cole [et al.] // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1998. – Vol. 217, №1. – P. 97–103.
24. Aldosterone mediates angiotensin II-induced interstitial cardiac fibrosis via a Nox2-containing NADPH oxidase / S. Jonar, A.C. Cave, A. Narayanapanicker [et al.] // FASEB J. – 2006. – Vol. 20. – P. 1546–1548.
25. Bobkowski W. The importance of magnesium status in the pathophysiology of mitral valve prolapse / W. Bobkowski, A. Nowak, J. Durlach // Magnesium Research: Official Organ of the International Society for the Development of Research on Magnesium. – 2005. – Vol. 18 (1). – P. 35–52.
26. Cohn J.N. Cardiovascular effects of aldosterone and post-acute myocardial infarction pathophysiology / J.N. Cohn, W. Colucci // Am. J. Cardiol. – 2006. – Vol. 97 (10A). – P. 4–12.
27. Effect of short-term antenatal dexamethasone administration on type I collagen synthesis and degradation in preterm infants at birth / T. Saarela, J. Risteli, A. Kauppila [et al.] // Acta Paediatr. – 2001. – Vol. 90 (8). – P. 921–925.
28. Epstein M. Aldosterone as a mediator of progressive renal disease: pathogenetic and clinical implication / M. Epstein // Am. J. Kidney Dis. – 2001. – Vol. 37 (4). – P. 677–688.
29. Galland L.D. Magnesium deficiency in the pathogenesis of mitral valve prolapse / L.D. Galland, S.M. Baker, R.K. McLellan // Magnesium. – 1986. – Vol. 5 (3–4). – P. 165–174.
30. Increased plasma aldosterone-renin ratio is associated with impaired left ventricular longitudinal functional reserve in patients with uncomplicated hypertension / E.Y. Choi, J.W. Ha, S.J. Yoon [et al.] // Am. Soc. Echocardiogr. – 2008. – Vol. 21, №3. – P. 251–256.
31. Magnesium research: From the beginnings to today / J. Durlach, N. Pages, P. Bac [et al.] // Magnesium Research. – 2004. – Vol. 17. – P. 163–168.
32. Topically applied vitamin C enhances the mRNA level of collagens I and III, their processing enzymes and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1 in the human dermis / B.V. Nusgens, P. Humbert, A. Rougier [et al.] // J. Invest. Dermatol. – 2001. – Vol. 116, №6. – P. 853–859.
33. Van Venrooij W.J. Autoantibodies against small nuclear ribonucleoprotein components / W.J. Van Venrooij // J. Rheumatol. Suppl. – 1987. – Vol. 14. – P. 78–82.

Резюме

«Биохимический портрет» синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Е.В. Солейко, И.П. Осипенко, Л.П. Солейко

В статье представлены современные взгляды на фенотипические, висцеральные и биохимические маркеры недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Проанализированы изменения уровня магния, гормонов коры надпочечников в сыворотке крови, аминокислотного состава сыворотки крови, определены закономерности между вышеуказанными изменениями и клиническими проявлениями недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Ключевые слова: недифференцированная дисплазия соединительной ткани, биохимические маркеры

Summary

Biochemical Markers of Undifferentiated Dysplasia of Connective Tissue

O.V. Soloyko, I.P. Osipenko, L.P. Soloyko

In article presents modern position about phenotypical, visceral and biochemical markers of undifferentiated connective tissue dysplasia. There were analyzed changes in the levels of magnesium, adrenal cortex hormones, amino acid composition in blood serum, identified patterns between these changes and clinical displays of undifferentiated connective tissue dysplasia.

Key words: undifferentiated connective tissue dysplasia, biochemical markers

Г.К. СЕВЕРИН

/Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького/

Готовність лікарів первинної ланки до запровадження цільових програм виявлення раку молочної залози на ранніх стадіях розвитку

Мета дослідження: встановити рівень готовності лікарів первинної ланки надання медичної допомоги до запровадження цільових програм виявлення раку молочної залози (РМЗ) на ранніх стадіях розвитку.

Матеріали та методи дослідження. Соціологічний: за спеціально розробленою анкетой опитано 167 сімейних лікарів (СЛ) та 233 дільничних лікарів-терапевтів (ДЛТ).

Результати та їх обговорення. Встановлено, що необхідний рівень теоретичної підготовки мають 43,1% СЛ та 41,6% ДЛТ; 34,7% СЛ та 27,5% ДЛТ мають необхідний рівень практичної підготовки. Забезпечені методичними рекомендаціями з проведення скринінгу РМЗ 17,4% СЛ та 7,7% ДЛТ. Забезпечені інформаційними матеріалами для жінок з питань залучення їх до цільових профі-

лактичних оглядів 22,1% СЛ та 22,5% ДЛТ та навчання методичці самообстеження молочних залоз 18,6% СЛ та 10,3% ДЛТ. Готові пройти навчання – тренінг щодо запровадження цільових програм виявлення РМЗ на ранніх стадіях розвитку 91,0% СЛ та 35,6% ДЛТ.

Висновки. Встановлено недостатній рівень лікарів первинної ланки надання медичної допомоги, особливо ДЛТ, теоретичної та практичної підготовки до запровадження цільових програм виявлення РМЗ на ранніх стадіях розвитку та їхнього методичного забезпечення з даного питання при високому рівні готовності СЛ до навчання. Це потребує запровадження системи їх підготовки шляхом проведення короткотривалих тренінгів із забезпеченням інформаційними та методичними матеріалами.