

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ КРЫМ
РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ
ЦЕНТР ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ**

**РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ:
ПРОБЛЕМЫ, ПУТИ,
РЕШЕНИЯ И ДОСТИЖЕНИЯ.**

Сборник научных трудов и материалов
международного медицинского форума

г, Судак, 6-8 мая 2014 г.

Симферополь
«Оджакъ»
2014

УДК 618+612.64+618.33] (063)(477)(47+57)

ББК 57.1я43

Репродуктивное здоровье: проблемы, пути, решения и достижения: сб. науч. тр. и материалов Международного мед. форума, Судак, 6-8 мая 2014 г., – Симферополь / отв. ред. Е.Н. Прочан. – Симферополь: «Оджакъ», 2014. – 216 с.

В сборник включены научные статьи и материалы докладов, посвящённые актуальным проблемам акушерства, гинекологии, современным перинатальным технологиям.

Адресуется для способствования научному и практическому решению современных проблем охраны здоровья женщины, плода и новорожденного, повышения уровня квалификации акушеров-гинекологов.

Ответственность за аутентичность и точность цитат, имён, названий и других сведений, а также за соблюдение законов об интеллектуальной собственности несут авторы публикуемых материалов.

ИЗОАНТИГЕНОИММУННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ ПРИ РЕЗУС-ИЗОИММУНИЗАЦИИ И ОТЯГОЩЕННОМ АНАМНЕЗЕ

Л. Р. Абдрахманова, Л. Е. Терегулова, Д. М. Мусина

Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (гл. врач – Р. Ф. Гайфуллин), Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань.

Изоиммунная антигеноконфликтная тромбоцитопения может наблюдаться у новорожденных в связи с несовместимостью по тромбоцитарным антигенам между матерью и ребенком и является потенциально смертельным состоянием, которое может привести к внутричерепным кровоизлияниям у плода и новорожденного. Около 1/3 всех внутричерепных кровоизлияний плода и новорожденного вызвано аллоиммунными тромбоцитопениями, обусловленными конфликтом по человеческим тромбоцитарным антигенам – НРА. Проникающие через плаценту материнские изоиммунные антитела связывают и разрушают тромбоциты плода. Антитела могут также нарушать агрегацию тромбоцитов. Патогенез неонатальной аллоиммунной тромбоцитопении аналогичен и близок патогенезу гемолитической болезни новорожденных (ГБН) и обусловлен иммунологическим конфликтом мать-плод по аллоантигенам.

Иммунная тромбоцитопения иногда сочетается с Rh и АВО несовместимостью [2]. В отличие от ГБН, обусловленной несовместимостью по антигену D, аллоиммунная тромбоцитопения может наблюдаться уже у 1 ребенка, при этом последующие дети страдают более тяжелыми формами тромбоцитопении. Внутричерепные кровоизлияния наиболее часто наблюдаются сразу после родов, но в 10% случаев могут происходить внутриутробно.

В настоящее время в России не проводится скрининг тромбоцитарных аллоантител во время беременности [1].

В качестве сравнения выявленной изоиммунной тромбоцитопении у плода при Rh-конфликтной беременности и вероятной изоиммунной тромбоцитопении у беременной с отягощенным семейным анамнезом мы приводим истории наблюдения 2 беременных и их новорожденных.

Беременная П., 33 года, наблюдалась в медико-генетической консультации ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ» при двух беременностях (Б). Группа крови – АВ(IV) Rh(-), муж – АВ(IV) Rh(+). В детстве перенесла гемотерапию Rh(+) кровью матери по поводу фурункулеза. Акушерский анамнез: Б-1 – неразвивающаяся на ранних сроках, Б-2 – протекала на фоне Rh-иммунизации (титр Rh-антител 1:16). На сроке 34 недели родоразрешена операцией кесарева сечения – родился мальчик весом 2400 г, группа крови АВ(IV) Rh(+), с врожденной желтушно-анемической формой ГБН тяжелой степени, проведено лечение: 3 заменных переливания крови. При 3 беременности титр Rh-антител 1:128-1:256. С 21 недели ввиду начавшейся отечной формы гемолитической болезни плода (ГБП), выявленной при ультразвуковом исследовании (УЗИ), проведен кордоцентез и 4 внутриутробных переливания (ВПК) отмытых эритроцитов (Er) 0(I) Rh(-). Наряду со снижением Hb, Er, Vi, по анализам плода отмечалось снижение тромбоцитов (Tr). При 1 ВПК (21 неделя) Hb составил 36 г/л, Er – $0,83 \times 10^{12}/л$, Tr – $156 \times 10^9/л$, Vi общий – 78 мкмоль/л. При 2 ВПК (25-26 недель) Hb – 83 г/л, Er – $2,88 \times 10^{12}/л$, Tr – $80 \times 10^9/л$, Vi общий – 41 мкмоль/л. При 3 и 4 ВПК в сроке 30-32 недели Hb – 75 г/л, Er – $2,88 \times 10^{12}/л$, Tr – $69 \times 10^9/л$, Vi общий – 51,8 мкмоль/л. В сроке 35-36 недель проведено плановое родоразрешение операцией кесарева сечения, родился мальчик весом 2720 г. Результаты клинико-лабораторного исследования ребенка: Hb – 123 г/л, Er – $4,79 \times 10^{12}/л$, Tr – $63 \times 10^9/л$, Vi общий – 67,9 мкмоль/л. Лечение в раннем неонатальном периоде – инфузия иммуноглобулина человеческого по 25 мл №2, преднизолон, переливание эритроцитарной массы 0(I) Rh(-). На 8 день жизни Hb составил 136 г/л, Er – $5,41 \times 10^{12}/л$, Tr – $115 \times 10^9/л$, Vi общий – 32 мкмоль/л. На 8 день ребенок переведен на 2 этап выхаживания в отделение патологии новорожденных ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ». При нейросонографии мозга отмечаются признаки субэпиндимных кровоизлияний с 2 сторон d – 3-7 мм и значительно выраженные перивентрикулярные уплотнения. Клинический диагноз: церебральная ишемия 2 степени с перивентрикулярными кровоизлияниями 1 степени с обеих сторон, гипертензионный синдром, синдром мышечной гипотонии. ГБН по Rh несовместимости, врожденная форма (состояние после 4 ВПК).

2 история наблюдения: беременная Ш., 34 года, также наблюдалась в медико-генетической консультации ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ» при двух беременностях. Группа крови у беременной и у

мужа – А(II) Rh(+). Гемотрансфузии отрицает. Акушерский и семейный анамнез – у 1 ребенка – детский церебральный паралич, эпилепсия, наблюдается невропатологом. При 2 беременности на сроке 33 недели по УЗИ плода III уровня скрининга обнаружена гигантская киста 86x53 мм, представляющая расширенную деформированную полость бокового желудочка, соединяющаяся непосредственно с 3 желудочком, мозолистое тело не определяется, имеется выраженная атрофия головного мозга справа, на границе коры и кисты определяются гиперэхогенные плотные сгустки – по-видимому, произошел разрыв стенок желудочков с кровоизлиянием. По решению перинатального консилиума с участием детского нейрохирурга беременность прервана. При 3 беременности с учетом акушерского и семейного анамнеза не исключается аллоиммунная тромбоцитопения у плода. Ввиду отсутствия возможности проведения скрининговых методов исследований у плода перинатальным консилиумом принято решение проведение превентивного лечения – введение человеческого иммуноглобулина еженедельно по схеме. Проводится ежемесячный контроль – УЗИ плода и плаценты до 32-33 недель III уровня скрининга – патологии центральной нервной системы (ЦНС) плода не выявлено, мозговой кровоток в норме. На сроке 35 недель произошли преждевременные роды по месту жительства, родился недоношенный мальчик весом 1950 г. Ребенок на 5 день переведен и обследован в отделение патологии новорожденных ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ» с диагнозом: церебральная ишемия 2 ст., гипертензионный синдром, синдром мышечной гипотонии, неонатальная желтуха средней тяжести, недоношенность, задержка внутриутробного развития 1 ст. Проведена нейросонография головного мозга: отмечается умеренно повышенная гидрофильность тканей, перивентрикулярные зоны повышенной эхогенности с обеих сторон, пульсация сосудов усилена умеренно, отмечается морфологическая незрелость ЦНС. Общий анализ крови на 9 день жизни: Hb – 194 г/л, Eг – $5,26 \times 10^{12}$ /л, Tr – 308×10^9 /л, Vi общий – 90,1 мкмоль/л.

Таким образом, приведенные истории беременных и новорожденных свидетельствуют о наличии изоиммунной тромбоцитопении у плодов. Мы можем ее диагностировать по прямым гематологическим анализам у плода при кордоцентезе при тяжелых формах ГБП при резус-изоиммунизации и предположить о ней по косвенным признакам у беременных с отягощенным семейным и акушерским анамнезом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Минеева Н. В. Выявление антитромбоцитарных антител у беременных и новорожденных / Н. В. Минеева, О. А. Заварзина, Г. Ф. Сумская // Гематология. – 2012. – Т. 13 – С. 771–779.
2. Садыков Б. Г. Вопросы перинатологии / Б. Г. Садыков, П. С. Гуревич. – Казань: Издательство Казанского университета, 1993. – 272 с.

ОСОБЛИВОСТІ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ У ЖІНОК З ПОСТГІСТЕРЕКТОМІЧНИМ ПРОЛАПСОМ

**Р. М. Банахевич, К. Б. Акімова, А. В. Єчин, О. А. Вдовіченко,
К. О. Парієнко**

Кафедра акушерства та гінекології (зав. – професор В. О. Потапов), Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпропетровськ.

Постгістеректомічний пролапс (ПГЕП) може розвиватися в кожному випадку після гістеректомії, виконаної вагінальним чи абдомінальним доступом. Вагінальна гістеректомія в багатьох клініках розглядається як втручання, що підходить для всіх ступенів тяжкості та типів випадіння. Основною проблемою, яка постає у післяопераційному періоді, є рецидив захворювання, що розвивається через 1-5 років після операції і залежить не тільки від техніки зробленої операції, але і від наявності та ступеня дисплазії сполучної тканини у оперованих хворих [1, 2]. За даними різних авторів, гістеректомія, незалежно від хірургічного підходу, збільшує ризик подальшого пролапсу геніталій: так, абдомінальна гістеректомія підвищує ризик у два рази, вагінальна гістеректомія збільшує його в 3,8 рази, лапароскопічна – в 5,5 разів, вагінальна гістеректомія з лапароскопічною асистенцією збільшує ризик подальшого пролапсу геніталій в 7,5 разів [3]. Однак при повному випаданні матки існує високий ризик розвитку ентероцеле та випадання кукси склепіння піхви після гістеректомії [3]. Повний виворіт склепіння піхви після піхвових екстирпацій матки становить 0,2-1,0% [4], тоді як за даними С. Luyet, М. Yaron, J. Dubuisson, J. В. Dubuisson, рецидив спостерігається в 43,0% випадків у пацієнок з пролапсом [5]. За інформацією R. E. Symmonds, Т. J. Williams, R. A. Lee, число рецидивів пролапсу геніталій (РПГ) складає 10,0-47,0% після першого оперативного втручання, 53,0-68,0% – після лікування рецидивів

[6]. Такий широкий діапазон результатів відображає: пріоритетні напрямки роботи гінекологічного відділення, відмінності в хірургічній техніці та матеріалах, віку пацієнток, їх стану, ваги та інших характеристик.

Розуміння анатомії зв'язкового апарату матки та його патології після гістеректомії має важливе значення для правильного вибору ефективного лікування цього стану. Багатьма авторами були описані різні варіанти лікування постгістеректомічного пролапсу. Кожен із запропонованих методів має певну ефективність, процент рецидивів та ускладнень. Проте, як і раніше, досить високим залишається відсоток рецидиву, незважаючи на численні методи хірургічного лікування та профілактики пролапсу геніталій, відсутні уточнені результати довгострокових спостережень та єдина методика їх оцінки. Суперечливі думки про можливості та ефективність піхвових операцій при хірургічній корекції даної патології, спрямованих на відновлення анатомічного положення і функції піхви. Відсутній чіткий алгоритм вибору тієї чи іншої модифікації реконструкції постгістеректомічного пролапсу, заснованому на характері генітальної патології з урахуванням віку та соматичного статусу пацієнток. Ці обставини вимагають розробки нових індивідуальних підходів при виборі первинного хірургічного лікування пролапсу, що дозволить звести до мінімуму ризик рецидиву у віддаленому післяопераційному періоді.

Мета роботи – провести аналіз ефективності апікальної суспензії за допомогою синтетичних імплантів та порівняти результати сакроспінальної кольпосуспензії та трансвагінального неолігаментофасціогенезу системою Prolift™ total.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

На клінічній базі кафедри акушерства та гінекології Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України» в міському центрі пластичної хірургії в гінекології комунального закладу «Дніпропетровська міська клінічна лікарня №9 Дніпропетровської обласної ради», для визначення частоти розвитку ПГЕП було проведено обстеження 1631 жінки з пролапсом тазових органів стадії I-III за класифікацією POP-Q (ICS, 1996) [7], які оперовані в гінекологічних відділеннях з 2005 по 2009 рр. Пацієнтки з ПГЕП були розділені на три групи в залежності від проведеного лікування. Група 1 – 24 (39,4%) пацієнтки з РГП, яким проведено сакроспінальну кольпопексію і встановлено синтетичний імплант із застосуванням запропонованої методики [8]. Група 2 – 23 (37,7%) пацієнтки, яким встановлено системи

Prolift™ total і Prolift™ + M total. Група 3 – 14 (22,9%) пацієток, яким виконано закриття дефекту склепіння піхви синтетичним імплантом із матеріалу «Proseed».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Проаналізовано 61 випадок лікування ПГЕП. У 47 (77,1%) пацієток спостерігалось випадання кукси апікального сегменту піхви з повною чи частковою інверсією стінок піхви та формуванням ентероцеле, у 14 (22,9%) пацієток спостерігалось формування грижі апікального сегменту піхви з воротами в куполі її кукси при збереженому або частково збереженому фіксуєчому апараті матки, з розміщенням кукси піхви на рівні інтерспінальної лінії або близькому до цього положення.

Тривалість захворювання в групі становила від 1 року до 5 років. ПГЕП формувалась до 65 років у пацієток із збереженим вагінальним калібром, так як оперативне втручання із видалення матки їм виконали в більш молодому віці. Середній вік пацієток із ПГЕП становив $56,7 \pm 2,3$ років.

Визначено, що через 12 місяців після оперативного втручання у 47,6% пацієнтів визначали ознаки ПГЕП, які вимагали оперативної корекції у 19,7% пацієнтів – через 2 роки після операції (рис. 1).

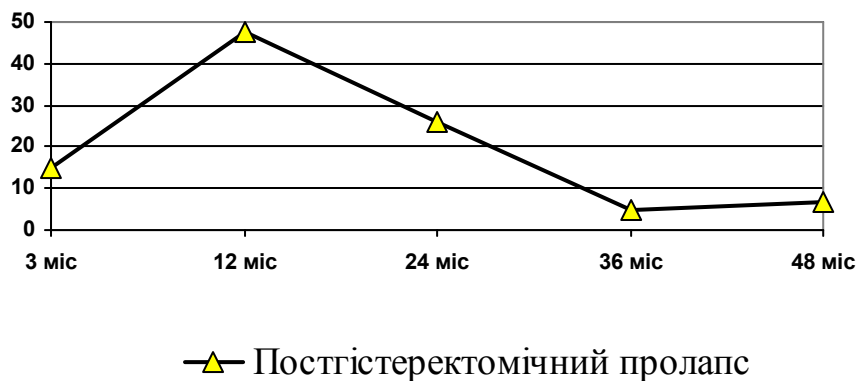


Рис. 1. Динаміка розвитку ознак ПГЕП.

Аналіз динаміки формування ПГЕП вказує на недостатню ефективність відновлення апікальної фіксації з формуванням, як правило, ятрогенно створених дефектів в зоні втручання.

Характерною рисою сучасної реконструктивно-пластичної хірургії в гінекології є широке впровадження синтетичних імплантатів для заміщення дезінтегрованого фасціально-лігаментарного апарату статевих

органів (ФЛАСО), як патогенетично обґрунтований метод оперативного лікування рецидиву генітального пролапсу.

Операції, які направлені на відновлення фіксації апікальної частини кукси піхви, умовно можливо розділити на три групи:

1. Сакроспінальна вагінопексія з трансвагінальним неофасціогенезом переднього сегмента піхви синтетичним матеріалом. Рекомендується застосовувати пацієнткам з невеликими, субкомпенсованими формами втрати інтегральності лігаментарних структур апікального сегмента піхви при ПГЕП або без ознак втрати інтегральності існуючого зв'язкового апарату з його фіксацією до сакроспінальної зв'язки.

2. Операції із використанням системи Prolift™ total. Рекомендується усім пацієнткам із декомпенсованими формами апікальної фіксації.

3. Операції при ізольованому пролапсі кукси піхви без втрати апікальної підтримки.

Принцип заміни власного ФЛАСО синтетичним ендопротезом став тим потенціальним ресурсом, який відповідає принципу малоінвазивності та збереження органів і тканин хірургії РГП. Подальше спостереження за цими хворими довело ефективність запропонованої системи та методики її використання. Вибір методу хірургічного лікування пролапсу залежить від ступеня пролапсу геніталій, супутньої патології геніталій, віку пацієнтки, соціальної та життєвої активності хворих, наявності ознак дисплазії сполучної тканини, анальної та сечової інконтиненції.

Хірургічне лікування було ефективним в 76,1% випадків сакроспінальної фіксації. Однак при декомпенсованих формах ПГЕП таке оперативне лікування було недостатнім. Звідси кращий результат хірургічної корекції декомпенсованих форм ПГЕП (95,7%) був отриманий у пацієнток з використанням Prolift™ total. Найкращі результати спостерігалися в групі з ізольованим пролапсом в апікальному сегменті піхви, де ефективними були практично всі операції.

Особливостями оперативного втручання у жінок групи 2 була більша тривалість операції, так як застосування системи Prolift™ total проводилося при декомпенсованих формах постгістеректомічного пролапсу ($26,7 \pm 1,1$ хвилин проти $85,3 \pm 1,0$ хвилин, $t=2,29$, $p<0,05$). Збільшення тривалості оперативного втручання обумовлено технічними особливостями підготовки місця для встановлення імпланту та фіксації сітки під час процедури.

В 2 групі крововтрата була достовірно більшою – $202,1 \pm 6,6$ мл проти $78,8 \pm 7,5$ мл в 1 групі ($p < 0,05$). Збільшення крововтрати відбувалося за рахунок збільшення об'єму оперативного втручання, великої площі дисекції клітковинних просторів малого тазу, проведення перфораторів через тканини з великою кількістю судин малого калібру. Час оперативного втручання також впливав на величину крововтрати.

Термін перебування в стаціонарі серед жінок досліджуваних груп статистично відрізнявся і становив в 1 групі $3,2 \pm 0,2$ дні проти $4,1 \pm 0,4$ дні в 2 групі ($p < 0,05$), в 3 групі – $3,3 \pm 0,2$ дні. Після перших оперативних втручань термін перебування в стаціонарі після операції складав 4-5 діб. Цей факт обумовлений великою частотою (83,3%) інвазії в черевну порожнину при дисекції слизової піхви в зоні рубця після гістеректомії.

Операції з використанням системи Prolift™ супроводжувалися великою інтраопераційною крововтратою, незважаючи на те, що використовували стандартну процедуру гідропрепарування тканин з додаванням вазоконстриктора. Поранення суміжних органів в ході виконання операції було відзначено в 1 (4,2%) випадку при установці системи Prolift™ total і в 1 (4,4%) випадку при виконанні сакроспінальної фіксації з укріпленням переднього сегменту піхви синтетичним імплантом. Причиною ускладнення була рубцева деформація тканин, а в склад рубця входила стінка сечового міхура після попередніх пластичних операцій на стінках піхви.

Травма сечового міхура у пацієток в двох випадках відбулася на етапі дисекції слизової піхви і стінки сечового міхура. Ушивання перфораційного отвору в стінці сечового міхура було виконано безпосередньо під час операції матеріалом полігліколід 2-0-Рapid в два ряди під контролем цистоскопії. В післяопераційному періоді проводилася антибактеріальна терапія, виконувалася катетеризація сечового міхура катетером Фолея.

Гематоми клітковинних просторів малого тазу визначалися при ультразвуковому дослідженні. Їх вміст не перевищував 5 мл і тому не вимагав дренажу гематоми. Больовий синдром та гіпертермічна реакція також не турбувала пацієток у післяопераційному періоді.

У пацієток групи 2 спостерігалось формування значних підшкірних гематом у 18 (78,3%) випадках, у пацієток групи 1 – в 1 (4,2%) випадку ($p < 0,05$). Ведення таких гематом також було консервативним. При виконанні реконструктивно-пластичних операцій у пацієток з ПГЕП такі

ускладнення як травма сечоводу чи сечового міхура перфоратором не спостерігалися.

В післяопераційному періоді інфекції сечовивідних шляхів, інфекції в зоні операційної травми у пацієнок досліджуваних груп також не відмічалось. Такий результат досягнуто завдяки передопераційній підготовці із застосуванням тимчасової іммобілізації апікального сегменту піхви.

Корекцію стресового нетримання сечі за допомогою слінгової операції TVT-Obturator проведено у 4 (6,6%) пацієнок. Із них у 3 (12,5%) пацієнок групи 1 та у 1 (4,4%) пацієнтки групи 2 ($p < 0,05$).

Формування ерозій слизової піхви в зоні імплантації синтетичного матеріалу спостерігалось лише у 3 (13,1%) пацієнок групи 2. В усіх випадках спостерігалось формування ерозії в області склепіння піхви. Саме ця ділянка містить рубцеву тканину після попередніх оперативних втручань і повторне формування рани в зоні рубця збільшує ризик формування ерозії. Аналіз оперативних втручань показав, що встановлення центральної частини системи Prolift™ total у пацієнок з ПГЕП слід проводити через тунель, створений в зоні рубцевої тканини кукси піхви.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що в 66,3% випадків постгістеректомічний пролапс формувався продовж 24 місяців після гістеректомії.
2. Формування ерозій в зоні встановлення системи Prolift™ total спостерігалось в 13,1% випадків в зоні кукси піхви.
3. Застосування запропонованої технології розміщення системи Prolift™ total в апікальному сегменті піхви запобігає розвитку ерозії в зоні імплантації.
4. Запропонована технологія лікування постгістеректомічного пролапсу знижує інтраопераційну крововтрату в 2,6 рази, тривалість операції – в 3,2 рази, термін перебування в стаціонарі – в 1,3 рази, не збільшує ризик травми суміжних органів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Применение малоинвазивных технологий в лечении осложненных форм пролапса гениталий / А. А. Попов, Т. Н. Мананникова, Г. Г. Шагинян [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 3. – С. 32–34.
2. Эффективность применения системы «Prolift Total» при хирургическом лечении декомпенсированных форм пролапса тазовых органов у женщин / В. Ф. Беженарь, Э. К. Айламазян, М. В. Рулев [и др.] //

- Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. 60, №1. – С. 21–29.
3. Mawajdeh S. M. Prevalence and risk factors of genital prolapse. A multicenter study / S. M. Mawajdeh, R. J. Al-Qutob, A. M. Farag // Saudi Med. J. – 2003. – Vol. 24, № 2. – P. 161–165.
4. Risk factors for prolapse recurrence after vaginal repair / J. L. Whiteside, A. M. Weber, L. A. Meyn [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2004. – Vol. 191. – P. 1533–1538.
5. Актуальні питання розвитку та результати лікування рецидиву генітального пролапсу / В. О. Потапов, Р. М. Банахевич, К. Б. Акімова [та ін.] // Здоровье женщины. – 2009. – № 4 (45). – С. 192–193.
6. Репродуктивное здоровье и качество жизни женщин после хирургического лечения пролапса гениталий / О. Н. Шалаев, Г. Ф. Тотчиев, Л. Р. Токтар [и др.] // Вестник Рос. университета дружбы народов. – Серия Медицина (акуш. и гинек.). – 2003. – № 1. – С. 148–152.
7. Diez-Itza I. Risk factors for the recurrence of pelvic organ prolapse after vaginal surgery: a review at 5 years after surgery / I. Diez-Itza, I. Aizpitarte, A. Becerro // Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct. – 2007. – Vol. 18, № 11. – P. 1317–1324.
8. Пат. 81494 Україна, МПК А61F 2/02, А61В 17/42. Спосіб хірургічного лікування цистоцеле / Р. М. Банахевич, В. О. Потапов, К. Б. Акімова, А. В. Єчин, Д. Л. Золотарьов; власник Р. М. Банахевич. – № u201303675 ; заявл. 26.03.2013 ; опубл. 25.06.2013, Бюл. № 12.

НОВЫЙ МЕТОД СЕЛЕКЦИИ СПЕРМАТОЗОИДОВ МЕТОДОМ ВЯЗКОЙ СРЕДЫ

А. А. Бирюков, С. А. Яковенко

ООО «ЭКО центр», клиника «АльтраВита» (ген. директор – доцент кафедры биофизики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова» – С. А. Яковенко), г. Москва.

В соответствии с международной статистикой, в 40% случаев мужское бесплодие является одной из основных причин того, что пара не может зачать ребенка [1]. Основными заболеваниями, приводящими к бесплодию у мужчин, являются: варикоцеле (25%), нарушения

семявыводящих протоков (15%), крипторхизм (14%), идеопатические (12%), генетические нарушения (8%), инфекции (3%), эякуляторная дисфункция (3%) и другие [2]. Первый и основной метод выявления мужского бесплодия – это анализ его спермограммы, когда изучается концентрация и подвижность сперматозоидов. Данная информация позволяет лечащему врачу оценить возможности мужского партнера стать отцом естественным путем: чем больше сперматозоидов эякулируется во влагалище и чем более они подвижны, тем больше сперматозоидов смогут преодолеть цервикальную слизь и обнаружить яйцеклетку [3]. Другие параметры спермограммы, например, морфология сперматозоидов, могут помочь оценить их проникающую способность или качество эмбрионов, но не могут являться абсолютным показателем бесплодия [4, 5]. Основным методом лечения мужского бесплодия являются вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), которые объединяют внутриматочную инсеминацию (ВИ), экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и интрацитоплазматическую инъекцию сперматозоида (ИКСИ). Выбор метода при мужском факторе, в основном, основан на параметрах спермограммы, однако в настоящее время не выработано строгих критериев к качеству эякулята для применения ВИ, ЭКО или ИКСИ. Каждая клиника применяет свои подходы для определения метода оплодотворения. Качество сперматозоидов является важным фактором, который определяет эффективность применения ЭКО [6]. В то же время, показатели спермограммы, хотя и позволяют оценить вероятность наступления беременности *in vivo*, не являются определяющими при ЭКО/ИКСИ, когда все естественные барьеры для селекции сперматозоидов устранены и не позволяют предсказать процент оплодотворения ооцитов или количество эмбрионов, пригодных для переноса [7, 8].

Несмотря на то, что существует ряд методов обработки спермы и селекции сперматозоидов (метод всплытия, центрифугирование в градиенте плотности, микропотоки и др.), наше представление о селекции сперматозоидов в женском репродуктивном тракте весьма ограничено. Основана ли эта селекция только лишь на подвижности или также на других каких-либо особых характеристиках сперматозоидов, до сих пор не понятно. Коэн и Макнотон исследовали процесс селекции сперматозоидов в женском репродуктивном тракте кролика [9]. В этом эксперименте использовались сперматозоиды трех кроликов с различными фенотипическими признаками. Сперматозоиды одного типа кролика,

извлеченные из матки самки, были перемешаны с отмытыми сперматозоидами и свежей спермой двух других кроликов. Проводилась инсеминация самки кролика полученной смесью, и было обнаружено, что сперматозоиды, которые были получены из матки первой самки, обладают большей оплодотворяющей способностью, чем отмытые или сперматозоиды из нативного эякулята. Таким образом, было подтверждено, что одна из функций женского репродуктивного тракта – селекция сперматозоидов для оплодотворения яйцеклетки. Однако, несмотря на обнадеживающие результаты, полученные на животных, по этическим и техническим причинам аналогичных экспериментов с использованием человека не проводилось.

В настоящее время основными методами селекции сперматозоидов для ЭКО/ИКСИ являются центрифугирование эякулята в градиенте плотности и метод всплытия [10]. Первый метод основан на том, что при центрифугировании сперматозоиды с наибольшей плотностью оказываются в осадке. Эта технология позволяет выделять фракцию подвижных сперматозоидов, очищенную от семенной плазмы, лейкоцитов и клеточного дебриса. В то же время, центрифугирование может оказывать негативное воздействие на оплодотворяющую способность сперматозоидов [11, 12]. Кроме того, не доказана связь плотности сперматозоидов с их оплодотворяющей способностью. Также для реализации данного способа требуется дорогостоящее оборудование и реактивы.

Второй метод селекции – метод всплытия, основан на отборе сперматозоидов, которые переместились в культуральную среду, наслоенную на эякулят в пробирке. Данный метод также позволяет отбирать фракцию подвижных сперматозоидов. Тем не менее, к недостаткам этого способа можно отнести его малую эффективность при обработке спермы с низкими значениями концентрации и подвижности сперматозоидов. Также было показано, что при селекции сперматозоидов методом всплытия возможно повреждение ДНК сперматозоидов реактивными формами кислорода [13]. Источниками реактивных форм кислорода являются лейкоциты, мертвые сперматозоиды, а также клеточный дебрис.

В нашей работе мы предлагаем новый метод селекции сперматозоидов, который основан на гипотезе, что сперматозоиды, которые могут преодолеть вязкую среду, обладают большей

оплодотворяющей способностью, чем сперматозоиды, полученные традиционными методами отбора.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Образцы спермы, которые были использованы в экспериментах, были получены от доноров, сперма которых удовлетворяла критериям нормозооспермии по ВОЗ (2010). Доноры заполняли лист согласия на использование образцов в экспериментальных целях, а также анкету, в которой необходимо было указать имя, время сдачи и дату последней эякуляции. Эякулят собирался при помощи мастурбации в стерильный пластиковый контейнер, на котором указывался номер донора, дата и время сдачи. После разжижения образца оценивалась концентрация и подвижность сперматозоидов при помощи компьютерного анализатора Hamilton Thorne Computer Assisted Sperm Analysis. Подвижность включала в себя следующие параметры: общий процент подвижных сперматозоидов, прямолинейная и круговая скорость, амплитуда колебаний головки сперматозоида.

В качестве основной среды, которая использовалась при разработке и тестировании нового метода, использовалась синтетическая трубная жидкость (СТЖ), которая изготавливалась с использованием следующих компонентов: 97,8 mM NaCl, 4,69 mM KCl, 2,04 mM CaCl₂, 0,2 mM MgSO₄·7H₂O, 2,78 mM D-Glucose, 0,33 mM Na pyruvate, 21,4 mM Na lactate, 25 mM NaHCO₃, 30 mg/ml BSA.

После проведения спермограммы эякулят разделялся на две части для обработки методом вязкой среды (МВС) и методом всплытия, который использовался в качестве контроля. Метод всплытия осуществлялся согласно 5-й редакции руководства ВОЗ для лабораторного исследования и обработки человеческой спермы. Метод вязкой среды реализовывался следующим образом. Линия вязкой жидкости, изготовленной на основе метилцеллюлозы, наносилась на дно 35 мм чашки Петри. 100 мкл спермы и 100 мкл СТЖ располагались сверху и снизу этой линии соответственно (рис. 1). Длина вязкой линии соответствовала средней длине шейки матки (35 мм), а вязкость – вязкости цервикальной слизи в середине менструального цикла.

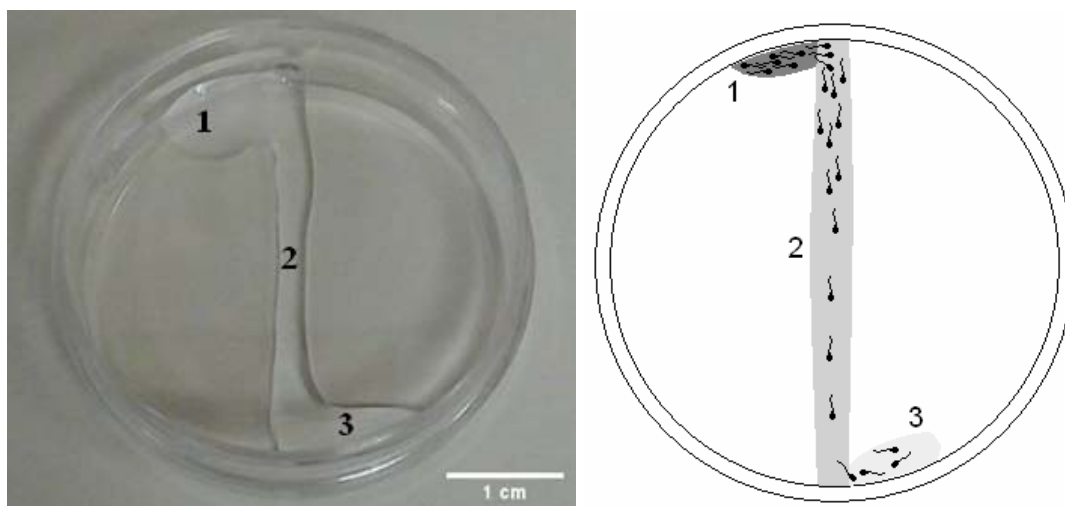


Рис. 1. Реализация и принцип метода вязкой среды. 1 – капля эякулята, 2 – линия вязкой среды, 3 – капля синтетической трубной жидкости.

Капли аккуратно соединялись с линией вязкой среды. Большая разница в вязкости трех жидкостей препятствовала их быстрому перемешиванию. Чашка помещалась в CO_2 инкубатор на 60 минут, после чего капля с СТЖ аспирировалась и помещалась в стерильную пробирку. Сперматозоиды, находящиеся в капле с СТЖ, были исследованы, и их характеристики были сравнены с характеристиками сперматозоидов, полученных методом всплытия. Был проведен ряд экспериментов по оценке концентрации и подвижности сперматозоидов, отобранных МВС. Исследовались 20 образцов эякулята, полученных от 20 различных доноров спермы.

Для исследования повторяемости МВС порция эякулята, предназначенная для обработки данным методом, разделялась на 5 одинаковых аликвот, каждая из которых подвергалась обработке МВС. Для определения статистической разницы использовался метод ANOVA, если данные были распределены нормально или могли быть приведены к нормальному виду. Разница считалась достоверной при $p < 0,05$. Если данные были распределены ненормально, использовался U тест Манна-Уитни. Для оценки корреляции между характеристиками сперматозоидов и их проникающей способностью использовались критерии Пирсона или Спирмана, в зависимости от того, распределены ли данные нормально или ненормально.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Было проведено сравнение концентраций сперматозоидов, отобранных МВС, с концентрацией сперматозоидов, отобранных методом

всплытия и концентрацией сперматозоидов в образце. Концентрация сперматозоидов в нативных образцах спермы варьировалась от 35,1 М/мл до 224,0 М/мл со средним значением 115,0 М/мл. Было обнаружено, что, в среднем, 9% сперматозоидов могут преодолеть вязкий барьер и достигнуть капли с СТЖ. При обработке методом всплытия в среднем 32% сперматозоидов могли мигрировать из спермы в наложенную среду (рис. 2).



Рис. 2. Зависимость концентраций сперматозоидов в образцах (n=20) спермы и сперматозоидов, отобранных методами всплытия и вязкой среды. Каждая вертикальная линия означает \pm стандартное отклонение от измерения относительного среднего значения. Разница в концентрациях сперматозоидов, отобранных двумя методами, признана статистически значимой ($p < 0,05$).

Доля подвижных сперматозоидов в образцах спермы варьировалась от 38% до 88% со средним значением 69% по 20 образцам. После обработки эякулята процент подвижных сперматозоидов значительно ($p < 0,05$) увеличивался. Во всех экспериментальных случаях процент сперматозоидов после обработки вне зависимости от метода был выше

75%. В среднем, процент подвижных сперматозоидов во фракции, полученной методом всплытия, составлял 90%, во фракции, полученной после МВС – 88% (рис. 3). Статистически достоверной разницы между двумя методами по данному параметру не выявлено ($p=0,15$).

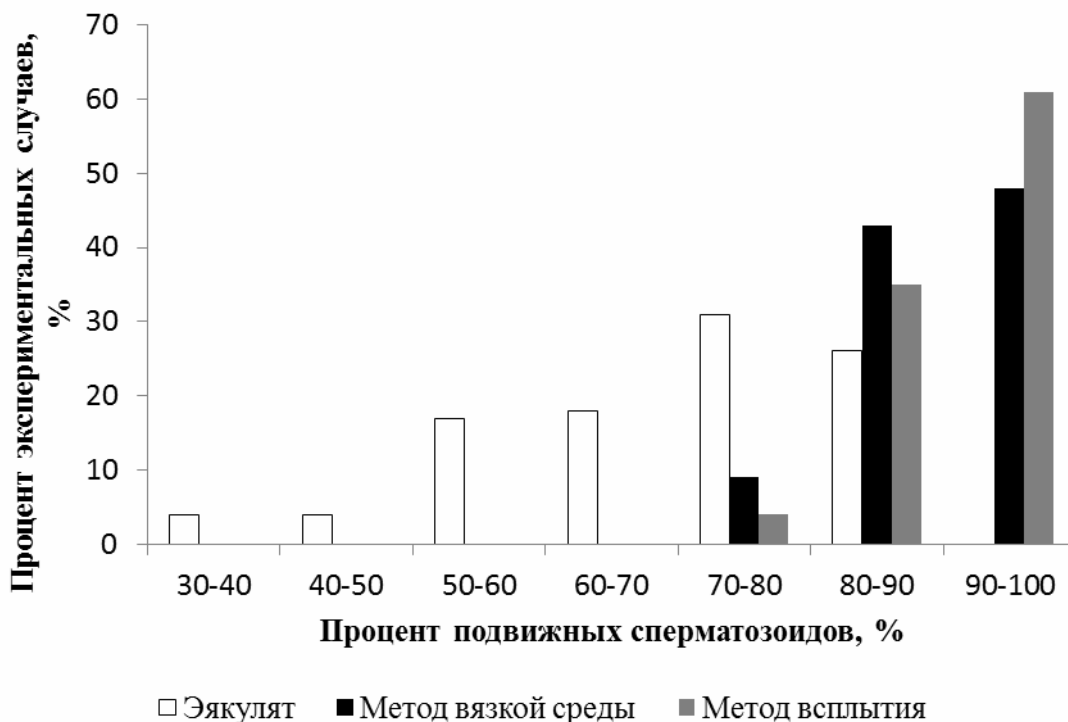


Рис. 3. Распределение процентов подвижных сперматозоидов в образцах эякулята ($n=20$), во фракциях, обработанных методами вязкой среды и всплытия.

Процент подвижных сперматозоидов статистически достоверно выше ($p<0,05$) в обработанных фракциях, чем в нативном образце. Статистически достоверной разницы между методами не выявлено ($p=0,15$).

Распределения средних прямолинейных скоростей сперматозоидов в сперме и фракциях, полученных после применения МВС и всплытия, приведены на рисунке 4. Средняя прямолинейная скорость сперматозоидов в эякуляте находилась в диапазоне 20-60 мкм/с. Средняя величина этого распределения по всем исследованным образцам составляет 42 мкм/с. Отобранные сперматозоиды имели статистически большую прямолинейную скорость, которая распределена в диапазоне 30-90 мкм/с. Среднее значение распределения для сперматозоидов, отобранных МВС, составляет 55 мкм/с, для сперматозоидов, отобранных методом всплытия –

53 мкм/с. Статистически достоверной разницы между методами по данному параметру не выявлено ($p=0,5$).

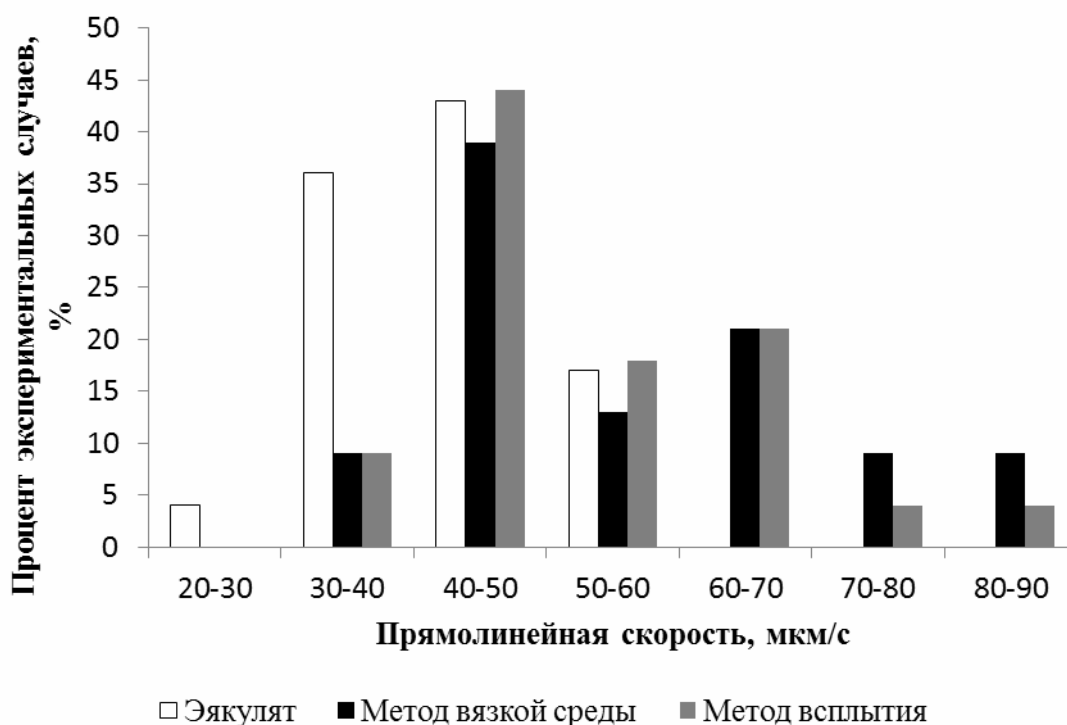


Рис. 4. Распределения средних прямолинейных скоростей сперматозоидов в образцах эякулята ($n=20$), во фракциях, обработанных методами вязкой среды и всплытия.

Прямолинейная скорость сперматозоидов статистически выше ($p<0,05$) после обработки, чем прямолинейная скорость сперматозоидов в нативном образце. Статистически достоверной разницы между методами обработки не выявлено ($p=0,5$).

Распределения средних круговых скоростей сперматозоидов в сперме и фракциях, полученных после применения МВС и метода всплытия, приведены на рисунке 5. Средняя круговая скорость сперматозоидов в эякуляте находилась в диапазоне 40-100 мкм/с. Средняя величина этого распределения по всем исследованным образцам составляет 75 мкм/с. Отобранные сперматозоиды имели статистически большую круговую скорость, которая распределена в диапазоне 60-160 мкм/с. Среднее значение распределения для сперматозоидов, отобранных МВС, составляет 108 мкм/с, для сперматозоидов, отобранных методом всплытия – 101 мкм/с. Статистически достоверной разницы между методами по данному параметру не выявлено ($p=0,26$).

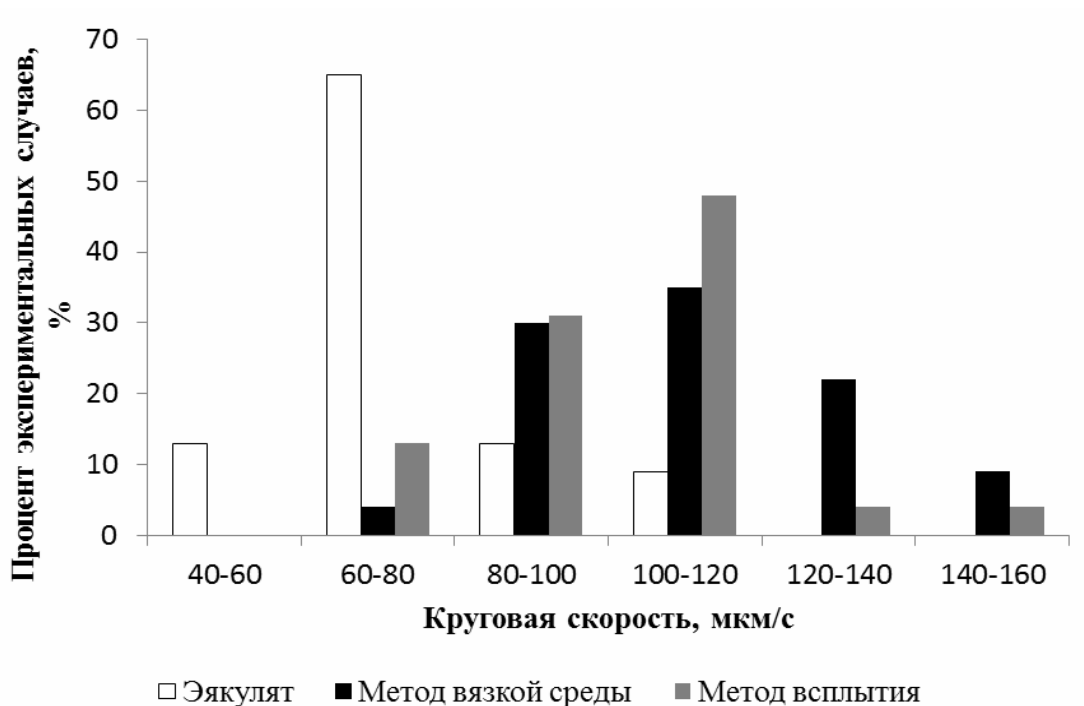


Рис. 5. Распределения средних круговых скоростей сперматозоидов в образцах эякулята (n=20), во фракциях, обработанных методами вязкой среды и всплытия.

Круговая скорость сперматозоидов статистически выше ($p < 0,05$) после обработки, чем круговая скорость сперматозоидов в нативном образце. Статистически достоверной разницы между методами обработки не выявлено ($p = 0,26$).

Распределения средних амплитуд колебаний головки сперматозоидов в сперме и фракциях, полученных после применения МВС и метода всплытия, приведены на рисунке 6. Средняя амплитуда колебаний головки сперматозоидов в эякуляте находилась в диапазоне 2,5-4,5 мкм. Средняя величина этого распределения по всем исследованным образцам составляет 3,5 мкм. Отобранные сперматозоиды имели статистически большую амплитуду колебаний головки. Также наблюдалась статистически достоверная разница между методами отбора сперматозоидов. Средняя амплитуда колебаний головки сперматозоидов, отобранных МВС, находилась в диапазоне 3,5-6,0 мкм. Средняя амплитуда колебаний головки сперматозоидов, отобранных методом всплытия, находилась в диапазоне 3-5,5 мкм.

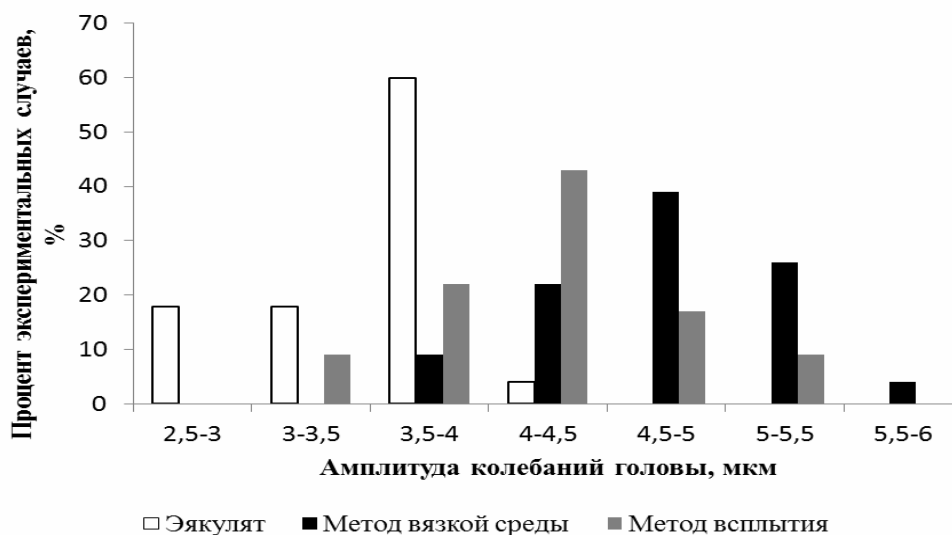


Рис. 6. Распределения средних амплитуд колебаний головки сперматозоидов в образцах эякулята (n=20), во фракциях, обработанных методами вязкой среды и всплытия.

Средняя амплитуда колебаний головки сперматозоидов статистически выше ($p < 0,05$) после обработки, чем амплитуда колебаний головки сперматозоидов в нативном образце. Средняя амплитуда колебаний головки сперматозоидов оказалась статистически выше ($p < 0,05$) после обработки методом вязкой среды, чем амплитуда колебаний головки сперматозоидов, полученных методом всплытия.

Была определена положительная корреляция между амплитудой колебаний головки сперматозоидов в эякуляте и их проникающей способностью (рис. 7).

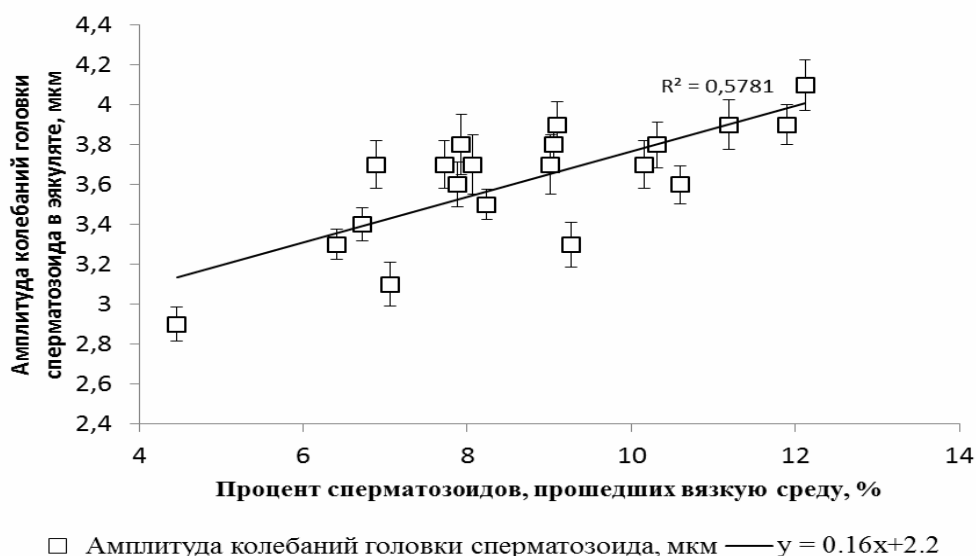


Рис. 7. Связь между амплитудой колебаний головки сперматозоидов в образцах эякулята (n=20) и их проникающей способностью в методе

вязкой среды. Каждая вертикальная линия означает \pm стандартное отклонение от измерения относительного среднего значения.

ВЫВОДЫ

В данной работе предложен и протестирован новый метод селекции сперматозоидов – метод вязкой среды. МВС является опубликованной первой попыткой извлечь сперматозоиды, которые преодолели вязкий барьер. Основной идеей, лежащей в основе МВС, является то, что физиологическая обработка и селекция сперматозоидов для ЭКО/ИКСИ может потенциально улучшить качество эмбрионов и увеличить процент беременностей. Как уже упоминалось во введении, похожий эффект наблюдался на животных, при проведении внутриматочной инсеминации сперматозоидами, извлеченными из матки [9].

Концентрация и подвижность сперматозоидов, отобранных МВС, были первыми параметрами, по которым было проведено сравнение со сперматозоидами из донорской спермы и сперматозоидами, отобранными методом всплытия. Было обнаружено, что концентрация сперматозоидов, полученных после применения МВС, статистически ниже, чем концентрация сперматозоидов после метода всплытия. Несмотря на хорошую подвижность, только 9% сперматозоидов смогли преодолеть вязкий барьер. Тем не менее, количество отобранных сперматозоидов вполне достаточно для оплодотворения методом ЭКО (~100К сперматозоидов на ооцит) и ИКСИ (количество сперматозоидов = количеству ооцитов). Была обнаружена линейная корреляция между концентрацией сперматозоидов после МВС и концентрацией сперматозоидов в образце эякулята. Таким образом, всегда имеется возможность оценить сколько сперматозоидов будет отобрано МВС и будет ли их достаточно для оплодотворения методом ЭКО или ИКСИ.

Подвижность сперматозоидов в эякуляте также играет важную роль в МВС. Очевидно, что чем выше процент подвижных сперматозоидов в сперме, тем больше клеток будет отобрано после применения МВС. Однако скорость и амплитуда колебаний головки сперматозоидов также оказывали влияние на процент сперматозоидов, способных преодолеть вязкий барьер. Новый метод показал хороший потенциал к селекции подвижных сперматозоидов. По большинству параметров подвижности не было обнаружено статистически достоверной разницы между двумя методами селекции. Единственная характеристика, где была обнаружена

разница – амплитуда колебаний головки сперматозоидов. Можно предположить, что для проникновения через вязкую среду требуется энергичного движения сперматозоида с большой амплитудой колебаний головки.

Таким образом, МВС представляет собой мягкий и физиологичный метод селекции сперматозоидов, особенно по сравнению с методами, требующими центрифугирования. МВС позволяет получать чистую фракцию активно подвижных сперматозоидов. Вопросы, связанные с морфологией полученных сперматозоидов и их оплодотворяющей способностью, будут исследованы в дальнейшем.

ЛИТЕРАТУРА

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. Clinical Guideline. – 2013. – 156 p.
2. Esteves S. C. An update on the clinical assessment of the infertile male / S. C. Esteves, R. Miyaoka, A. Agarwal // Clinics. – 2011. – Vol. 66 (4). – P. 691–700.
3. Silber S. J. OPINION: The relationship of abnormal semen parameters to male fertility / S. J. Silber // Human Reproduction. – 1989. – Vol. 4 (8). – P. 947–953.
4. Barratt C. L. R. Andrology: Clinical value of sperm morphology for in-vivo fertility: comparison between World Health Organization criteria of 1987 and 1992 / C. L. R. Barratt, M. Naeeni, S. Clements, I. D. Cooke // Human Reproduction. – 1995. – Vol. 10 (3). – P. 587–593.
5. Quality of human spermatozoa: relationship between high magnification sperm morphology and DNA integrity / R. Maettner, K. Sterzik, V. Isachenko [et al.] // Andrologia. – 2013. – doi: 10.1111/and.12114.
6. Evenson D. P. Analysis of sperm DNA fragmentation using flow cytometry and other techniques / D. P. Evenson, K. Kasperson, R. L. Wixon // Society of Reproduction and Fertility Supplement. – 2007. – Vol. 65. – P. 93–113.
7. Benchaib M. Sperm DNA fragmentation decreases the pregnancy rate in an assisted reproductive technique / M. Benchaib, V. Braun, J. Lornage [et al.] // Human Reproduction. – 2003. – Vol. 18 (5). – P. 1023–1028.
8. Seli E. Spermatozoal nuclear determinants of reproductive outcome: implications for ART / E. Seli, D. Sakkas // Human Reproduction Update. – 2005. – Vol. 11 (4). – P. 337–349.

9. Cohen J. Spermatozoa: the probable selection of a small population by the genital tract of the female rabbit / J. Cohen, D. C. McNaughton // Journal of Reproduction and Fertility. – 1974. – Vol. 39 (2). – P. 297–310.
10. Lessley B. A. Isolation of motile spermatozoa by density gradient centrifugation in Percoll® / D. A. Lessley, D. L. Garner // Gamete Research. – 1983. – Vol. 7 (1). – P. 49–61.
11. Sills E. S. Comparison of centrifugation-and noncentrifugation-based techniques for recovery of motile human sperm in assisted reproduction / E. S. Sills, K. M. Wittkowski, M. J. Tucker [et al.] // Systems Biology in Reproductive Medicine. – 2002. – Vol. 48 (2). – P. 141–145.
12. Mahfouz R. Z. Sperm viability, apoptosis, and intracellular reactive oxygen species levels in human spermatozoa before and after induction of oxidative stress / R. Z. Mahfouz, S. S. du Plessis, N. Aziz [et al.] // Fertility and sterility. – 2010. – Vol. 93 (3). – P. 814–821.
13. Mortimer D. Sperm preparation methods / D. Mortimer // Journal of Andrology. – 2000. – Vol. 21 (3). – P. 357–366.

ЭТИОТРОПНАЯ КОРРЕКЦИЯ ВЛАГАЛИЩНОГО ДИСБИОЗА В ПРОГРАММЕ ПОДГОТОВКИ К ПЛАНОВОМУ КЕСАРЕВОМУ СЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКИ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

**К. В. Воронин, А. М. Алале, В. И. Чуйко, В. А. Кривой,
В. В. Резниченко**

*Кафедра акушерства и гинекологии (зав. – профессор В. А. Потапов),
Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия
Министерства здравоохранения Украины», г. Днепропетровск.*

Инфекционные осложнения после абдоминального родоразрешения остаются в центре внимания исследователей и практических врачей. Послеродовой эндометрит и раневая инфекция после кесарева сечения развиваются в 6-10 раз чаще, чем после самопроизвольных родов, причем после планового кесарева сечения – у 5-6% рожениц, экстренного – у 10-12% [3].

Имеются убедительные доказательства того, что влагалищный дисбиоз является значительным фактором риска развития не только акушерской патологии при беременности (угроза самопроизвольного аборта, преждевременное отхождение околоплодных вод, хориоамнионит,

инфицирование плода и др.), но и послеоперационных гнойно-септических осложнений [4, 7].

Ведущая этиологическая роль в развитии послеродовых осложнений принадлежит полимикробной ассоциации строго анаэробных микроорганизмов [1, 8]. Вследствие этого очень важно проводить изучение микрофлоры влагалищного биотопа с целью выявления критериев прогнозирования и профилактики послеоперационного эндометрита у беременных с планируемым кесаревым сечением.

Частота послеродового эндометрита составляет 3-5% случаев, тогда как после кесарева сечения возрастает до 10-20% [6]. Необходимо учесть, что эндометрит является начальным локализованным проявлением ранней стадии развивающегося септического процесса.

Тщательное обследование беременных с высоким риском оперативного родоразрешения с обязательной оценкой состояния микробного спектра влагалищных выделений и этиотропная его коррекция представляют актуальную задачу профилактики гнойно-септических осложнений после абдоминального родоразрешения, что и явилось целью нашего исследования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами проведено обследование беременных женщин с влагалищным дисбиозом при планировании кесарева сечения, согласно клиническому протоколу №977 от 27.12.2011 «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 15.12.2003 року №582 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги».

С учетом поставленной цели отбор беременных перед операцией осуществлялся по количественной и качественной ДНК-диагностике микробного спектра влагалищного содержимого тест-системой «Фемофлор-16», согласно классификации М. Н. Болдыревой (2010) [2].

Программа подготовки беременных к плановому кесареву сечению дополнялась бактериологическим посевом влагалищного содержимого, околоплодных вод и плацентарной ткани, цитологическим исследованием аспирата из полости матки с классификацией по М. А. Куперту (2003)], ультразвуковым исследованием матки и придатков на 4-5 сутки послеоперационного периода с классификацией по А. П. Милованову (2006) [5].

Статистическая обработка данных проведена с использованием компьютерных программ EXCEL, STATISTICA 6,0. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Основную группу составили 30 беременных с выраженным анаэробным влагалищным дисбиозом, которым в сроке 36-38 недель проводилась этиотропная коррекция дисбиоза с помощью влагалищных свечей, содержащих клиндамицин – 3 дня, с последующим назначением пробиотика (вагисан) в течение 10 дней. При обнаружении дрожжеподобных грибов рода *Candida spp.* $lg>10^3$ КОЕ/мл назначался однократно перорально флуконазол в дозе 0,15 мг, а в послеоперационном периоде – свечи гексикон местно в течение 7 дней однократно на ночь.

Контрольную группу составили 20 беременных с выраженным влагалищным дисбиозом, которые были экстренно родоразрешены с помощью операции кесарево сечение. Их ведение соответствует основным положениям клинического протокола №977 от 27.12.2011 «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 15.12.2003 року №582 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст беременных основной группы составил $28,40\pm 0,58$ лет, в контрольной группе – $29,30\pm 0,88$ ($p>0,05$).

Отягощенный гинекологический анамнез был выявлен у беременных основной группы в 70,0% случаев, в контрольной группе – в 60,0% случаях ($p>0,05$). У каждой третьей беременной в обеих группах в анамнезе проводилась диатермокоагуляция шейки матки.

Отягощенный акушерский анамнез у беременных основной группы был выявлен в 66,6% случаях, а в группе контроля – в 25,0% ($p<0,05$).

Анализ осложнений беременности показал, что группы были репрезентативными по частоте осложнений во время беременности, и с точки зрения риска для развития послеоперационных гнойно-септических осложнений – высокого риска.

Показаниями для планового абдоминального родоразрешения путем операции кесарева сечения в основной группе были: рубец на матке в 70,0%, тазовое предлежание плода – 26,7%, поперечное положение плода – 3,3%.

В контрольной же группе беременных показаниями к оперативному родоразрешению явились: дистресс плода – 20,0%, рубец на матке – 40,0%, тазовое предлежание плода – 15,0%, заболевания органов зрения, патологическое предлежание плода, заболевание опорно-двигательного аппарата, частичная отслойка нормально расположенной плаценты и клинически узкий таз – по 5,0%.

Средняя кровопотеря во время операции у женщин основной группы составила $595,00 \pm 9,08$ мл, а в группе контроля – $583,00 \pm 8,34$ мл ($p > 0,05$). Родилось 50 детей со средней массой тела $3326,00 \pm 0,13$ г. Оценка по шкале Апгар детей у женщин основной группы составила $7,87 \pm 0,02$ и $7,89 \pm 0,03$ – в группе контроля ($p > 0,05$).

Микробиологический анализ показал, что в основной группе до лечения умеренный дисбиоз встречался в 23,3% случаев, а выраженный – в 76,7%. В контрольной группе умеренный дисбиоз был отмечен в 15,0% случаев и в 85,0% – выраженный дисбиоз. После предложенной санации в основной группе нормобиоз отмечался в 16,7% случаев, умеренный дисбиоз – в 46,6%, а выраженный дисбиоз – в 36,7% случаев.

Микробиологический спектр влагалищного отделяемого в основной группе до лечения и после, а также в контрольной группе отражен в таблице 1 и на рисунке 1.

Общая бактериальная масса микроорганизмов была высокой до лечения в основной и контрольной группе. После лечения обсемененность родовых путей достоверно снижалась. *Lactobacillus spp.* были выявлены в низких количествах в основной группе до лечения ($Lg6,20 \pm 0,36$ КОЕ/мл) и в контрольной группе ($Lg6,40 \pm 0,58$ КОЕ/мл), но достоверно возросло их количество у беременных после лечения ($Lg8,10 \pm 0,09$ КОЕ/мл) ($p < 0,05$).

Таблица 1

Результаты этиотропной коррекции влагалищного дисбиоза у беременных при подготовке к кесареву сечению

Микрофлора	Основная группа до лечения, n=30	Основная группа после лечения, n=30	Группа контроля, n=20
Общая бактериальная масса	$8,50 \pm 0,08$	$7,00 \pm 0,23^*$	$8,00 \pm 0,25^{**}$
<i>Lactobacillus spp.</i>	$6,20 \pm 0,36$	$8,10 \pm 0,09^*$	$6,40 \pm 0,58^{**}$
Enterobacteriaceae	$4,50 \pm 0,20$	$4,10 \pm 0,22$	$4,80 \pm 0,24^{**}$
<i>Streptococcus spp.</i>	$4,10 \pm 0,19$	$3,40 \pm 0,19^*$	$3,90 \pm 0,15^{**}$
<i>Staphylococcus spp.</i>	$5,10 \pm 0,13$	$4,00 \pm 0,18^*$	$5,10 \pm 0,24^{**}$
<i>Gardnarella vaginalis/Prevotella bivia</i>	$5,40 \pm 0,31$	$4,10 \pm 0,27^*$	$5,30 \pm 0,44^{**}$
<i>Eubacterium spp.</i>	$5,80 \pm 0,24$	$3,90 \pm 0,14^*$	$5,70 \pm 0,40^{**}$
<i>Sneathia spp./Fusobacterium spp.</i>	$3,90 \pm 0,30$	$2,70 \pm 0,19^*$	$4,60 \pm 0,49^{**}$

Megasphaera spp./ Veilonella spp.	5,00±0,30	2,60±0,15*	5,60±0,51**
Lachnobacterium spp./ Clostridium spp.	4,50±0,16	3,90±0,07*	4,80±0,25**
Mobiluncus spp./ Corynebacterium spp.	4,60±0,17	4,00±0,16*	4,90±0,28**
Peptostreptococcus spp.	4,20±0,20	3,10±0,13*	4,60±0,38**
Atopobium vaginae	4,90±0,51	3,90±0,06*	6,40±0,70**
Ureaplasma spp.	4,80±0,15	4,50±0,41	5,10±0,28
Candida spp.	4,30±0,30	3,00±0,16*	3,50±0,48

Примечание: $p < 0,05$; * – достоверные различия в основной группе до и после лечения; ** – достоверные различия между контрольной группой и основной после лечения.

Среди факультативно-анаэробных микроорганизмов основной группы после лечения выраженного снижения не отмечалось среди энтеробактериальной группы, в то время как достоверно снижалась обсемененность родовых путей *Streptococcus* spp. и *Staphylococcus* spp., а также *Candida* spp.

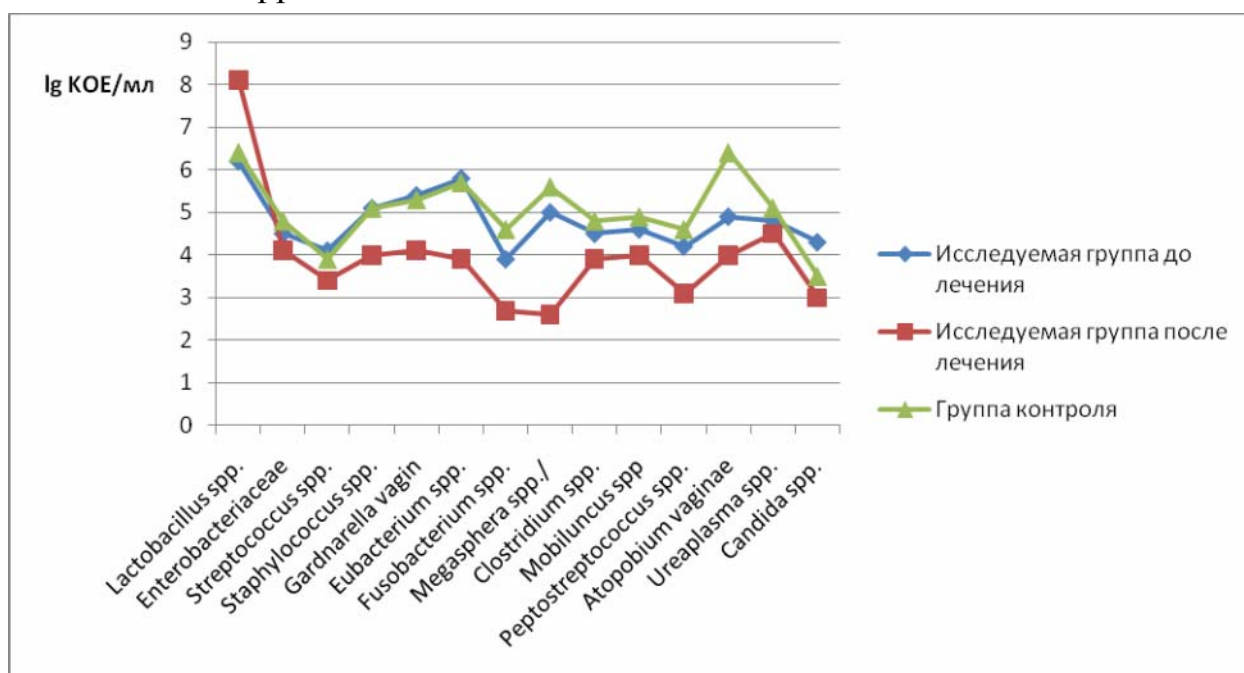


Рис. 1. Видовой спектр микрофлоры влагалища у беременных различных групп.

Наиболее существенные изменения в обсемененности родовых путей у беременных основной группы были отмечены среди облигатно-анаэробных микроорганизмов. Отмечено выраженное снижение количества таких бактерий, как *Gardnarella vaginalis*, *Prevotella bivia*,

Eubacterium spp., Snethia spp., Fusobacterium spp., Megasphera spp., Veilonella spp., Lachnobacterium spp., Clostridium spp., Mobiluncus spp., Corynebacterium spp., Peptostreptococcus spp., Atopobium vaginae, при отсутствии динамики обсемененности Ureaplasma spp., что объясняется спектром предложенных лекарственных препаратов для коррекции влагалищного дисбиоза.

Бактериальный посев околоплодных вод микробного роста не дал в обеих группах беременных.

В послеродовом периоде из последа высевалась энтеробактериальная микрофлора. В основной группе это было в 6,7% случаев (*Escherichia coli*, *Pseudomonas* spp.), в контрольной группе – в 10,0% (*Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp.).

Цитологический аспират, который отражал стадию процесса заживления раневой поверхности матки в физиологическом режиме, был установлен у 96,7% родильниц основной группы и в 70,0% случаев в контрольной группе. Воспалительный тип мазка был выявлен у 3,3% родильниц основной группы и у 30,0% родильниц контрольной группы ($p < 0,05$).

При ультразвуковом исследовании родильниц на 4-5 сутки послеродового периода после кесарева сечения размеры матки в пределах нормы были отмечены в 93,3% случаев в основной группе, тогда как в контрольной группе – только в 15,0% случаев ($p < 0,05$).

Патогистологическое исследование плаценты выявило патогистологическую картину хориоамнионита у 3,3% родильниц основной группы и у 25,0% родильниц контрольной группы ($p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

1. Плановая дооперационная коррекция влагалищного дисбиоза улучшает течение послеоперационного периода и регенерацию эндометрия.
2. Для более адекватной дооперационной коррекции влагалищного дисбиоза необходимо изучать микробный спектр влагалищных выделений перед началом коррекции, что определяет реальные возможности профилактики гнойно-септических осложнений у беременных с планируемым кесаревым сечением.
3. Экстренное оперативное родоразрешение на фоне выраженного влагалищного дисбиоза является фактором риска развития послеродовых воспалительных заболеваний (воспалительная реакция эндометрия, субинволюция матки).

ЛИТЕРАТУРА

1. Бен Саада Нахла. Этиологическая диагностика влагалищного дисбаланса и прогнозирование инфекционных и перинатальных осложнений у беременных с бактериальным вагинозом : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Саада Нахла Бен ; МОЗ України, Харк. нац. мед. ун-т. – Х., 2013. – 18 с. – Бібліогр.: с. 13–14.
2. Болдырева М. Н. «Фемофлор»-исследования биоциноза урогенитального тракта у женщин репродуктивного возраста методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени : Методическое пособие для врачей. / М. Н. Болдырева. – М., 2010. – 14 с.
3. Кулаков В. И. Кесарево сечение / Кулаков В. И., Чернуха Е. А., Комиссарова Л. М. – М, 2004. – 320 с.
4. Куперт М. А. Эндометрит после родов (группы риска, особенности клиники и диагностики) / М. А. Куперт, П. В. Солодун, А. Ф. Куперт // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2003. – № 4. – С. 42–46.
5. Милованов А. П. Внутриутробное развитие человека / А. П. Милованов. – М., 2006. – 384 с.
6. Тютюнник В. Л. Профилактика и лечение эндометрита после родов и кесарева сечения / В. Л. Тютюнник, Б. Л. Гуртовой // Рус. мед. журнал. – 2002. – № 18. – С. 803–805.
7. Barbut F. Surgical site infections after cesarean section: results of a five-year prospective surveillance / F. Barbut, B. Carbonne, F. Trachot // J. Gynec. Obstet. Biol. Reprod. – 2004. – Vol. 33, № 6. – P. 487–496.
8. Current debate on the use of antibiotic prophylaxis for caesarean section / R. F. Lamont, J. D. Sobel, J. P. Kasanovic [et al.] // Br. J. Obstet. Gynaecol. – 2011. – Vol. 118, № 2. – P. 193–201.

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПОЛОГІВ У ЖІНОК ПІСЛЯ ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧОГО ЛІКУВАННЯ ПЕРЕДРАКУ І ПОЧАТКОВИХ СТАДІЙ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ

О. О. Єгоров

*Кафедра онкологічної гінекології (зав. – професор С. М. Карташов),
Харківська медична академія післядипломної освіти; Дорожня клінічна
лікарня станції Харків (гол. лікар – І. О. Ярошенко), м. Харків.*

За останні роки широко обговорюється питання про використання функціонально-щадних методів лікування початкових форм рака статевих

органів, які забезпечують надійне виліковування цих хворих та збереження репродуктивної функції у молодих жінок [1, 2, 5]. Частота захворюваності на рак шийки матки (РШМ), особливо у жінок молодого віку, продовжує залишатися на високому рівні [3, 4, 8, 11].

Дані про фертильність, перебіг вагітності та пологів після лікування передраку і ранньої онкологічної патології геніталій функціонально-щадними методами суперечливі [6, 7, 9, 10]. Широке впровадження органозберігаючого лікування початкових форм раку шийки матки робить актуальним питання про його вплив на репродуктивну функцію.

Метою нашої роботи є вивчення особливостей перебігу пологів у жінок після органозберігаючого лікування передраку і початкових стадій РШМ.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

Порівнювали особливості перебігу пологів у 80 жінок із цервікальною інтраепітеліальною неоплазією (CIN) II-III ступеня та РШМ T_{is} і T_{1a1}N₀M₀ після органозберігаючого лікування (основна група) та 40 здорових жінок (контрольна група).

В якості органозберігаючого лікування жінкам основної групи було проведено 70 конізацій шийки матки (ножова конізація – у 19 – 23,8% жінок; лазерна – у 21 – 26,2%, радіохірургічна – у 18 – 22,5%, електроконізація – у 12 – 15,0%), кріотерапія – у 10 – 12,5%. При відсутності рецидиву вагітність була можлива через 2-3 роки після лікування.

При вивченні функціонування репродуктивної системи пацієнток (для виявлення особливостей перебігу вагітності), а також для проведення моніторингу основного онкологічного процесу використовували комплекс діагностичних інструментальних та лабораторних методик. Ехографію та доплерографію внутрішніх статевих органів проводили на ультразвуковому приладі HDI-3500 (США) конвексними датчиками з частотою від 3,5 до 12 МГц. Кровоток досліджували за допомогою прибору Acuson (США), який має трансвагінальний датчик з частотою 5 МГц.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз стану репродуктивної функції та перебігу вагітності та пологів у 80 пацієнток після інвазивних методів лікування передраку і початкових стадій РШМ дав наступні результати. Після використання інвазивних методів лікування передраку шийки матки в терміні від 2 до 5

років виникло 172 вагітності. Частіше вагітніли жінки після кріодеструкції, ножової ампутації, радіохірургічної ексцизії та лазеровапоризації (23,3; 20,9; 22,6 та 21,6% випадків відповідно) і менш за все – після електроконізації шийки матки – у 11,6% випадків. Ці результати можливо пояснити тим, що після електроконізації частіше виникає стеноз цервікального каналу.

Проводячи аналіз перебігу вагітності після органозберігаючого хірургічного лікування з приводу ранньої онкогінекологічної патології, слід відмітити, що в основній групі пацієнок, які перенесли функціонально-щадне лікування в порівнянні з контрольною групою жінок без онкопатології, збільшується частота мимовільного переривання вагітності. Зі 80 жінок, у яких після лікування було 172 вагітності, у 96 (55,8%) вагітність завершилася абортom, у 45 (26,2%) – пологами, у 31 (18,0%) – мимовільним викиднем.

У 33 (73,3%) із 45 жінок пологи були своєчасними, у 12 (26,7%) – передчасними (у терміні від 30 до 37 тижнів вагітності). Порівняння показали, що мимовільні викидні та передчасні пологи в основній групі виникали частіше. Цей факт обумовлюється відсутністю піхвової частини шийки матки і розвитком функціональної недостатності внутрішнього вічка.

Після органозберігаючих методів лікування пологи частіше за все починалися спонтанно на тлі достатньої біологічної підготовки до них організму. Швидкі пологи відмічені у 3 пацієнок після кріотерапії та 2 пацієнок після радіохірургічної ексцизії шийки матки. Слабкість пологової діяльності діагностовано у 13 (28,9%) з 45 пологів. Передчасні пологи виникали після електроконізації шийки матки у 8 випадках, коли невиношування вагітності можливо пояснити відсутністю піхвової частини шийки матки та виникненням функціональної недостатності внутрішнього вічка, а також відсутністю слизової пробки, яка відіграє роль захисного бар'єру. В інших випадках передчасні пологи виникали після лазеровапоризації (3 пацієнтки) та кріодеструкції (1 пацієнтка) патологічного вогнища. Ці жінки мали ускладнений акушерсько-гінекологічний анамнез, що і є головною причиною невиношування вагітності. У 1 пацієнтки після радіохірургічної ексцизії патологічного вогнища виявлені розриви шийки матки після пологів.

При пологорозродженні після органозберігаючого лікування онкологічної патології частіше використовували кесарів розтин (26,5%).

Це, як правило, було зумовлено не акушерською ситуацією, а «страхом» перед перенесеними онкологічними захворюваннями. На наш погляд, такий підхід неможливо вважати обґрунтованим.

Важливе питання впливу вагітності на перебіг онкологічного процесу. Рецидив захворювання зафіксовано у 0,8% пацієток, які мали в анамнезі вагітність після перенесеного спеціального лікування з приводу раку шийки матки. Цей показник не перевищує показники рецидивування процесу у групі хворих після органозберігаючого лікування без вагітності в анамнезі (1,5%). Термін спостереження складає від 2 до 8 років. Це дозволяє припустити, що вагітність не спричиняє негативного впливу на результати лікування передраку та початкових форм раку шийки матки.

ВИСНОВКИ

Отримані нами дані підтверджують, що функціонально-щадні методи лікування хворих з передраком і ранньою онкологічною патологією шийки матки відкривають великі можливості для медичної та соціальної реабілітації хворих. Однак жінки, які перенесли таке лікування, входять до групи ризику по ускладненням під час вагітності та пологів. Своєчасні профілактичні та лікувальні заходи зможуть значно покращити виходи вагітності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вакуленко Г. А. Предопухолевые заболевания шейки матки / Г. А. Вакуленко, И. П. Щепотин, Е. В. Коханевич // Мистецтво лікування. – 2012. – № 12. – С. 110–117.
2. Кустаров В. Н. Патология шейки матки / В. Н. Кустаров, В. А. Линде. – СПб.: Гиппократ, 2011. – 144 с.
3. Минкина Г. Н. Предрак шейки матки / Минкина Г. Н., Манухин И. Б., Франк Г. А. – М.: Аэрограф-медиа, 2011. – 117с.
4. Прилепская В. Н. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы : клинические лекции / В. Н. Прилепская. – М., 2010. – 430 с.
5. Русакевич П. С. Фоновые и предраковые заболевания шейки матки / П. С. Русакевич. – Минск, 2012. – 92 с.
6. Шуваева Н. И. Ранняя диагностика рака шейки матки / Шуваева Н. И., Сидорова И. С., Минкина Г. Н. – М.: Медицина, 2013. – 130 с.
7. Benedet J. L. Results of conservative management of cervical intraepithelial neoplasia / J. L. Benedet, D. M. Miller, K. G. Nickerson // Obstet. Gynecol. – 2012. – Vol. 79, № 1. – P. 105–110.
8. Ferenczy A. Electrocoagulation of the cervix with a fine-needle electrode / A. Ferenczy // Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 84, № 1. – P. 152–159.

9. Goldman J. Gynaecological oncology / J. Goldman, D. Dicker // Fam. Physic. – 2010. - № 1. – P. 5–7.
10. Schlecht N. F. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia / N. F. Schlecht, S. Kulaga, J. Robitaille // JAMA. – 2013. – Vol. 286. – P. 3106–3114.
11. Singer A. Lower Genital Tract Precancer (Colposcopy, Pathology and Treatment) / A. Singer, J. M. Monaghan. – 2nd ed. – Boston: Blackwell Science, 2011. – 323 p.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ ЭНДОМЕТРИЯ

Клиническая лекция

И. И. Иванов, М. В. Черипко, Н. В. Косолапова, Е. Н. Прочан

Центр женского здоровья ООО «НьюБер» (руководитель – профессор И. И. Иванов), г. Симферополь.

К гиперпластическим процессам эндометрия (ГПЭ) относят различные варианты гиперплазии эндометрия (ГЭ) и полипы эндометрия. По данным обращаемости, частота ГПЭ варьирует в пределах 10,0-30,0%. Гиперплазию эндометрия отмечают примерно у 5,0% гинекологических больных. Полипы эндометрия обнаруживают у 5,3-25,0% больных [2, 4].

Согласно классификации ВОЗ (1994), гиперплазию эндометрия подразделяют на гиперплазию без атипии и гиперплазию с атипией.

Гиперплазия эндометрия без атипии – пролиферация эндометриальных желез без цитологической атипии. Простая – соответствует железисто-кистозной гиперплазии с характерным избыточным ростом преимущественно эпителиального компонента желез. Комплексная, или сложная (аденоматоз) – соответствует атипической гиперплазии I степени, отличается структурной перестройкой и пролиферацией желез эндометрия.

Атипическая гиперплазия эндометрия – пролиферация эндометриальных желез с признаками цитологической атипии. Простая атипическая – отличается выраженной пролиферацией железистого эпителия при отсутствии в нем признаков клеточного и ядерного полиморфизма. Комплексная, или сложная, атипическая (аденоматоз с атипией) – имеет признаки клеточного и ядерного полиморфизма наряду с дезорганизацией эпителия эндометриальных желез [2].

Ведущее место в патогенезе ГПЭ отводят гиперэстрогении (относительной или абсолютной), возникающей на фоне отсутствия или недостаточного антиэстрогенного влияния прогестерона (табл. 1).

Таблица 1

Основные виды нарушений, ведущие к избыточной эстрогенной стимуляции эндометрия (Я. В. Бохман)

Вид нарушения		Механизм развития гиперэстрогении
Функциональные нарушения в яичниках	Персистенция фолликулов	Повышенная секреция эстрогенов фолликулом (фолликулами)
	Атрезия фолликулов	Волнообразная секреция эстрогенов, не достигающая высокого уровня, в условиях недостаточного влияния прогестерона
Органические изменения в яичниках	Фолликулярные кисты	Гиперсекреция эстрогенов фолликулярной выстилкой кисты
	Гиперплазия текасткани и хилюсных клеток яичника	Секреция эстрогенов текастканью
	Склерокистозные яичники (синдром Штейна-Левенталя)	Преимущественная секреция андрогенов (андростендион) с последующей ароматизацией в эстрон
	Феминизирующие опухоли	Секреция эстрогенов опухолью
Изменения в метаболизме половых гормонов	Ожирение	Ароматизация андростендиона в эстрон в жировой ткани
	Цирроз печени	Снижение связывания и нейтрализации эстрогенов
	Гипотиреоз	Секреция эстрогенов, обусловленная ановуляцией при отсутствии влияния прогестерона
Гиперплазия (аденома) надпочечников		Избыточная секреция эстрогенов гиперплазированной тканью опухоли
Неадекватная терапия эстрогенами в постменопаузе		Прием высоких доз эстрогенов

Обычно риск развития ГПЭ и рака эндометрия связан не столько с ятрогенным влиянием экзогенных эстрогенов, сколько с эндогенной гиперэстрогенией. При этом абсолютная гиперэстрогения имеет меньшее клиническое значение. В развитии ГПЭ в большей степени играет роль относительная гиперэстрогения, проявляющаяся длительным воздействием эстрогенов на фоне дефицита прогестерона. В связи с этим нарушения функции яичников, сопровождающиеся хронической ановуляцией – фактор риска ГПЭ. У женщин с хронической ановуляцией повышен риск развития рака эндометрия в 3 раза [1].

Доказано, что эстрогены не являются канцерогенами, они не повреждают ДНК. Эстрогены стимулируют деление клеток, увеличивая количество пролиферирующих клеток, то есть стимулируют уже запущенные стадии канцерогенеза [2, 5].

Немаловажную роль в генезе пролиферативных процессов эндометрия играют нейрогуморальные расстройства и нарушения обмена веществ: ожирение, заболевания щитовидной железы, дисфункция коры надпочечников, патология гепатобилиарной системы и др. В частности, при ожирении и гипергликемии усиливается внегонадный синтез эстрогенов из андрогенов в жировой ткани [3, 6].

До сих пор считается справедливой концепция Я. В. Бохмана о двух патогенетических вариантах пролиферативных процессов эндометрия.

Первый (гормонозависимый) вариант встречается в 60-70% случаев и характеризуется хронической гиперэстрогенией и нарушениями жирового и углеводного обмена. Клинически проявляется маточными кровотечениями, поздним наступлением менопаузы, сочетанием гиперплазии с опухолями яичников, частым наличием миомы матки и аденомиоза; диффузной гиперплазией в ткани эндометрия, на фоне которой возникают полипы, очаги атипической гиперплазии и рак; обменными нарушениями в виде ожирения, гиперлипидемии и сахарного диабета.

При втором (автономном) патогенетическом варианте, обнаруживаемом у 30-40% больных, эндокринно-обменные нарушения выражены нечетко или вообще отсутствуют, характерно сочетание фиброза стромы яичников и атрофии эндометрия, на фоне которой обнаруживают полипы, атипическую гиперплазию или рак, нередко без клинических проявлений [1].

В патогенезе ГПЭ значительную роль отводят нарушениям тканевой рецепции. Рецепторный статус эндометрия зависит от возраста женщины и характера патологии эндометрия. Так, в постменопаузе отмечено снижение концентрации стероидных рецепторов пропорционально длительности периода постменопаузы. Наиболее высокие концентрации цитозольных эстрогеновых и прогестероновых рецепторов выявлены при полипах эндометрия. Многие исследователи указывают на повышенное содержание эстрогеновых рецепторов при железистой ГЭ, постепенное их уменьшение при атипической ГЭ и низкое содержание при раке эндометрия [1-3, 5, 6].

В регуляции пролиферативной активности эндометрия участвуют также биологически активные соединения: полипептидные факторы роста, цитокины, метаболиты арахидоновой кислоты, а также системы клеточного и гуморального иммунитета.

Значительную роль в патогенезе гиперплазии эндометрия играют изменения иммунной системы. Функциональное состояние Т- и В-систем иммунитета у женщин с ГПЭ характеризуется угнетением активности Т-клеток и снижением количества В-клеток.

В патогенезе пролиферативных заболеваний важная роль принадлежит не только усилению процессов клеточной пролиферации, но и нарушению регуляции клеточной гибели. Резистентность клеток эндометрия к запрограммированной клеточной гибели (апоптозу) приводит к накоплению измененных и избыточно пролиферирующих клеток.

Таким образом, сложное взаимодействие общих системных процессов (нейроэндокринных, метаболических, иммунных) и локальных изменений (рецепторного и генетического аппарата эндометриальных клеток), а также участие ряда биологически активных соединений (факторов роста и апоптоза, цитокинов, простагландинов и метаболитов арахидоновой кислоты) обуславливают патогенез ГПЭ [1-6].

Основные клинические проявления ГПЭ – маточные кровотечения, чаще ациклические, контактные кровянистые выделения, реже – меноррагии. При полипах эндометрия больших размеров могут быть схваткообразные боли внизу живота. Иногда полипы эндометрия протекают бессимптомно.

Учитывая, что патогенетическую основу ГПЭ составляет ановуляция, ведущим симптомом больных репродуктивного возраста считают бесплодие, как правило, первичное. Роль полипов эндометрия в

бесплодии и невынашивании беременности до сих пор дискутируется. Вместе с тем, при обследовании женщин с бесплодием часто обнаруживают полипы эндометрия [1-6].

Основными методами диагностики ГПЭ на современном этапе являются трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ), гидросонография, гистероскопия и гистологическое исследование [2].

Трансвагинальное УЗИ – скрининговый метод. Согласно нашим исследованиям, расхождения ультразвукового и патогистологического диагнозов при подозрениях на ГПЭ может достигать 40-50%.

Для гиперплазии эндометрия патогномичными ультразвуковыми признаками являются ровные контуры М-эхо, увеличение передне-заднего размера свыше возрастной нормы, неомогенная структура М-эхо либо повышенная эхоплотность, наличие эхонегативных включений. Диагностическими признаками полипа эндометрия являются локальное утолщение М-эхо, наличие включений в структуре М-эхо повышенной или неравномерной эхогенности округлой или овоидной формы. При УЗИ бывает затруднена диагностика железистых полипов, которые имеют уплощенную листовидную форму, эхоплотность их близка к эндометрию.

В периоде постменопаузы М-эхо должно не превышать 4-5 мм по толщине, быть равномерным, структура его – однородной. У пациенток периода постменопаузы, получающих заместительную гормональную терапию (ЗГТ), толщину М-эхо следует оценивать индивидуально, в зависимости от вида, режима и доз ЗГТ. Утолщение М-эхо более 6 мм требует углубленного обследования со взятием биоптата эндометрия для гистологического исследования.

У менструирующих М-эхо интерпретируют с учетом фазы менструального цикла. При исследовании на 5-7 день цикла локальное или равномерное утолщение М-эхо следует расценивать как патологию. Максимальная толщина М-эхо (12-15 мм) в норме – в секреторной фазе цикла.

Наличие жидкости в полости матки (серозометра) в постменопаузе может быть обусловлено возрастным стенозом шейки матки либо начальными проявлениями патологии эндометрия. При утолщении эндометрия, неровных контурах полости матки, наличии включений в полости показана гистероскопия и отдельное диагностическое выскабливание с гистологическим исследованием соскобов.

Информативность УЗИ снижают ожирение, спаечный процесс в малом тазу, миома матки, аденомиоз, низкая разрешающая способность аппаратуры.

Среди инструментальных исследований гистероскопию считают наиболее информативным методом диагностики состояния полости матки и эндометрия [2]. Согласно нашим исследованиям, информативность гистероскопии в диагностике ГПЭ достигает 96-97%.

Гистероскопическая картина гиперплазии эндометрия бывает разной и зависит от характера гиперплазии (обычная или полиповидная), распространенности (очаговая или диффузная), наличия кровотечения и его длительности.

При обычной гиперплазии и отсутствии кровяных выделений эндометрий утолщен в виде складок различной высоты, бледно-розового цвета, отечный, просматривается большое количество протоков желез, отмечается волнообразное движение эндометрия с током жидкости. Окончательный диагноз ставят при гистологическом исследовании соскоба из матки. При полиповидной форме гиперплазии эндометрия поверхность эндометрия выглядит неровной в виде ямок, кист, бороздок, имеет полиповидную форму, бледно-розового цвета. Полиповидную гиперплазию эндометрия трудно отдифференцировать от эндометрия в фазе поздней секреции, для постановки диагноза сопоставляют гистероскопическую картину с клинической картиной заболевания, днем менструального цикла.

Атипичическая гиперплазия эндометрия и очаговый аденоматоз не имеют характерных эндоскопических критериев, и их гистероскопическая картина напоминает обычную железисто-кистозную гиперплазию. Окончательный диагноз ставят после гистологического исследования.

Фиброзные полипы эндометрия при гистероскопии определяют как единичные образования бледного цвета, округлой или овальной формы, чаще небольших размеров. Они имеют ножку плотной структуры, гладкую поверхность, маловаскуляризированы.

Железисто-кистозные полипы эндометрия чаще бывают больших размеров, определяются как единичные образования. Форма полипов продолговатая, конусовидная, неправильная (с перемычками). Поверхность гладкая, ровная, в некоторых случаях над ней выступают кистозные образования с тонкой стенкой и прозрачным содержимым. Цвет полипов бледно-розовый, бледно-желтый, серовато-желтый. Нередко

верхушка полипа бывает темно-багрового или синюшно-багрового цвета. На поверхности полипа видна капиллярная сосудистая сеть.

Аденоматозные полипы эндометрия чаще всего локализуются ближе к устьям маточных труб и, как правило, бывают небольших размеров, выглядят более тусклыми, серыми, рыхлыми.

Характерная особенность полипов эндометрия – изменчивость их формы при изменении скорости подачи жидкости или газа в полость матки.

Полипы эндометрия в постменопаузе, как правило, бывают одиночными, реже два и очень редко три полипа, всегда определяются на фоне атрофичной слизистой. Иногда они достигают больших размеров и имитируют полипы цервикального канала. В репродуктивном и пременопаузальном периодах полипы эндометрия могут определяться на фоне гиперплазии эндометрия или при нормальной слизистой оболочке.

Гистологическое исследование соскобов слизистой матки – окончательный метод диагностики ГПЭ.

Цитологическое исследование аспиратов из полости матки используют при динамическом наблюдении за эффективностью гормональной терапии и как скрининговый метод при диспансерном обследовании.

Дополнительное обследование женщин с ГПЭ при наличии показаний включает: бактериологическое и бактериоскопическое исследование, тесты функциональной диагностики, гормональное обследование гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, исследование функции щитовидной железы, проведение теста толерантности к глюкозе, при необходимости – консультация профильных специалистов [2, 5].

Цель лечения ГПЭ – профилактика рака эндометрия и купирование клинических проявлений, в первую очередь – аномальных маточных кровотечений.

Лечебная тактика при ГПЭ зависит от патоморфологической характеристики эндометрия, возраста пациентки, этиологии и патогенеза заболевания, сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной патологии.

Остановку кровотечения осуществляют путем отдельного диагностического выскабливания слизистой оболочки матки под контролем гистероскопии. Гистероскопия необходима для диагностики

внутриполостной патологии (подслизистая миома, аденомиоз), а также для контроля качества удаления всего патологического очага.

Любой полип эндометрия, обнаруженный во время проведения гистероскопии, подлежит удалению. На сегодняшний день доказано, что полное удаление полипа (с базальным слоем эндометрия в месте его локализации) возможно только при использовании гистероскопического оборудования. После удаления полипа необходима контрольная гистероскопия, чтобы убедиться, что полностью иссечена ножка полипа. Вопрос о необходимости и целесообразности гормональной терапии после удаления полипа до сих пор остается спорным. Согласно нашим исследованиям, после удаления фиброзных и железисто-фиброзных полипов гормональная терапия не требуется. Подавляющее большинство специалистов считают, что гормональная терапия после удаления полипов показана при сочетании полипов эндометрия с гиперплазией эндометрия.

Традиционно для лечения гиперплазии эндометрия после раздельного диагностического выскабливания матки применяют гормональную терапию. Гормонотерапия при ГПЭ рассчитана как на местное действие (подавление пролиферации эндометрия), так и на центральный эффект (торможение выделения гонадотропных гормонов и стероидогенеза в яичниках).

В настоящее время для лечения ГПЭ применяют нижеследующие группы гормональных препаратов с учетом возраста пациентки и выраженности пролиферации эндометрия: комбинированные низкодозированные эстроген-гестагенные препараты (КОК), препараты прогестерона, гормонсодержащую внутриматочную систему (мирена), агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (гозерелин, трипторелин, бусерелин в двух формах: эндоназальный спрей и инъекции депо-препарата). Выбор гормонального препарата для лечения гиперплазии эндометрия, схемы и длительности лечения зависит от характера патологии эндометрия и возраста пациентки.

Гормональная терапия противопоказана при таких экстрагенитальных заболеваниях, как стенокардия, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда и нарушения кровообращения (в анамнезе), тромбозы и тромбоэмболические нарушения (в анамнезе), узловатая мастопатия и рак молочной железы, злокачественные образования щитовидной железы, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной

кишки, хронический холецистопанкреатит, состояние после холецистэктомии [2, 4].

В комплекс лечения больным с ГПЭ по показаниям следует включать диету с пониженным содержанием жиров, углеводов и жидкости; препараты, способствующие коррекции эндокринно-обменных нарушений и нормализующие водно-электролитный обмен; средства, улучшающие состояние центральной нервной системы; витамины; иммуномодуляторы; лечебно-оздоровительные мероприятия; седативные препараты. Профилактически показаны дезагреганты, гепатопротекторы и средства, улучшающие пищеварение. При сопутствующих воспалительных заболеваниях органов малого таза проводят комплексную противовоспалительную терапию [2-4, 6].

Альтернативой хирургическому и гормональному лечению у женщин пре- и постменопаузального возраста ГПЭ является абляция эндометрия, которая бывает гистероскопической (электрохирургическая и лазерная) и баллонной.

Показания к абляции эндометрия: рецидивирующие ГПЭ без атипии, отказ пациентки от гормональной терапии, невозможность проведения гормональной терапии, высокий риск гистерэктомии (при наличии показаний) для жизни пациентки. Перед всеми видами абляции эндометрия необходимо исключить рак эндометрия.

Противопоказания к абляции эндометрия – злокачественные поражения внутренних половых органов, пролапс матки.

Под эффективностью операции абляции эндометрия подразумевают отсутствие маточных кровотечений и рецидива гиперпластических процессов эндометрия [2, 5].

В настоящее время доказано, что при правильном дифференциальном выборе метода лечения и адекватном диспансерном наблюдении у всех больных с гиперпластическими процессами эндометрия можно предотвратить возникновение рака эндометрия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии / Я. В. Бохман. – Ленинград : Медицина, 1989. – 464 с.
2. Кулаков В. И. Гинекология : национальное руководство / Кулаков В. И., Савельева Г. М., Манухин И. Б. – М. : «ГЭОТАР-Медиа», 2009. – 1150 с.
3. Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве : руководство для врачей / И. А. Гилязутдинова, З. Ш. Гилязутдинова, И. М. Боголюбова [и др.]. – М. : МЕДпресс-информ, 2006. – 416 с.

4. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии / В. И. Кулаков, В. Н. Серов, П. Р. Абакарова [и др.] : под общ. редакцией В. И. Кулакова, В. Н. Серова. – М. : Литтерра, 2006. – 1152 с.
5. Рыбалка А. Н. Онкологическая гинекология / А. Н. Рыбалка, В. А. Заболотнов. – Симферополь : изд. КГМУ, 2006. – 472 с.
6. Серов В. Н. Гинекологическая эндокринология / В. Н. Серов, В. Н. Прилепская, Т. В. Овсянникова. – М. : МЕДпресс-информ, 2006. – 528 с.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ГЕНОТИПІВ ВІРУСУ ПАПІЛОМИ ЛЮДИНИ ВИСОКОГО КАНЦЕРОГЕННОГО РИЗИКУ ЯК МАРКЕР ПРОГРЕСІЇ ЦЕРВІКАЛЬНИХ ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНИХ НЕОПЛАЗІЙ

І. В. Кравчук

Кафедра акушерства та гінекології імені професора І. Д. Ланового (зав. – професор Н. І. Генік), Державний вищий навчальний заклад «Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ.

Протягом останніх років накопичено великий фактичний матеріал щодо діагностики і лікування вірусних генітальних інфекцій та зумовленої ними патології шийки матки (ШМ). Однак рівень передпухлинної цервікальної патології серед жінок репродуктивного віку залишається високим, що потребує постійного удосконалення відомих методів лікування та пошуку нових ефективних рішень. На даний час відомий основний етіологічний фактор виникнення цервікальних неоплазій – альтерація екзо- та ендоцервіксу вірусом папіломи людини (ВПЛ) [1]. Інфікованість ВПЛ збільшує ризик розвитку цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (ЦІН) у 10 разів [2].

Діагностика генітальної папіломавірусної інфекції (ГПВІ) складає певні труднощі, оскільки клінічно виражені вірусні ураження ШМ бувають в 1-3%, а субклінічний перебіг спостерігається у 13-34% пацієнтів, в усіх інших випадках має місце латентна інфекція [3]. На сьогодні одним з найбільш чутливих методів для ідентифікації вірусної ДНК визнано полімеразно-ланцюгову реакцію (ПЛР) з типо- і видоспецифічними праймерами, що дозволяє виявити вірусні послідовності в геномі клітин тканини ШМ у 95-100% випадків [4].

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

З метою вивчення вірусного навантаження ВПЛ при генітальному інфікуванні було проведено клініко-лабораторне обстеження у 130 жінок репродуктивного віку (від 22 до 45 років) з патологією ШМ, 48 з яких були інфіковані вірусом папіломи людини високого канцерогенного ризику (ВПЛ ВКР), 52 мали поєднану папіломавірусну та герпетичну інфекції і 30 – практично здорових пацієнток, що звернулись для проведення профілактичного огляду.

Специфічна кількісна діагностика папіломавірусного інфікування проводилась за допомогою методу ПЛР з гібридизаційно-флуорисцентною детекцією у реальному часі (Real-Time PCR) з використанням набору реагентів (ПЛР-комплекту «Амплісенс ВПЧ ВКР Скрин-Титр FRT», виробництва Федеральної бюджетної установи науки (ФБУН) «Центральний науково-дослідний інститут епідеміології», Російська Федерація). Кінцевий результат розраховувався автоматично у логарифмах геномних еквівалентів вірусу (lg GE), нормалізованих на 100 тисяч (10^5) геномів людини. Матеріалом для дослідження був зішкріб з цервікального каналу, зони трансформації та патологічних ділянок, виконаний універсальною цервікальною щіточкою «Cervix-Brush» у пробірку зі спеціальним транспортним середовищем з муколітиком для клінічного матеріалу з уrogenітального тракту жінок (кат. № R12-F) в об'ємі 0,5 мл. Біоматеріал для цитологічної діагностики отримували за допомогою «Cervix-Brush» з поверхні екзоцервіксу, нижньої третини ендцервіксу та перехідної зони; наносили на знежирене скло, маркували, висушували на повітрі та фіксували в суміші спирту з ефіром (50:50), фарбували за Романовським-Гімзою і Папаніколау у модифікації Руденка згідно стандартної методики. Цитограми класифікували згідно класифікації Папаніколау (Pap-smear-teast), виокремлюючи 5 класів цитологічних картин.

Для ретроспективного порівняння впливу фактору ризику на групи осіб у дослідженні використовували статистичний показник відношення шансів (OR, odds ratio) – відношення шансів до того, що подія, яка вивчається, відбудеться до шансів, що подія не відбудеться [5]:

$$OR = \frac{A/B}{C/D} = \frac{A/C}{B/D}$$
, де A, D – кількість хворих з фактором ризику та без нього відповідно; B, C – кількість осіб з групи контролю з фактором

ризиком та без нього відповідно.

Для характеристики ступеня доказовості отриманих даних відношення шансів, використовували довірчий інтервал (CI, *confidens interval*) величини – діапазон навколо значення величини, в якому знаходиться істинне значення цього параметру (з певним рівнем довірчої ймовірності):

$RR \cdot e^{-1.96S} < RR_{ist} < RR \cdot e^{+1.96S}$, де S – середньоквадратичне відхилення.

При OR=1 або при діапазоні CI, що містить 1, статистично значима різниця між групами лікування і контролю відсутня. При OR<1 і діапазоні CI, що не містить 1, ймовірність виникнення події, що вивчається, в групі лікування статистично вища, ніж у групі контролю. При OR>1 і діапазоні CI, що не містить 1, ймовірність виникнення події, що вивчається, в групі лікування статистично нижча, ніж у групі контролю [5].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За допомогою ПЛР з гібридизаційно-флуорисцентною детекцією в реальному часі всіх жінок обстежували на виявлення ДНК ВПЛ ВКР 12 типів у клінічному матеріалі. Обрані типи володіють високою трансформуючою активністю та відповідальні за 95% випадків тяжких цервікальних неоплазій і РШМ. Тому їх виявлення при виконанні нашої роботи було достатнім для досягнення високої діагностичної чутливості. У дослідженні ми діагностували точну кількість віріонів вірусної філогенетичної групи ВПЛ ВКР у стандартній кількості клітин досліджуваного біоматеріалу (а не в об'ємі клінічного зразку) і нормували його на кількість клітин людини, що потрапили в зразок, що дозволило нівелювати можливі варіації результату, пов'язані з неадекватним забором матеріалу. Ґрунтуючись на рекомендаціях ФБУН «Центральний науково-дослідний інститут епідеміології» (2005), а також сучасних даних світової літератури, у роботі дотримувались відповідних порогових значень концентрації ВПЛ в зразках, які отримували шляхом стандартизованого забору. Значення порогових циклів аналізувались програмою обрахунку результатів. У відповідності з цими значеннями автоматично відбувалась побудова калібрувальної прямої і розрахунок концентрацій ДНК людини і ДНК ВПЛ у логарифмах геномних еквівалентів вірусу, нормалізованих на 100 тисяч (10^5) геномів людини.

Кількісне визначення генотипів ВПЛ дозволило розподілити пацієток з патологією ШМ та ГПВІ у дві групи ризику відповідно вірусного навантаження (табл. 1).

Таблиця 1

Вірусне навантаження ВПЛ-інфекції в обстежених пацієток (абс.ч., %)

Копій Іg ВПЛ/10 ⁵ клітин	Група обстежених			
	I (n=52)		II (n=48)	
	абс.	%	абс.	%
>5	19	36,5	17	35,4
3-5	33	63,5	31	64,6
<3	–	–	–	–

Згідно даних, які отримали, використовуючи у діагностиці тест-системи із заданим порогом, 19 (36,5%) пацієток I групи і 17 (35,4%) пацієток II групи мали вірусне навантаження ВПЛ ВКР більше 5lg GE, що трактували як підвищене і гіпотетично асоційоване з високим ризиком розвитку тяжкої неоплазії та РШМ. Відповідно, 33 (63,5%) жінки I групи і 31 (64,6%) II групи мали вірусне навантаження в межах 3-5lg GE, що трактувалось клінічно значущою концентрацією вірусу в ШМ з існуючим ризиком розвитку неоплазії. Навантаження менше 3lg на 10⁵ клітин людини (клінічно малозначуща концентрація ВПЛ ВКР) у жодної пацієтки ми не діагностували.

Було проведено також цитологічний скринінг, що враховував результати тестування на ВПЛ ВКР і типи цитогам за Папаніколау. Згідно аналізу цитогам, у 36,0% пацієток виявляли чіткі зміни епітеліоцитів у вигляді низького ступеня сквамозного інтраепітеліального ураження та у 30,0% – високого. Нормальна цитологічна картина, що відповідає I-му класу згідно класифікації Папаніколау, спостерігалась у 28 (93,3%) пацієток з групи здорових жінок (p<0,05) та лише в 1 (1,0%) жінки з ГПВІ. При умові високого вірусного навантаження ВПЛ (>5 lg) у 27,0% жінок виявляли високий ступінь інтраепітеліальної патології епітеліоцитів, і у жодної пацієтки з такими титрами не діагностувалась «норма» у цитограмах. При навантаженні 3-5 lg у 31,0% жінок виявляли низький ступінь

сквамозного інтраепітеліального ураження та у 21,0% пацієнток верифікували клітини з неможливим виключенням CIN.

Аналізуючи отримані дані, нами висунута гіпотеза щодо існуючої залежності між ступенем вірусного навантаження і розвитком неопластичних змін: середній рівень навантаження ВПЛ ВКР (3-5 lg GE) підвищує можливість виникнення легкого ступеня неоплазії, а високий рівень навантаження (>5 lg GE) – тяжкого ступеня інтраепітеліального ураження. Це перевірили шляхом розрахунку показника відношення шансів (OR) і довели, що вірусне навантаження 3-5 lg достовірно підвищує шанси CIN-I ($p<0,05$) у 29,79 рази (при 95% довірчому інтервалі 1,76-503,16), а вірусне навантаження >5 lg достовірно підвищує шанси CIN-II ($p<0,05$) у 22,80 рази (при 95% довірчому інтервалі 1,35-386,20) (табл. 2).

Таблиця 2

Характеристика рівня прогресії ВПЛ і цитограм в обстежених жінок

Результат цитології	Вірусне навантаження ВПЛ ВКР ($\lg/10^5$) в обстежених групах жінок (абс.ч., %)			OR ¹ (95% CI)	OR ² (95% CI)
	0	3-5	>5		
	Контрольна (n=30)	I і II групи (n=100)			
Normal	28 (93,3%)	1 (1,0%)*	–	0,001 (0,0002-0,01)	0,0004 ($2,04 \times 10^{-5}$ -0,009)
ASK-US	2 (6,7%)	8 (8,0%)	1 (1,0%)	1,23 (0,25-6,13)	0,14 (0,01-1,62)
ASK-H	–	21 (21,0%)*	3 (3,0%) ^o	17,14 (1,01-292,00)	2,19 (0,11-43,59)
LSIL (CIN-I)	–	31 (31,0%)*	5 (5,0%) ^o	29,79 (1,76-503,20)	3,51 (0,19-65,37)
HSIL (CIN-II)	–	3 (3,0%)	27 (27,0%)* ^o	3,03 (0,15-60,43)	22,82 (1,35-386,20)

Примітки:

1. Normal – багатошаровий плоский епітелій; ASC-US (atypical squamous cells of undetermined significance) – атипові сквамозні клітини нез'ясованого генезу; ASC-H (atypical squamous cellsh – cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion) – атипові сквамозні клітини з неможливим виключенням HSIL; HSIL/LSIL (high-grade / low-grade squamous intraepithelial lesion) – високий / низький ступінь сквамозного інтраепітеліального ураження;
2. OR¹ – відношення шансів між 3-5 lg/10⁵ і 0 lg/10⁵;
3. OR² – відношення шансів між >5 lg/10⁵ і 0 lg/10⁵;
4. * – достовірність різниці показників з контрольною групою (p<0,05);
5. ° – достовірність різниці показників між 3-5 lg/10⁵ і >5 lg/10⁵ (p<0,05).

Таким чином, підвищене навантаження ВПЛ ВКР у жінок з ГПВІ асоціюється з прогресією неопластичних цервікальних процесів, а при клінічно значущій концентрації ВПЛ існує ризик розвитку ЦІН в майбутньому.

ВИСНОВКИ

В підсумку досліджень, можна зазначити, що застосування методу кількісного визначення вірусного навантаження дозволяє виявити точну кількість вірусних геномів, нормувавши їх на кількість клітин людини. Встановлений взаємозв'язок між порогом клінічної значущості ГПВІ та цервікальною патологією засвідчує прогресію інтраепітеліального ураження при високому вірусному навантаженні ВПЛ.

Захворювання шийки матки у 36,0% пацієток характеризується навантаженням вірусу папіломи людини високого канцерогенного ризику більше 5 lg геномних еквівалентів, що підвищує шанси CIN II (p<0,05) у 22,80 рази (при 95% довірчому інтервалі 1,35-386,20), а у 64,0% пацієток – навантаженням вірусу папіломи людини високого канцерогенного ризику 3-5 lg геномних еквівалентів, що підвищує шанси CIN I (p<0,05) у 29,79 рази (при 95% довірчому інтервалі 1,76-503,16).

ЛІТЕРАТУРА

1. Прилепская В. И. Значение вирусов папилломы человека в развитии диспластических процессов шейки матки / В. И. Прилепская, Н. И. Кондриков, Т. Н. Бебнева // Гинекология. – 2000. – Т. 2, № 3. – С. 56–59.

2. Lorincz A. T. Human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cytology in cervical screening programs / A. T. Lorincz, R. M. Richart // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2003. – № 127. – P. 959–968.
3. Коханевич Е. В. Кольпоцервикоскопия. Атлас / Е. В. Коханевич, К. П. Ганина, В. В. Суменко. – К. : Гидромакс, 2004. – 116 с.
4. Detection of human papillomavirus DNA by PCR / microfluorometry for screening of cervical cancer / A. Yamaguchi, N. Hashimoto, W. Tsutae [et al.] // Clinica Chimica Acta. – 2002. – Vol. 318. – P. 41–49.
5. Бабич П. Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятие, вычисление и интерпретация / П. Н. Бабич, А. В. Чубенко, С. Н. Лапач // Український медичний часопис. – 2005. – № 2 (46). – С. 113–119.

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ЖЕНЩИН

М. В. Криштопа, А. С. Фуксзон

Учебно-научный институт последипломного образования Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького (директор – член-корр. НАМН Украины, профессор В. И. Черний), г. Донецк.

Холодное время года, весна или осень, для многих из нас неразрывно связано с повышением вероятности пасть жертвой того или иного заболевания – повышается заболеваемость острыми респираторными вирусными инфекциями, напоминает о себе хроническая патология, отмечаются рецидивы заболеваний мочевыводящих путей. Развитие инфекций мочевыводящих путей, наиболее распространенными из которых являются острый и хронический циститы, особенно часто выявляемые у представительниц прекрасного пола, может быть обусловлено различными причинами. Но чем бы ни была вызвана болезнь, она определенно «случится» не к месту и принесет значительный дискомфорт.

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) занимают 2-е место после инфекций респираторного тракта как причина обращения пациентов в амбулаторные лечебные учреждения [1]. Заболеваемость ИМП зависит от пола и возраста пациентов, в частности, установлено, что острый цистит

(ОЦ) намного чаще встречается у женщин, чем у мужчин. К 24 годам у 1/3 женщин развивается, по крайней мере, один эпизод ИМП, требующий назначения антимикробной терапии. Распространенность ОЦ среди женщин 18-40 лет достигает 500-700 случаев на 1000 женщин в год [2]. В исследовании СОНАР авторами были собраны и проанализированы данные о распространенности ОЦ в странах СНГ. Полученные результаты свидетельствуют о том, что к 18-20 годам, по крайней мере, 1 эпизод инфекции развивается у 20,0% женщин. Однако значение ОЦ обусловлено не только широкой распространенностью, но и прямыми и косвенными затратами на лечение, а также снижением качества жизни пациенток [6]. Установлено, что около 15,0% всех назначений антимикробных препаратов в амбулаторных условиях – это назначения по поводу ИМП. В США ежегодно расходуется более 1 млрд. долларов на терапию ИМП [9].

Что будет, если мы не будем назначать антибактериальную терапию при ОЦ. По данным авторов, более 50,0% женщин будут иметь клиническое и микробиологическое излечение в течение нескольких дней или недель. 277 женщин получали плацебо – через 1 неделю у 28,0% отсутствовали симптомы, через 6 недель у 45,0% – негативный бакпосев [8]. Следующая группа исследователей отметила, что 54,0% женщин были асимптоматичны через 3 дня. Но терапия нитрофуранами позволяла быстрее избавиться от симптомов [7]. Таким образом, не во всех случаях необходимо начинать с антибактериальной терапии, но при отсутствии улучшения состояния без нее невозможно обойтись. Выбор антибактериальной терапии во многом определяет эффективность лечения ОЦ, приводит к быстрому исчезновению клинических и лабораторных симптомов заболевания и, вероятно, снижает риск рецидивов ОЦ. При выборе антимикробной терапии ОЦ традиционно исходят, прежде всего, из спектра наиболее частых возбудителей. Микробиологической особенностью цистита является хорошо предсказуемый спектр уропатогенов. Известно, что в 96,0% случаев ОЦ вызывается одним возбудителем. Наиболее частым уропатогеном является *Escherichia coli*, которая выделяется у 73,9% пациенток, что вполне соответствует данным, полученным в зарубежных исследованиях. Другие микроорганизмы вызывают ОЦ значительно реже: *Klebsiella pneumoniae* выделена у 6,4% пациенток с ОЦ, *Proteus spp.* – у 2,0%, *Staphylococcus epidermidis* – у 2,0%, *Enterococcus faecalis* – у 4,4%, *Enterococcus spp.* – у 1,0% [1]. В связи с этим при эмпирическом выборе антимикробной терапии ОЦ предпочтение

отдают, прежде всего, препаратам, обладающим хорошей активностью против грамотрицательных бактерий.

Стандартом в лечении ОЦ являются антимикробные препараты – особая группа лекарственных средств, для которых характерно изменение активности по отношению к возбудителям инфекций. Способность микроорганизмов формировать устойчивость к антибиотикам сопряжена с рядом негативных последствий, как для отдельных пациентов, так и для общества в целом. При устойчивости уропатогенов к антибиотикам может возрастать вероятность неудачи эмпирического лечения конкретного пациента. Назначить адекватную терапию и предотвратить неблагоприятный исход возможно только при своевременном получении данных о спектре и уровне антибиотикорезистентности. В настоящее время имеются убедительные данные, полученные как в исследованиях *in vitro*, так и в клинических испытаниях, позволяющие утверждать, что клиническая и микробиологическая эффективность отдельных антибиотиков может снижаться.

Немаловажным требованием, предъявляемым к препаратам для терапии ОЦ, является низкий уровень резистентности уропатогенов к этому антибиотику в регионе. В настоящее время в мире накоплено достаточно данных как о структуре возбудителей ИМП, так и о состоянии резистентности этих возбудителей к антибактериальным препаратам. Установлен относительно высокий уровень резистентности к нефторированным хинолонам (налидиксовая кислота) – 8,9%. Фторированные хинолоны обладают высокой активностью. Выявлена одинаковая частота выделения резистентных штаммов для препаратов II (норфлоксацин, ципрофлоксацин) и III поколения (левофлоксацин) – 4,8%. Резистентные к амоксициллину/клавуланату штаммы выделены в 0,8% случаев. Не выявлено резистентных штаммов к пероральным цефалоспорином II-III поколения (цефуроксим, цефтибутен), нитрофурантоину, фосфомицину.

Таким образом, данные о резистентности основных уропатогенов, прежде всего *E.coli*, позволяют исключить из числа рекомендуемых препараты, к которым сформировался высокий уровень резистентности [3, 4].

В последние годы появляется все больше исследований, свидетельствующих о том, что для эрадикации уропатогенов у пациентов с ОЦ и для предупреждения рецидивов заболевания в будущем необходимо

создавать не только, а может быть, и не столько высокие мочевые концентрации антибиотика, но и добиваться поддержания высоких концентраций в тканях мочевого пузыря, прежде всего, в его слизистой оболочке. Это связано с накоплением данных, заставляющих пересмотреть особенности патогенеза ОЦ. Длительное время основной моделью, описывающей развитие инфекционного процесса при ОЦ, была концепция размножения бактерий в просвете мочевого пузыря и развития пристеночного воспаления. В настоящее время накоплено достаточно информации, позволяющей утверждать, что ведущее значение в развитии ОЦ имеет уропатогенная кишечная палочка, локализуемая в межклеточном пространстве слизистой оболочки мочевого пузыря и (не исключено) внутри уроэпителия [5, 6, 9].

В настоящее время в арсенале врача присутствует достаточно широкий набор антимикробных препаратов, применение которых позволяет проводить эффективную терапию ОЦ. К таким препаратам относятся ингибиторозащищенные β -лактамы (ко-амоксиклав), пероральные цефалоспорины (цефуроксим, цефиксим), фторхинолоны с высокой почечной экскрецией (левофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, ципрофлоксацин), нитрофурантоин, фосфомицин. При выборе антимикробных препаратов у пациентов с ОЦ важное место занимает оценка уровня резистентности основных уропатогенов. Анализ российских данных позволяет исключить из числа препаратов выбора антибиотики, к которым отмечается высокий уровень резистентности; к таким препаратам относятся ампициллин, амоксициллин, ко-тримоксазол, нитроксалин. Для сравнения эффективности разных антимикробных препаратов необходимо, прежде всего, использовать результаты клинических исследований, систематические обзоры и метаанализы. Существующие клинические данные позволяют утверждать, что наиболее эффективными препаратами для терапии ОЦ остаются фторхинолоны и цефалоспорины 3 поколения.

Современное руководствоEAU 2013 года первым пунктом отмечает профилактику рецидивирующего цистита. Основным в рекомендациях является вакцинация и пробиотики для восстановления лактобактерий влагалища, продуцирующих H_2O_2 , также применяются для предотвращения рецидива. Однако определенных доказанных данных об их эффективности еще нет. Также отмечено, что ежедневный прием клюквы (сок или таблетки) или брусники снижает частоту рецидивов ИМП на 30,0% (антибиотики – на 95,0%). Рекомендовано изменение образа

жизни для снижения риска: избегать использования спермицидов и диафрагмы для контрацепции, использовать альтернативные методы контрацепции, защищающие от инфекций, передаваемых половым путем, использовать гигиенические меры, увеличивать прием жидкости. Медикаментозная профилактика может быть использована без антибактериальных препаратов. В этом контексте интересным представляется применение препаратов, которые могут послужить альтернативой антибиотикам при лечении цистита. Одно из таких лекарственных средств – препарат амбовит, который на отечественном рынке представляет компания «ФИТА». Амбовит является комбинацией растительных экстрактов: почек березы, почек черного тополя, листьев земляники, шалфея, алоэ, спорыша, зверобоя, тысячелистника, бессмертника, дурнишника, листа лесного ореха.

Амбовит содержит комплекс биологически активных соединений, что обуславливает мочегонное, антисептическое, дезинтоксикационное, антиоксидантное, желчегонное действие и способствует нормализации обмена веществ, усиливает синтез гормонов и регенерацию тканей. Препарат обеспечивает: быстрое клиническое улучшение (уменьшение боли и дискомфорта, нормализацию мочеиспускания, улучшение половой функции); стойкий продолжительный эффект (после проведенного курса лечения терапевтическое последствие сохраняется длительное время); высокую безопасность и хорошую переносимость (натуральный состав, отсутствие побочных эффектов, нет возрастных ограничений).

Обладая иммуномодулирующим действием, стимулирует иммунную систему и улучшает общее состояние организма, восстанавливает половую активность и повышает либидо за счет непосредственного стимулирования центров сексуальной активности, гипоталамуса и лимбической системы. Способствует обновлению нормальной микрофлоры мочеполовых путей, снижению риска развития аденомы предстательной железы, нормализации функционирования простаты. Обладает мочегонным, спазмолитическим действием. Повышает иммунитет. Рекомендован в комплексном лечении хронических и острых циститов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чувствительность возбудителей инфекций мочевыводящих путей, выделенных в Российской Федерации, к пероральному цефалоспорино III поколения цефиксиму / В. В. Рафальский, С. С. Белокрысенко, И. В. Малеев [и др.] // Леч. врач. – 2008. – № 8. – С. 27–29.

2. Amoxicillin/clavulanic acid and trimethoprim in the treatment of urinary infection in primary care / J. Casas Rodriguez, J. Pallares Robles, A. Guarga Rojas [et al.] // *Aten. Primaria*. – 1990. – Vol. 7. – P. 127–130.
3. Comparison of single-dose administration and three-day course of amoxicillin with those of clavulanic acid for treatment of uncomplicated urinary tract infection in women / R. Raz, E. Rottensterich, S. Boger [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1991. – Vol. 35. – P. 1688–1690.
4. Escherichia coli from Urine of Female Patients with Urinary Tract Infections Is Competent for Intracellular Bacterial Community Formation / C. K. Garofalo, T. M. Hooton, S. M. Martin [et al.] // *Infect. Immun.* – 2007. – Vol. 75. – P. 52–60.
5. Filamentation by Escherichia coli subverts innate defenses during urinary tract infection / S. S. Justice, D. A. Hunstad, P. C. Seed [et al.] // *Proc. Nation. Acad. Sci.* – 2006. – Vol. 103. – P. 19884–19889.
6. Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women / T. C. M. Christiaens, M. De Meyere, G. Verschraegen [et al.] // *Br. J. Gen. Pract.* – 2002. – Vol. 52. – P. 729–734.
7. The natural course of uncomplicated lower urinary tract infection in women illustrated by a randomized placebo controlled study / S. A. Ferry, S. E. Holm, H. Stenlund [et al.] // *Scand. J. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 36. – P. 296–301.
8. Virulence Factors in Urinary Escherichia coli Strains: Phylogenetic Background and Quinolone and Fluoroquinolone Resistance / G. Piatti, A. Mannini, M. Balistreri [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2008. – Vol. 46. – P. 480–487.

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ПОСЛІДУ ЯК МАРКЕРИ

ДІАГНОСТИКИ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО ІНФІКУВАННЯ

О. М. Куца

Кафедра акушерства та гінекології імені професора І. Д. Ланового (зав. – професор Н. І. Генік), Державний вищий навчальний заклад «Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ.

Як вказують дані літератури, у жінок, інфікованих TORCH-патогенами, кількість гестаційних ускладнень під час вагітності та патологічного перебігу пологів вдвічі більша, ніж у здорових вагітних.

Значно збільшується частота оперативних втручань (особливо кесарського розтину), що зумовлено порушенням стану плода, спостерігається збільшення випадків синдрому дезадаптації, так само, як і проявів гіпоксично-ішемічного ураження центральної нервової системи та гепатолієнального синдрому, висока перинатальна смертність [1, 7]. Це диктує необхідність розробки інформативних діагностичних критеріїв ураження плода при інфікуванні матері поєднаними формами TORCH-патогенів, а також ефективних лікувально-профілактичних заходів для цих жінок та їх новонароджених дітей.

Великий відсоток серед ускладнень інфікування вагітних інфекціями групи TORCH складає невиношування вагітності. В структуру невиношування біля 25% входить звиклий викидень, як правило, дане ускладнення відбувається в I триместрі по типу вагітності, що не розвивається. За даними літератури, загибель ембріону обумовлена патологічним розвитком зиготи, ембріону, плода і плаценти, до 50-60% ранніх викиднів пов'язано з хромосомними аномаліями зародку [3]. Проте, ці порушення можуть бути зумовлені цілим рядом причин – інфекцією, радіацією, стресовим станом та ін. Аналіз даних літератури дозволяє зробити висновки про те, що персистуюча інфекція, вірусна і бактеріальна, є одними із основних факторів невиношування вагітності [6]. Навіть у випадку відсутності прямої специфічної дії інфекційних агентів на плід, порушення репродуктивної системи викликані персистенцією їх в ендометрії та розвитком хронічного ендометриту, а також наявністю супутніх ендокринопатій і аутоімунних порушень. На думку авторів, велику роль відіграють мікроорганізми умовно-патогенної групи [2, 8], а саме: асоціації мікроорганізмів (стафілококів, ентеробактерій, анаеробів, стрептококів, вірусів герпесу, хламідій, гонококів), в той час як монокультури зустрічаються порівняно рідко [4, 5].

В літературі надається багато прикладів про роль генітального мікоплазмозу і уреаплазмозу в етіології вагітності, що не розвивається, спонтанного викидню і внутрішньоутробного інфікування плоду [1, 9]. При невиношуванні вагітності мікоплазма виявляється у 20-25% [10]. Уреаплазма часто є провідником вірусів, тому при її виявленні необхідно проводити вірусологічне дослідження для виявлення змішаної інфекції [1, 10, 14].

Додатково до вказаних інфекцій за клінічними і епідеміологічними показами необхідно проводити дослідження вагітних на групу інфекцій,

що умовно позначаються «парент-віруси». Серед них необхідно виділити парвовірус В19 (лат. parvus – маленький + вірус), тому що він є найбільш поширений у даній групі. На сьогодні в багатьох європейських країнах існує велика заклопотаність з приводу розповсюдження цього нового вірусу [12, 13]. Ця заклопотаність викликана, головним чином, тією обставиною, що у ряді випадків інфекція перебігає безсимптомно, вірус набуває все більшого поширення, і за відсутності належної діагностики епідеміологічна ситуація ризикує вийти з-під контролю. Незважаючи на значну кількість наукових публікацій у даному напрямі, досліджувану проблему не можна вважати цілком вирішеною. У першу чергу це стосується етіопатогенетичної ролі поєднаних форм внутрішньоутробних інфекцій у розвитку фетоплацентарної недостатності, прееклампсії й анемії вагітних, а також можливості шляхів їх зниження. Все вищевказане свідчить про актуальність досліджуваної проблеми.

Морфологічне дослідження посліду більшість авторів вважає «золотим стандартом» для діагностики внутрішньоутробних інфекцій [11]. За даними наукової літератури, незважаючи на поліетіологічність, в розвитку плацентарної недостатності є певні закономірності. На ранньому етапі під впливом одного чи кількох патологічних факторів відбувається активація функцій плаценти, підвищення компенсаторно-приспосувальних процесів. При тривалій дії пошкоджуючих факторів надмірна активація діяльності плаценти і напруження всіх компенсаторних механізмів змінюються пригніченням, дезорганізацією основних функцій і розвитком незворотних процесів в плацентарній тканині.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

Нами обстежено 90 вагітних із високим ризиком внутрішньоутробного інфікування в термінах гестації від 8 до 40 тижнів. Залежно від інфекційного фактору проведено патоморфологічне дослідження у 20 жінок I групи з вірусною інфекцією, з бактеріальною (II група) – у 20 жінок і змішаною (вірусно-бактеріальною) інфекцією (III група) – 30 жінок, IV-ту групу склали вагітні із парвовірусним інфікуванням (n=20).

Патоморфологічне дослідження проводили на кафедрі анатомії людини, топографічної анатомії й оперативної хірургії ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет». Для дослідження забирали тканину плаценти та екстраплацентарні оболонки. Із плаценти

матеріал забирали таким чином, щоб у гістопрепаратах обов'язково були хоріальна пластина, ворсинчастий хоріон і материнська поверхня.

Гістологічні препарати досліджувались світлооптично на мікроскопі MICROS MC 300. Мікрофотографування здійснювали за допомогою цифрової фотокамери CAM V400 із використанням програмного забезпечення BioVision.

При світлооптичному дослідженні ворсин хоріона аналізували 5 груп параметрів: 1) ступінь дозрівання ворсин і відповідність їх гестаційному періоду; 2) виразність і характер клітинної інфільтрації строми ворсин; 3) вираженість судинно-альтеративних порушень; 4) інволютивні ознаки; 5) компенсаторні реакції.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

При патоморфологічному дослідженні плацент жінок I-ї групи (при вірусному інфікуванні) найбільш виражені дистрофічно-запальні зміни, які переважно мали поширений характер. У базальних пластинках плацент виявлялися зміни децидуальних клітин і трофобласту у вигляді вакуолізації цитоплазми. Окремі клітини мали нерівні контури ядра, нерівномірний периферичний розподіл хроматину та гомогенне сірувате світле забарвлення центральних ділянок, інші – каріомегалічні зміни з посиленням базофілії.

При вірусному інфікуванні значні зміни відбувалися і у ворсинчастому хоріоні. При цьому уражались ворсини різного калібру з різним ступенем вогнищевої або дифузної запальної інфільтрації. До складу інфільтратів входили клітини лімфоїдного ряду, в тому числі плазматичні, і клітини Кащенко-Гофбауера, поодинокі нейтрофільні лейкоцити, які піддавалися розпаду. У волокнах строми ворсин і стінках судин виявляли дистрофічні та деструктивні зміни. При цьому у дрібних і великих судинах пошкодження ендотелію супроводжувалися тромбозом з організацією тромбів і їх петрифікацією в подальшому.

В амніоні плаценти можливо утворення осередкових багаторядних розростань епітелію, подекуди з ацидофільним некрозом. Строма амніону у багатьох випадках набрякла, рідше у ній визначаються дистрофічні зміни, зокрема гіаліноз. Базальна мембрана амніотичного епітелію потовщена. У екстраплацентарних оболонках епітелій амніону іноді на великих ділянках некротизований, спонгіозний шар із явищами набряку. У гладкому хоріоні виявляються дистрофічні зміни у клітинах периферичного трофобласту, осередки некрозу.

У децидуальній оболонці виникають зміни такого ж характеру, що й у базальній пластинці плаценти. Децидуальні клітини піддаються вогнищевому розпаду й ацидофільному некрозу. Простежується також виражена лімфоцитарно-плазмоцитарна інфільтрація оболонок як поблизу плацентарного диска, так і біля дистального полюса плодового мішка. Причому як і в інфільтратах іншої локалізації, тут також визначається тенденція до розпаду клітин запальних інфільтратів. Візуалізуються вогнищеві крововиливи. При тривалому перебігу вірусного плацентиту в оболонках можна виявити ділянки склерозу.

При патоморфологічному дослідженні плацент жінок при бактеріальному інфікуванні найбільш виражені дистрофічно-запальні зміни виявлені у базальній пластинці плаценти. При перериванні вагітності у терміні до 14 тижнів значна частина децидуальних клітин і клітин периферичного трофобласту (при термінових і передчасних пологах кількість клітин із дистрофічними змінами є меншою) збільшена у розмірах, цитоплазма їх пінистого вигляду, у ній візуалізуються вакуолі різних розмірів.

В усіх вивчених плацентах відзначається осередкове або дифузне ураження ворсинчастого хоріона із втягненням в інфекційний процес ворсин різного калібру. Вони полягають, насамперед, в ураженні синцитіотрофобласта та цитотрофобласта ворсин, який стає потовщеним. Субмікроскопічно також яскраво виражена вакуолізація синцитіотрофобласта із втратою ним мікроворсинок. Ядра мають спотворену форму із хаотично розподіленими грудочками гетерохроматину. Органели прослідковуються тяжко, оскільки, здебільшого, трансформовані в різнокаліберні вакуолі із дрібнозернистим вмістом. Місцями, а іноді на всій поверхні ворсин, ядра трофобласта розташовуються у кілька рядів (проліферація трофобласта).

В амніоні місцями відбувається десквамація, місцями – проліферація амніону з утворенням осередкових багаторядних розростань, які у подальшому піддаються дистрофічним змінам і некрозу з пікнозом ядер і лізисом. Строма амніону виглядає частіше набряклою, гомогенізованою, іноді у ній розвиваються більш важкі дистрофічні зміни, часом вона піддається гіалінозу.

Позаплацентарні оболонки посліду при мікроскопічному дослідженні також у значній мірі змінені. Характер змін в екстраплацентарних оболонках аналогічний тим, які спостерігаються в

інших структурах органу. Ураження, як правило, вогнищеві, виявляються як у ділянках, що розташовані поблизу плацентарного диску, так і на периферії плодового мішка.

У амніоні виявляються осередки десквамації, проліферації амніоцитів. Базальна мембрана амніону нерівномірна. Зустрічаються ділянки її вираженого потовщення, гомогенізації. У той же час наявні зони її різкого стоншення. У гладкому хоріоні відзначаються дистрофічні зміни волокон і периферичного трофобласту, у децидуальній оболонці – також характерна трансформація децидуальних клітин. Тут же визначаються і лімфоцитарні інфільтрати з домішкою нейтрофільних лейкоцитів, відзначаються також великі маси фібриноїду, ділянки склерозу та відкладення солей кальцію.

Поєднання бактеріальних і вірусних уражень супроводжується посиленням структурних змін у тканині плаценти й оболонках.

Структурні зміни плаценти при змішаній інфекції демонструють симптомокомплекс поєднання дифузно-вогнищевого запалення та дистрофічно-некротичних змін із хронічною плацентарною недостатністю, основним компонентом якої є порушення диференціювання плацентарної тканини (тотальне відставання диференціювання проміжних ворсин незрілого або зрілого типу, а також прискорене дозрівання ворсин з активацією інволютивних процесів), помірно виражені пристосувально-компенсаторні судинні та клітинні реакції ворсин і різко виражені інволютивні зміни.

При патоморфологічному дослідженні плацент жінок, інфікованих парвовірусом В19, виявлено наступні патологічні зміни: базальна пластинка плаценти – з вираженою вогнищевою лімфоцитарно-макрофагальною інфільтрацією. Поряд із запальним інфільтратом візуалізуються мультицелюлярні фокальні некрози. У хоріальній пластинці плаценти відзначаються дрібноосередкові некрози з вираженою базофілією.

У ворсинчастому хоріоні відмічається набряк строми незмінених ворсин, фіброз строми, лімфоцитарна периваскулярна інфільтрація. У судинах плаценти спостерігається стаз формених елементів крові. Стінки судин потовщені, гомогенізовані, просвіти частини судин звужені.

Електронномікроскопічно виявляється периваскулярний набряк і дистрофічні зміни в цито- та синцитіотрофобласті. Зокрема, в стінці гемокапілярів помітне сплюснення ендотелію, втрата чіткості візуалізації

базальної мембрани; в просвіті – складж еритроцитів. У клітинах цитотрофобласта змінена конфігурація ядра, виявляється дисконплектація крист мітохондрій, розширення цистерн ендоплазматичної сітки. Синцитіотрофобласт вакуолізований, частина його мікворосинок десквамована (рис. 1).

Екстраплацентарні оболонки набряклі, шари місцями зруйновані. Набряк особливо чітко візуалізується периваскулярно. Поряд із цим, відмічається лімфоцитарно-макрофагальна інфільтрація з домішкою нейтрофільних лейкоцитів. У деяких капілярах, артеріолах і венулах спостерігаються гіалінові тромби.

Таким чином, при інфікуванні парвовірусом В19 найбільш виражені структурні зміни відбуваються у базальній пластинці плаценти – фокальні некрози з лімфоцитарно-макрофагальною інфільтрацією.

ВИСНОВКИ

Таким чином, плацентарна недостатність, спричинена внутрішньоутробним вірусним, бактеріальним інфікуванням, морфологічно проявлялася змінами у базальній пластинці плаценти, ворсинчастому хоріоні, децидуальній оболонці, амніоні. На ранньому етапі інфікування відбувалися активація функцій плаценти, підвищення компенсаторно-приспосувальних процесів. При тривалій дії комплексу пошкоджуючих інфекційних факторів – надмірна активація діяльності плаценти змінювалася пригніченням, дезорганізацією основних функцій і розвитком незворотних процесів у плацентарній тканині.

Найбільш виражені структурні зміни у базальній пластинці плаценти, що проявлялися морфологічно локальними некрозами з вираженою лімфоцитарно-макрофагальною інфільтрацією, виявлялися при ураженні парвовірусом В19, що, очевидно, і пояснює негативні перинатальні наслідки у даної категорії пацієнток.

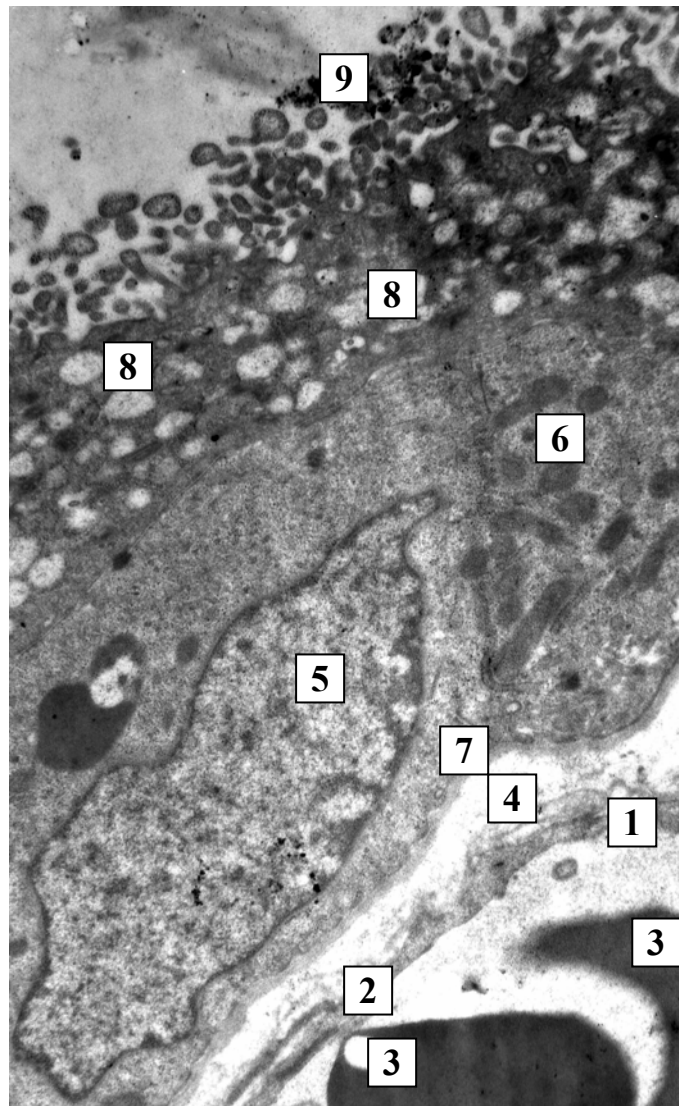


Рис. 1. Породілля П., 33 тижні вагітності з парвовірусним інфікуванням та наявністю неімунного набряку плоду.

Ультраструктура ворсин хоріона. 1 – ендотелій, 2 – базальна мембрана, 3 – еритроцити, 4 – периваскулярний набряк, 5 – ядро цитотрофобласта, 6 – мітохондрії, 7 – ендоплазматична сітка, 8 – вакуолі синцитіотрофобласта, 9 – десквамовані мікроросинки. Зб.: 6400.

ЛІТЕРАТУРА

1. Васильєва Н. А. Вплив TORCH-інфекцій на перебіг вагітності / Н. А. Васильєва, М. І. Жилиєв, О. Л. Івахів // Інфекційні хвороби. – 2004. – №2. – С. 35–39.
2. Вірусні інфекції TORCH-комплексу при патології її репродукції / І. Г. Кольцова, А. П. Боровик, П. З. Протченко [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2005. – № 3. – С. 111–115.

3. Внутриутробные инфекции и патология новорожденных / Под ред. К. В. Орехова. – М. : Медпрактика, 2002. – 252 с.
4. Инфекции в акушерстве и гинекологии : практическое руководство / Под ред. В. К. Чайки. – Донецк : ООО «Альматео», 2006. – 640 с.
5. Клиника, диагностика и лечение TORCH-инфекций во время беременности. Учебно-методическое пособие // О. И. Гусева, Н. Ю. Каткова, Т. С. Качалина [и др.]. – Н. Новгород : Изд.-во НГМА, 2005. – 46 с.
6. Петерсен Эйко Э. Инфекции в акушерстве и гинекологии : пер с англ. иллюстрир. руководство / Эйко Э. Петерсен. – М. : МЕДпресс-информ, 2007. – 352 с.
7. Риск вертикального инфицирования и особенности течения неонатального периода у детей с внутриутробной инфекцией / А. Л. Заплатников, М. Ю. Корнева, Н. А. Коровина [и др.] // Рус. мед. журнал. – 2005. – № 1. – С. 45–47.
8. Сидорова И. С. Внутриутробные инфекции : учеб. пособие для системы послевуз. проф. образования врачей / И. С. Сидорова, И. О. Макаров, Н. А. Матвиенко. – М. : МИА, 2006. – 175 с.
9. Тареева Т. Г. Перинатальные аспекты смешанной уrogenитальной инфекции : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Тареева Т. Г. – М., 2000. – 46 с.
10. Фофанова И. Ю. Роль микоплазменной инфекции в акушерстве и гинекологии / И. Ю. Фофанова // Гинекология. – 2000. – № 3. – С. 70–72.
11. Цинзерлинг В. А. Перинатальные инфекции: Вопросы патогенеза, морфолог. диагностики и клинико-морфологических сопоставлений : практ. руководство / В. А. Цинзерлинг, В. Ф. Мельникова. – СПб. : ЭЛБИ СПб., 2002. – 350 с.
12. Detection of human parvovirus B19 infection in first-trimester fetal loss / M. Nyman, T. Tolfvenstam, K. Petersson [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2002. – Vol. 99, № 5, pt. 1. – P. 795–798.
13. Human parvovirus B19 infection during pregnancy – value of modern molecular and serological diagnostics / M. Enders, G. Schalasta, C. Baisch [et al.] // J. Clin. Virol. – 2006. – Vol. 35, № 4. – P. 400–406.
14. TORCH-инфекции в акушерстве и неонатологии / под ред. Т. К. Знаменской. – К., 2008. – 200 с.

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ ФИТОТЕРАПИЯ ДИСГОРМОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

С. А. Ласачко

Донецкий региональный центр охраны материнства и детства; кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии УНИПО, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького (ген. директор ДРЦОМД, зав. кафедрой – чл.-корр. АМНУ, профессор В. К. Чайка), г. Донецк.

В последние годы все большее внимание уделяется специалистами сочетанной патологии репродуктивной системы и молочных желез (МЖ). Молочная железа, как орган-мишень биологически активных молекул репродуктивной системы, многими авторами рассматривается в качестве «зеркала», отражающего состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси [4, 6, 8, 10]. Согласно статистике, распространенность «мастопатии» и других дисгормональных заболеваний молочных желез (ДЗМЖ) достигает 50-60% среди женщин репродуктивного возраста, среди гинекологических пациенток ДЗМЖ диагностируются в 75-90% случаев [2, 11]. В настоящее время доказана роль гиперпролактинемии, абсолютной и относительной гиперэстрогении в развитии пролиферативных процессов в паренхиме молочных желез [7]. Бесплодие, обусловленное недостаточностью лютеиновой фазы (НЛФ) или ановуляцией, диагностируется у 10-25% женщин с дисгормональными заболеваниями молочных желез. Также у этих женщин чаще регистрируются нарушения менструального цикла (НМЦ), миома матки и другие гинекологические заболевания. Одним из важнейших показателей состояния репродуктивного здоровья женщины является ее менструальная функция (МФ), при этом ее регуляция осуществляется преимущественно системой гипоталамус-гипофиз-яичники. Кроме того, в становлении МФ играют огромную роль надпочечниковая, тиреоидная системы, надгипоталамические структуры [5, 9, 13].

Важно, что дисфункция репродуктивной системы определяется не только гипер- или гипопродукцией гормонов, но и снижением или повышением их биологической активности на фоне нормального содержания в сыворотке крови (так называемые состояния «скрытой» гипо- или гипергормонемии). Причиной таких состояний считают нарушения рецепторного восприятия (изменение числа и активности рецепторов в органах-мишенях, наличие неопределяемых лабораторно

изоформ в виде биологически активных молекул гормона, а также нарушение соотношения между уровнями функционально связанных гормонов (например, эстроген/прогестерон, тиреотропный гормон/пролактин и т.д) [1, 3, 12].

Целью данного исследования стало изучение эффективности лечения ДЗМЖ многокомпонентным фитопрепаратом витокан у женщин репродуктивного возраста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 123 женщины репродуктивного возраста с ДЗМЖ, которые обратились в Донецкий региональный центр охраны материнства и детства (ДРЦОМД) в отделение диагностики и лечения заболеваний молочных желез. На первом этапе исследования было проведено анкетирование, проанализированы данные соматического, акушерско-гинекологического анамнеза, проведено комплексное обследование пациенток. Состояние репродуктивной системы оценивали по результатам клинического, ультразвукового (УЗИ) и лабораторных методов исследования. Обследование МЖ выполняли согласно алгоритму (Приказ Министерства здравоохранения Украины №676 от 31.12.2004) с использованием клинического, ультразвукового, рентгенологического (с 40 лет), цитологического методов. Проводился опрос, тщательный сбор жалоб, связь с менструальным циклом. Интенсивность боли в МЖ при наличии мастодинии уточнялась с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) от 0 до 10 баллов. ВАШ пациентки заполняли самостоятельно. После осмотра и пальпации состояние МЖ оценивали по шкале Л. Н. Сидоренко (1991), при наличии отделяемого из сосков проводилось цитологическое исследование. УЗИ МЖ выполнялось на аппарате Simens, Германия, линейным датчиком с частотой 10 МГц.

При исследовании гормонального фона определяли уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютропина (ЛГ), пролактина (ПРЛ) иммунохемилюминесцентным методом с использованием наборов «Immulite» на автоматическом анализаторе «Diagnostic Products Corporation» (США).

Критериями включения в исследование были: репродуктивный возраст, наличие дисгормонального заболевания молочных желез, отсутствие гормонотерапии на протяжении 6 месяцев, отсутствие органической патологии гипоталамо-гипофизарной системы и органов малого таза, информированное согласие на участие в исследовании. В

исследование не включались пациентки с узловой формой дисплазии МЖ (5 и 6 баллов по шкале Сидоренко). Кроме того, уровень ФСТ \geq 20 мМе/мл также являлся критерием исключения.

На втором этапе 123 пациентки были разделены на две группы: 93 человека – 1-я – основная группа, в которой женщины получали комплексный фитотерапевтический препарат витокан, и 30 человек – 2-я – группа сравнения, наблюдение. Фитопрепарат витокан (производитель «ФИТА») имеет в своем составе 21 растительный экстракт. Компоненты препарата имеют ряд лечебных эффектов: аир болотный стимулирует работу кишечника и имеет общеукрепляющее действие; ноготки – противовоспалительное, седативное действие; спорыш и бессмертник улучшают выделительную функцию печени и почек; барвинок розовый содержит винбластин, обладающий антипролиферативным действием; черная смородина, калина, полевой хвощ обладают мягким мочегонным эффектом; солодка, чага – противоопухолевое действие. Мы назначали препарат витокан по 30 капель 3 раза в день.

По возрасту, длительности и тяжести заболевания группы сопоставимы. 30 практически здоровых женщин репродуктивного возраста составили контрольную (3-ю) группу. Период наблюдения составил 3 календарных месяца.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась на персональном компьютере с процессором Sempron 1,49 ГГц, операционная система Ms Windows XP, пакет для анализа и обработки данных табличного редактора Microsoft Excel 2001.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все женщины, включенные в данное исследование, были репродуктивного возраста, от 18 до 45 лет, средний возраст составил 34,4 \pm 4,8 лет в основной группе, 35,2 \pm 4,5 – в группе сравнения и 32,3 \pm 3,7 – в контрольной группе.

Анализ репродуктивного анамнеза и состояния репродуктивной системы показал следующее: хронический аднексит – у 42,3% женщин с ДЗМЖ, 23,3% – в контроле, миома матки – у 33,3% и 16,7%; бесплодие у 13,0% и 6,7% соответственно. Изучение акушерского анамнеза выявило, что роды были в анамнезе у 52,8% пациенток и 73,3% в контрольной группе. Искусственное прерывание беременности имело место в анамнезе у 60,2% женщин с ДЗМЖ и 33,3% в контроле. Самопроизвольный аборт имел место в анамнезе у 18,7% и 10,0% женщин соответственно. Анализ полученных на первом этапе данных показал, что у 38 пациенток (30,9%) с

ДЗМЖ репродуктивного возраста имели место различные НМЦ. В контрольной группе данный показатель составил 13,3% (4 случая).

Основной жалобой обратившихся на прием женщин было болезненное нагрубание молочных желез за 7-10 дней до менструации. Средний показатель боли по ВАШ составил $6,0 \pm 2,8$ и $5,7 \pm 3,1$ в 1 и 2 группах соответственно. Следует отметить, что 16,7% женщин контрольной группы также отмечали незначительное нагрубание и повышение чувствительности груди в предменструальный период, однако отличием данных проявлений у них от пациенток, например, с мастодинией являлось субъективно оцениваемое отсутствие связанного с этим ухудшения качества жизни. У 25 (20,3%) при осмотре обнаружены выделения из сосков, характер – серозные, серозно-молочивные. Цитологическое исследование подтвердило отсутствие атипии в клеточном содержимом отделяемого из сосков. Клинически состояние молочных желез по данным пальпации в соответствии со шкалой Л. Н. Сидоренко (1991) оценено у 51 (54,8%) женщины в 1-й и 16 (53,3%) – во 2-й группах как легкая степень диффузной дисплазии молочных желез (1-2 балла), умеренная степень (3-4 балла) диагностирована у 14 (15,1%) и 5 (16,7%) соответственно, 0 баллов – у 28 (30,1%) и 9 (30,0%) пациенток с мастодинией и галактореей соответственно. Таким образом, по возрасту и степени выраженности патологического процесса группы были сопоставимы.

Патология молочных желез в группах распределилась следующим образом (табл. 1).

Таблица 1

Структура патологии МЖ у обследованных женщин

Заболевания молочной железы	Основная группа, n, (%)	Группа сравнения, n, (%)
Мастодиния	16 (17,2%)	6 (20,0%)
Галакторея	12 (12,9%)	3 (10,0%)
Доброкачественная диффузная дисплазия молочных желез	65 (69,9%)	21 (70,0%)

Для оценки функционального состояния репродуктивной системы проведено гормональное обследование (табл. 2).

Таблица 2

Данные гормонального обследования ($M \pm m$)

Параметры Группы	Основная группа (n=93)	Группа сравнения (n=30)	Контрольная группа (n=30)
ФСГ (мМЕ/мл)	6,4±0,9*	5,9±1,1*	3,5±0,7
ЛГ (мМЕ/мл)	6,7±1,0*	6,2±1,2*	3,9±0,6
ПРЛ (мМЕ/л)	584,6±82,4*	601,5±100,7*	292,2±84,0

Примечание: * – достоверность отличий от показателей группы контроля ($p < 0,05$).

Как видно из таблицы 2, в группах пациенток с дисплазией МЖ имеются статистически достоверные отличия по сравнению со здоровыми женщинами контрольной группы: повышение уровня ФСГ, ЛГ. При этом показатели большинства пациенток находились в пределах нормы. Уровень пролактина также в большинстве случаев не превышал верхней границы нормы, но был достоверно выше по сравнению с контрольной группой. Эти данные подтверждают гипотезу о наличии у большинства таких пациенток «скрытой» гиперпролактинемии, дисбаланса гормонов репродуктивной системы, как возможных факторов негативного влияния на МЖ.

Анализ эффективности проводимой терапии через 3 месяца показал как субъективное, так и объективное улучшение состояния МЖ, нормализацию гормональных показателей в группе, где применялся многокомпонентный растительный препарат витокан. Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3

Эффективность проводимой терапии через 3 месяца

Параметры	Основная группа (n=93)		Группа сравнения (n=30)	
	до лечения	после лечения	начало наблюдения	через 3 месяца
Мастодиния по ВАШ, баллы	6,0±2,8	3,5±1,3	5,7±3,1	6,2±2,5
Степень выраженности мастопатии по данным пальпации (баллы)	3,7±0,5	2,5±0,7	3,4±0,9	3,7±1,2

Количество пациенток с выделениями из сосков (n, %)	19 (20,4%)	11 (11,8%)	6 (20,0%)	7 (23,3%)
Наличие признаков пролиферации при цитологическом исследовании	5 (5,3%)	1 (1,1%)	3 (10,0%)	4 (13,3%)
Наличие клеток эпителия без признаков пролиферации при цитологическом исследовании	9 (9,7%)	2 (2,2%)	4 (13,3%)	6 (20,0%)
Положительная динамика при УЗИ (n, %)	–	37 (39,8%)	–	2 (6,7%)
ПРЛ (мМЕ/л)	584,6±82,4	402,5±78,1	601,5±100,7	624,8±112,7

Через три месяца мы наблюдали улучшение как субъективного (уменьшение болей), так и объективного состояния МЖ. Так, наблюдалось уменьшение болезненного нагрубания МЖ у всех пациенток, в среднем в 1,7 раза по интенсивности (по 10-балльной визуально-аналоговой шкале с $6,0 \pm 2,8$ до $3,5 \pm 1,3$ баллов). Степень выраженности мастопатии по данным пальпации в соответствии с 6-балльной шкалой Сидоренко (1991) снизилась с $3,7 \pm 0,5$ до $2,5 \pm 0,7$, число женщин с наличием выделений из сосков уменьшилось на 42,2%. Положительная динамика при УЗИ отмечена у 37 (39,8%) пациенток. Как видно из таблицы 3, отмечено на 78,6% улучшение показателей цитологического исследования в сторону уменьшения пролиферативной активности. Эти данные коррелируют со снижением уровня ПРЛ до середины нормы.

Побочные эффекты в процессе лечения отметили 5 человек (5,4%): аллергическая реакция – 1 человек; дискомфорт в области желудка – 2 случая, тошнота – 1 случай, головная боль – 1 человек.

ВЫВОДЫ

1. По данным нашего исследования, у пациенток с дисгормональными заболеваниями молочных желез патология репродуктивной системы

встречается в несколько раз чаще в сравнении с контрольной группой. Преобладают такие нарушения, как хронические воспалительные процессы, НМЦ, миома матки, выкидыши, бесплодие.

2. Исходные показатели уровней гонадотропных гормонов и ПРЛ у пациенток с ДЗМЖ не превышали верхнюю границу нормы, но были достоверно выше по сравнению с контрольной группой.

3. Лечение больных ДЗМЖ комплексным фитопрепаратом витокан в нашем исследовании продемонстрировало улучшение состояния молочных желез через 3 месяца терапии, которое проявлялось в положительной динамике как субъективных, так и объективных показателей. Так, наблюдалось уменьшение болезненного нагрубания МЖ у всех пациенток, в среднем в 1,7 раза по интенсивности (по 10-балльной визуально-аналоговой шкале с $6,0 \pm 2,8$ до $3,5 \pm 1,3$ баллов). Степень выраженности мастопатии по данным пальпации в соответствии с 6-балльной шкалой Сидоренко (1991) снизилась с $3,7 \pm 0,5$ до $2,5 \pm 0,7$, число женщин с наличием выделений из сосков уменьшилось на 42,2%. Положительная динамика при УЗИ отмечена у 37 (39,8%) пациенток.

4. Комплексный многокомпонентный фитопрепарат витокан продемонстрировал выраженный антипролиферативный эффект по данным цитологического исследования (уменьшение пролиферативной активности на 78,6%) у пациенток с ДЗМЖ. Кроме того, отмечена нормализация гормональных показателей: снижение уровня ПРЛ в среднем на 31,2% от исходного.

5. Фитопрепарат витокан отличается хорошей переносимостью: незначительные побочные эффекты в процессе лечения отметили 5,4% пациенток.

6. Высокая эффективность и хорошая переносимость позволяют рекомендовать комплексный многокомпонентный фитопрепарат витокан для лечения диффузных дисгормональных заболеваний молочных желез.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурдина Л. М. Лечение заболеваний молочных желез и сопутствующих нарушений менструальной функции мастодиномом / Л. М. Бурдина // Лечащий врач. – 1999. – С. 11–12.
2. Волошина Н. М. Діагностика та лікування дисгормональних гіперплазій молочної залози : методичні рекомендації / Н. М. Волошина, С. М. Пащенко, Н. С. Луценко, Г. І. Резніченко // Запорізька мед. академія післядипломної освіти. – Запоріжжя, 2010. – 45 с.
3. Волошина Н. М. Негормональная терапия фиброзно-кистозной болезни

- молочных желез / Н. М. Волошина, С. М. Пашенко, Д. И. Кебало // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – № 2 (27). – С. 127–131.
4. Ласачко С. А. Опыт применения циклодинона в комплексном лечении нарушений менструального цикла и дисгормональных заболеваний молочных желез / С. А. Ласачко // Здоровье женщины. – 2007. – № 4. – С. 110–114.
5. Молочная железа: рак и предраковые заболевания / Под ред. В. Н. Тарутинова. – К.: «Полиграфист», 2006. – 415 с.
6. Сидоренко Л. Н. Мастопатия / Л. Н. Сидоренко. – 3-е издание, перераб. и дополн. – СПб.: Гиппократ, 2007. – 432 с.
7. Татарчук Т. Ф. Гиперпролактинемия в практике врача гинеколога / Т. Ф. Татарчук, И. Б. Венцковская, О. А. Ефименко // Новости медицины и фармации. – 2007. – № 5 (209). – С. 8–11.
8. Татарчук Т. Ф. Мастодиния на фоне хронического стресса у женщин активного репродуктивного возраста / Т. Ф. Татарчук, О. А. Ефименко, Т. Н. Тутченко // Здоровье женщин. – 2009. – № 10 (46). – С. 50–54.
9. Теппермен Дж. Физиология обмена веществ и эндокринной системы / Дж. Теппермен, Х. Теппермен. – Пер. с англ. – М.: Мир, 1989. – 656 с.: ил.
10. Чайка В. К. Профілактика дисгормональних захворювань молочних залоз у жінок після спонтанного аборту в першому триместрі вагітності / В. К. Чайка, С. А. Ласачко, В. П. Квашенко // Репродуктивное здоровье женщины. – 2008. – № 3. – С. 134–138.
11. Consumption of vegetables and fruits and risk of breast cancer / C. H. Van Gils, P. H. Peeters, H. B. Bueno-de-Mesquita [et al.] // JAMA. – 2005. – Vol. 293, № 2. – P. 183–193.
12. Cyclical Mastalgia and Breast Cancer Risk: Results of A French Cohort Study / G. Plu-Bureau, M. G. Lk, R. Sitruk-Ware [et al.] // Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. – 2006, June. – Vol. 15. – P. 1229–1231.
13. Yen S. S. C. Reproductive Endocrinology / S. S. C. Yen, B. Jaffe Robert. – Philadelphia, WB Saunders, 1999. – 857 p.

МОДИФИКАЦИЯ ПРОТЕОМНОГО СПЕКТРА ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

**В. А. Линде, Л. Р. Томай, В. О. Гунько, Т. Н. Погорелова,
Н. В. Ермолова**

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии»
Минздрава России (директор – профессор В. А. Линде), г. Ростов-на-Дону.*

Актуальность изучения наружного генитального эндометриоза (НГЭ) связана с высокой частотой распространения этой патологии среди женщин детородного возраста и ее существенным влиянием на их репродуктивное здоровье и уровень жизни [1]. В настоящее время показана важная роль перитонеальной жидкости (ПЖ) в патогенезе эндометриоза, так как именно в ней происходит развитие и рост эндометриоидных очагов [9]. Исследование белкового состава ПЖ с помощью протеомных технологий, направленных на изучение совокупности экспрессируемых геномом белков, создает качественно новые возможности для углубления представлений о молекулярных механизмах развития эндометриоза, его прогнозирования и ранней диагностики [2, 6].

Цель настоящей работы – изучение протеомного спектра ПЖ женщин с НГЭ и без НГЭ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 20 пациенток репродуктивного возраста (средний возраст $29,3 \pm 0,3$ года), из них 10 пациенток с НГЭ с III–IV стадиями заболевания согласно классификации r-AFS (основная группа) и 10 – без эндометриоза (контрольная группа). Материалом исследования служила ПЖ, полученная из позадиматочного пространства при выполнении лапароскопии. Протеомный анализ ПЖ проводили с помощью двумерного электрофореза в полиакриламидном геле (приборы Protein IEF Cell и Protean II xi Multi-Cell, Bio-Rad, США) с последующим окрашиванием белков ионами серебра [12]. Идентификацию белков после их трипсинолиза проводили методом времяпролетной масс-спектрометрии на масс-спектрометре Autoflex II (Bruker, Германия) с использованием программы Mascot MS Search (Matrix Science, США) и баз данных NCBI и Swiss-Prot.

Достоверность различий в протеомном спектре ПЖ женщин контрольной и основной групп определяли с помощью χ^2 -критерия (программа Statistica версия 6.0. фирмы StatSoft. Inc.). Результаты оценивали как статистически значимые при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного протеомного анализа ПЖ выявлен ряд белков отличия, присутствие или отсутствие которых имеет место только при НГЭ (табл. 1). Так, в ПЖ женщин основной группы установлено появление следующих белков: аполипопротеина А-IV, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), компонентов системы комплемента С3 и С4b, не обнаруженных у пациенток контрольной группы.

Таблица 1

Идентифицированные белки ПЖ женщин контрольной и основной групп

№	Название белка	№ в базе Swiss-Prot	Мм, кДа	pI	Конт. группа	Основ. группа	p
1	α -1-антитрипсин	P01009	58,6	5,4	+	-	0,011
2	Фактор дифференцировки пигментного эпителия	P36955	48,8	5,7	+	-	0,021
3	Компонент системы комплемента С3	P01024	48,8	8,4	-	+	0,031
4	Аполипопротеин А-IV	P06727	45,1	5,5	-	+	0,003
5	Гаптоглобин	P00738	44,4	5,5	+	-	0,003
6	Глобулин, связывающий половые гормоны	P04278	44,3	5,6	-	+	0,011
7	Ингибитор апоптоза 6	O43866	21,3	5,9	+	-	0,001
8	Компонент системы комплемента С4-b	P0C0L5	21,3	6,6	-	+	0,026
9	Транстиретин	P02766	12,6	5,5	+	-	0,000

Примечание: pI – изоэлектрическая точка, Мм – молекулярная масса, «+» – присутствие белка, «-» – отсутствие белка, p – достоверность отличий между группами.

Увеличение продукции (и, как следствие, появление в ПЖ) аполипопротеина А-IV, обладающего антиоксидантными и антиинфламаторными свойствами [8], очевидно, имеет компенсаторное

значение в условиях окислительного стресса и воспаления, сопровождающих развитие данной патологии.

Повышенное содержание при эндометриозе ГСПГ, регулирующего биодоступность стероидных гормонов для эндометриальных клеток, создает условия для локальной гиперэстрогении [10]. В этих условиях становится возможным усиление пролиферативного потенциала клеток эндометриоидных гетеротопий.

Усиление секреции перитонеальными макрофагами компонентов системы комплемента C3 и C4b, участвующими в воспалительной реакции, обезвреживании апоптозных клеток и иммунных комплексов, вносит определенный вклад в механизмы развития эндометриоза и эндометриоз-ассоциированного бесплодия [11].

Наряду с этими отклонениями при НГЭ в протеомном спектре ПЖ отсутствуют 5 белков: фактор дифференцировки пигментного эпителия, транстиретин, ингибитор апоптоза 6, гаптоглобин и α -1-антитрипсин.

Фактор дифференцировки пигментного эпителия является одним из наиболее мощных антиангиогенных и антипролиферативных факторов [5], поэтому угнетение его экспрессии может быть одной из причин, приводящих к снижению эндометриального апоптоза и усилению ангиогенеза, способствуя имплантации и росту гетеротопий.

Отсутствие в ПЖ женщин основной группы транстиретина, осуществляющего транспорт T_3 и T_4 , по-видимому, создает локальный избыток гормонов щитовидной железы, токсическое действие которых приводит к поражению репродуктивных органов [13]. Тиреоидные гормоны, модулируя эффекты эстрогенов на клеточном уровне, могут способствовать развитию нарушений гисто- и органогенеза гормоночувствительных структур и ухудшению течения эндометриоза [4].

Среди белков, не выявленных при НГЭ, важную роль в регуляции иммунного ответа выполняет секретируемый макрофагами ингибитор апоптоза 6 [7]. Возможно, именно нарушение экспрессии этого белка приводит к формированию дисбаланса иммунокомпетентных клеток в ПЖ (за счет подавления апоптоза Т-лимфоцитов и НК-клеток).

Отсутствие в ПЖ неферментативного антиоксиданта гаптоглобина [14], можно полагать, вносит вклад в усиление окислительного стресса, развивающегося при эндометриозе.

При указанной патологии в ПЖ также не обнаружен α -1-антитрипсин – ингибитор сериновых протеаз, которые непосредственно

довлечены в процессы инвазии эндометриальных клеток [3], что, по-видимому, обуславливает дисбаланс в системе протеаза-ингибитор, способствуя имплантации эндометриальных клеток.

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что развитие эндометриоза происходит на фоне изменения продукции ряда важных белков, участвующих в регуляции действия гормонов, ангиогенеза, апоптоза, редокс-процессов, воспаления и иммунного ответа.

ВЫВОДЫ

Модификация протеомного спектра ПЖ является важным патогенетическим фактором развития НГЭ.

Белки, которые отсутствуют или появляются в ПЖ при эндометриозе, могут служить информативными маркерами данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л. В. Эндометриозы: руководство для врачей / Адамян Л. В., Кулаков В. И., Андреева Е. Н. – М. : Медицина, 2006. – 416 с.
2. Говорун В. М. Протеомные технологии в современной биомедицинской науке / В. М. Говорун, А. И. Арчаков // Биохимия. – 2002.– № 10.– С. 1341–1359.
3. Дедуль М. И. Система протеолиза в сыворотке крови и перитонеальной жидкости при хирургическом лечении больных эндометриозом / М. И. Дедуль, Л. Е. Радецкая, Л. Н. Кирпиченок // Новости хирургии. – 2006. – № 3. – С. 74–80.
4. Ищенко А. И. Эндометриоз: диагностика и лечение / А. И. Ищенко, Е. А. Кудрина. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 104 с.
5. Минкевич Н. И. PEDF-неингибиторный серпин с нейропротекторной и антиангиогенной активностями / Н. И. Минкевич, В. М. Липкин, И. А. Костанян // Acta Naturae. – 2010. – № 3. – С. 74–84.
6. Протеомные технологии в изучении эндометриоза / В. А. Линде, Л. Р. Томай, В. О. Гунько [и др.] // Мед. вестн. Юга России. – 2013. – № 4. – С. 12–16.
7. A role for human Sp alpha as a pattern recognition receptor / M. R. Sarrias, S. Roselló, F. Sánchez-Barbero [et al.] // J. Biol. Chem. – 2005. – Vol. 280, № 42. – P. 35391–35398.
8. Apo A-IV: an update on regulation and physiologic functions / H. L. Spaulding, E. Delvin, M. Lambert [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. – 2003. – Vol. 1631, № 2. – P. 177–187.

9. Bedaiwy M. A. Peritoneal fluid environment in endometriosis. Clinicopathological implications / M. A. Bedaiwy, T. Falcone // *Minerva Ginecol.* – 2003. – Vol. 55, № 4. – P. 333–345.
10. Hammond G. L. Diverse roles for sex hormone-binding globulin in reproduction / G. L. Hammond // *Biol. Reprod.* – 2011. – Vol. 85, № 3. – P. 431–441.
11. Levels of complement components iC3b, C3c, C4, and SC5b-9 in peritoneal fluid and serum of infertile women with endometriosis / J. Kabut, Z. Kondera-Anasz, J. Sikora [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2007. – Vol. 88, № 5. – P. 1298–1303.
12. Methods in functional proteomics: two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis with immobilized pH gradients, in-gel digestion and identification of proteins by mass spectrometry / K. R. Bernard, K. R. Jonscher, K. A. Resing [et al.] // *Methods Mol. Biol.* – 2004. – Vol. 250. – P. 263–282.
13. Richardson S. J. Cell and molecular biology of transthyretin and thyroid hormones / S. J. Richardson // *Int. Rev. Cytol.* – 2007. – Vol. 258. – P. 137–193.
14. Wassell J. Haptoglobin: function and polymorphism / J. Wassell // *Clin. Lab.* – 2000. – Vol. 46, № 11–12. – P. 547–552.

ОТДЕЛЬНЫЕ ГЛАВЫ ИСТОРИИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ В МИРЕ И В КРЫМУ: АРГУМЕНТЫ И ФАКТЫ

В. В. Литвинов, А. Н. Сулима, С. А. Яковенко

ООО «ЭКО центр», клиника «АльтраВита» (ген. директор – доцент кафедры биофизики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова» – С. А. Яковенко), г. Москва.

Клиника «Ваш Доктор», г. Симферополь.

К 60-летию исследований оплодотворения яйцеклетки человека in vitro в Крыму (новые факты истории 1954-1955 гг.)

В 2010 году Нобелевскую премию по физиологии и медицине получил британский ученый эмбриолог Роберт Эдвардс (Robert Edwards) как автор технологии экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) (рис. 1).



Рис. 1. Роберт Эдвардс (Robert Edwards) (1925-2010 гг.).

Роберт Эдвардс родился в семье рабочего, в городе Батли, западный Йоркшир, Великобритания.

С 1958 г. работал в Лондонском Национальном институте медицинских исследований, где заинтересовался проблемами оплодотворения у млекопитающих. С 1963 г. – профессор Кембриджского университета. В 1966 г. установил, что созревание женских яйцеклеток *in vivo* происходит в течение 36-37 часов после пика лютеинизирующего гормона (ЛГ).

В 1968 г. разработал способ получения ооцитов из фолликулов во время лапароскопии, совместно с гинекологом Патриком Стептоу (Patrick Steptoe). Усовершенствовал среды и условия культивирования гамет и эмбрионов. 14 февраля 1969 г. в Кембриджском университете Р. Эдвардс и П. Стептоу заявили о появлении технологии экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

В 1978 г. восьмиклеточный эмбрион (3 суточный), полученный с помощью ЭКО, был перенесен в организм госпожи Браун, и 25 июля 1978 г. на свет появилась Луиза Браун – первый в мире «ребенок из пробирки».

Началась эра лечения бесплодия методом вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) – ЭКО.

В 2001 году был награжден премией Ласкера «За развитие экстракорпорального оплодотворения». Основал Европейское общество репродукции и эмбриологии (ESHRE).

В 2010 году получил Нобелевскую премию по физиологии и медицине, как автор технологии экстракорпорального оплодотворения

(успешное ЭКО было проведено вместе с П. Стептоу (P. Steptoe), который скончался в 1988 году, а посмертно Нобелевская премия не вручается).

В СССР, в 70-80-х годах четыре группы ученых независимо друг от друга проводили исследования по оплодотворению яйцеклетки человека *in vitro* в условиях клиники.

А. И. Никитин, Э. М. Китаев – Лаборатория раннего эмбриогенеза человека, Институт акушерства и гинекологии АМН СССР им. Д. О. Отта (Ленинград). Начало исследований по программе ЭКО – 1971 г. В 1986 г. родился второй ребенок из «пробирки» в СССР.

В. М. Здановский, М. Б. Аншина – кафедра акушерства и гинекологии 2-го Московского медицинского института им. Н. И. Пирогова (Москва). Начало исследований по программе ЭКО – 1981 г. В 1989 г. родился третий ребенок из «пробирки» в СССР.

В. И. Грищенко, Ф. В. Дахно – кафедра акушерства и гинекологии Харьковского медицинского института, лаборатория репродукции человека института проблем криобиологии и криомедицины АН УССР (Харьков). Начало исследований по программе ЭКО – 1982 г. В 1991 г. родился первый ребенок «из пробирки» в Украине.

Б. В. Леонов, Е. А. Калинина – лаборатория клинической эмбриологии Всесоюзного Научно Исследовательского Центра охраны здоровья матери и ребенка МЗ СССР (Москва). Начало исследований по программе ЭКО – 1983 г. В 1986 г. родился первый ребенок из «пробирки» в СССР.

Экспериментальные исследования оплодотворения яйцеклетки человека *in vitro* в мире в XX веке начались в 40-х годах XX столетия:

1946 год – Гамильтон (Hamilton, США), ставя опыты по оплодотворению яйцеклеток человека вне организма, приводил данные только об образовании и выходе направительных телец в околожелточное пространство [13].

1948 год – Рок (Rock), Минкин (Menkin, США), после целого ряда неудачных попыток (проведено 800 опытов) в трех случаях наблюдали раздробившиеся вне организма яйцеклетки человека до стадии двух бластомеров (исследования были прекращены из-за многочисленных неудач) [14].

Вот как описывает работы американцев профессор Э. М. Китаев (первый акушер-гинеколог в СССР, начавший работу по применению на практике ЭКО в 70-х годах в г. Санкт-Петербурге) в своих воспоминаниях

«Из истории развития программы ЭКО в России» в журнале «Проблемы репродукции» в 2002 году: « ... В начале 40-х годов гинекологи из Гарварда Rock, Menkin ... в течение четырех лет вели работу в США по оплодотворению яйцеклеток человека вне организма. Они даже опубликовали результаты своих исследований, но, не будучи уверены в том, что получили истинное оплодотворение, отказались от своих, как они сочли, бесполезных усилий. Возобновили же работу американцы по этой проблеме лишь в 1978 году». (Американцы продолжили исследования только после того как у англичан родилась первая девочка in vitro Луиза Браун (Louise Brown) [4].

1951 год – Чанг (Chang, США) начинает разработку сред и условий для культивирования гамет и эмбрионов in vitro.

1953 год – Шеттлз (Shettles, США) наблюдал отделение направительных телец через 10-20 часов инкубации. Более поздних стадий оплодотворения и дробления яйцеклеток наблюдать не удалось [15, 16].

1966 год – Эдвардс (Edwards, Великобритания) установил, что созревание женских яйцеклеток in vitro происходит в течение 36-37 часов после пика ЛГ [3].

Выходит, что с 1953 по 1966 гг. в мире никто не занимался вопросами оплодотворения яйцеклеток человека вне организма (in vitro).

Исследования Г. Н. Петрова на кафедре гистологии Крымского медицинского института, г. Симферополь, Крым (1954–1966 гг.).

В 1954 году на кафедре гистологии молодой аспирант Григорий Николаевич Петров выполнял плановую научную диссертационную работу под руководством заведующего кафедрой профессора Б. П. Хватова.

Борис Павлович Хватов руководил кафедрой гистологии Крымского медицинского института в период 1939-1976 гг., крупный эмбриолог середины XX века в СССР, круг его исследований – эмбриология млекопитающих и человека. До 1939 года жил и работал в г. Москва, в должности проректора ветеринарной академии. «Переведен» в Крым в 1939 году на должность заведующего кафедрой гистологии (рис. 2).

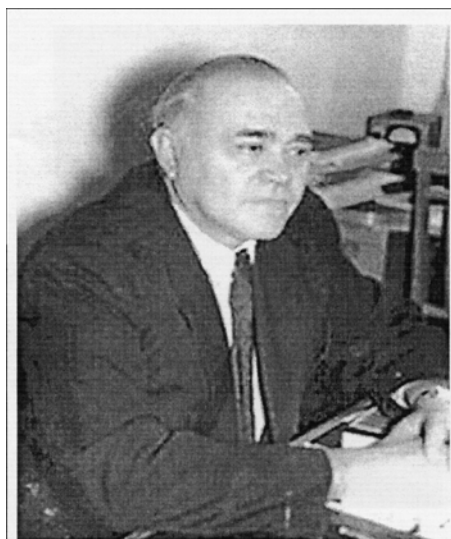


Рис. 2. Борис Павлович Хватов (1902-1975 гг.).



Рис 3. Петров Григорий Николаевич (1926-1997 гг.).

Григорий Николаевич Петров родился 1926 г. в селе Чауши (Куйбышевской области) в семье крестьянина (рис. 3). С 1941 по 1943 года учился в ремесленном училище в г. Горьком. В 1943-1944 гг. работал токарем на оборонном Горьковском заводе. В 1944-1947 гг. – курсант Военно-морского фельдшерского училища в г. Одесса. В 1947-1948 гг. – начальник медицинской службы на малом противолодочном корабле Северного флота в г. Архангельске. В 1948 году Г. Н. Петров поступил в Крымский медицинский институт, который закончил в 1954 г. и остался аспирантом на кафедре гистологии.

В 1954 году Г. Н. Петров проводил исследования на половых клетках млекопитающих животных по искусственному оплодотворению яйцеклеток *in vitro*, а в 1955 году на половых клетках человека. Итоги работы были представлены в 1959 году в кандидатской диссертации «Процесс оплодотворения яйцеклеток некоторых млекопитающих

животных и человека». В работу вошло описание 1100 опытов у млекопитающих (120 на свиньях, 9 на лошадях и 980 на кроликах) и 550 опытов на яйцеклетках человека [9].

Из диссертации Г. Н. Петрова: «Методика исследования по оплодотворению яйцеклеток человека вне организма»:

- Яичники брались у женщин во время оперативного вмешательства при различных гинекологических заболеваниях в лечебных учреждениях г. Симферополя.

- Обычно зрелые фолликулы в яичниках наблюдались у женщин ..., когда операция производилась на ... 14 день от начала менструального цикла. Зрелые фолликулы величиной до 1,0-1,5 см заметно выступали на поверхности яичника.

- Для разбавления и сохранения спермы употреблялась специальная среда, в которую добавлялось 5-6 капель проверенной семенной жидкости.

- При получении яйцеклеток яйцеклетка помещалась в бокс с питательной средой, к которой затем добавлялось 2-3 капли разбавленной семенной жидкости (выделено автором).

Профессор Э. М. Китаев в своих воспоминаниях «Из истории развития программы ЭКО в России (Как все начиналось...)» пишет [4, 5]:

«...И лишь после того, как по совету того же Эдвардса отделили сперматозоиды от семенной плазмы, а затем растворили осадок в новой порции среды, получили взвесь мужских гамет способных осуществить свою функцию в пробирке. Оказалось, семенная плазма губительно действует на женские половые клетки. Это была одна из первых неожиданностей, с которыми исследователи столкнулись в решении поставленной перед ними задачи».

А Г. Н. Петров, разбавляя сперму специальной средой (лучшей оказалась смесь раствора Рингера с фолликулярной жидкостью) и добавляя 2-3 капли разбавленной семенной жидкости к полученной яйцеклетке человека, получал оплодотворение и деление, т. е. проблема «губительного действия «семенной плазмы» на женские половые клетки» была решена еще в 1955 году [9].

Выводы, сделанные Г. Н. Петровым на основании изучения оплодотворения и первых стадий дробления яйцеклеток человека вне организма:

- Через 2 часа (после «осеменения») – по всей окружности прозрачной оболочки располагается большое количество сперматозоидов, отмечается рассеивание фолликулярных клеток лучистого венца.
- Через 4 часа – сперматозоиды обнаружены в ооплазме, в перивителлиновом пространстве выявляется одно направительное тельце.
- Через 12 часов – в протоплазме яйцеклетки четко выявлялось два ядра. Эти ядра почти одинаковы по размерам, но различны по форме. Первое ядро можно отнести к мужскому пронуклеусу, а второе – к женскому.
- Через 18 часов – ... наблюдалось последовательное слияние ядер (рис. 4).
- Через 20 часов ... выявляется борозда дробления... справа и слева от борозды дробления в ооплазме видны два ядра.

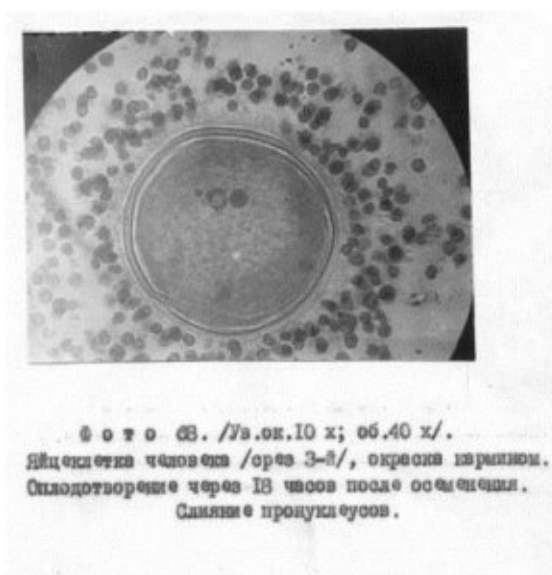


Рис. 4. Стадия слияния двух пронуклеусов (18 часов наблюдения после «осеменения»), фотография из диссертации Г. Н. Петрова.

- Через 26 часов – стадия двух бластомеров. «...Каждая клетка (яйцеклетка) разделилась на два неодинаковые по величине и окраске бластомера. В других яйцеклетках обнаружилась стадия трех бластомеров».

Профессор Э. М. Китаев в своих воспоминаниях пишет:

«...существуют морфологические критерии истинного оплодотворения. Если спустя 6-8 часов после слияния гамет вы видите обломок хвоста спермия в цитоплазме ооцита, и образование одного или двух полярных телец, а несколько позже два ядра – мужской и женский пронуклеусы, вы можете быть уверены, что сперматозоид проник в яйцеклетку» [4, 5].

Нет сомнений, что Г. Н. Петров видел и проследил последовательно именно стадии оплодотворения и дробления яйцеклетки человека *in vitro* в 1955 г. (работы Петрова в институте получили тогда образное название «Крымская девочка»). И это было на 14 лет раньше заявления Эдвардса и Стептоу о появлении технологии экстракорпорального оплодотворения.

Есть свидетельство о том, что в 1961 году в г. Ленинграде наш известный эмбриолог, профессор, член-корреспондент АМН СССР Павел Григорьевич Светлов принимал у себя итальянского «ученого» Д. Петруччи, который «показывал свои достижения в области оплодотворения яйцеклетки человека вне организма – двухнедельного эмбриона». На пресс-конференции, когда ему задали вопрос: «Кого Вы считаете своим предшественником?», доктор Петруччи ответил: «Конечно же, Григория Петрова, советского ученого из Симферополя».

А вот как описывает итальянца Петруччи в своих воспоминаниях профессор А. И. Никитин (эмбриолог, руководитель Ленинградской группы ученых по исследованию оплодотворения яйцеклетки человека вне организма в условиях клиники, в 70-х годах в СССР): «Первым своеобразным толчком, вызвавшим интерес к этой проблеме, стал приезд в Ленинград итальянца Петруччи. Он стал известен как исследователь, сумевший вырастить эмбрион человека вне организма. Достижение Петруччи выглядело невероятным. Когда он рассказывал о своем эксперименте в одной из аудиторий Ленинградского медицинского института, желающих послушать его собралось такое количество, что пришлось вызывать для поддержания порядка конную милицию. Аудитория была впечатлена лекцией итальянца.

А это высказывание в то время директора Всесоюзного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии МЗ СССР, академика АМН СССР Л. С. Персианинова: «Что касается Петруччи, то я не очень сильно склонен верить в его работы. Он не опубликовал ни одной научной статьи. Итальянские коллеги, у которых я интересовался, тоже не знакомы с его работами. Ну, а что касается выведения искусственных людей, я лично считаю, что вряд ли когда-нибудь человечество дойдет до этого»...

И как это ни парадоксально, именно в этом институте в 1986 году Б. В. Леонов первым в СССР получил беременность *in vitro*.

Есть еще одно свидетельство, только не научное. Простые люди из небольшого крымского городка Симферополя в 60-х годах XX столетия в статье «У истоков жизни» в газете «Крымская правда» в 1962 году подробно описали успехи молодого ученого (рис. 5). А позже было опубликовано письмо женщины, перенесшей операцию двусторонней тубэктомии, которая просила получить у нее яйцеклетки и оплодотворить их спермой мужа, чтобы перенести в полость матки эмбрионы. И это описано в провинциальной газете в 1962 году, когда в мире никто об этом еще серьезно не думал.



Рис. 5. Газета «Крымская правда» от 10 января 1962 года.

Есть еще интересные факты:

- В середине 90-х годов из Германии вернулся бывший студент Г. Н. Петрова. Он восторженно рассказывал, что тамошние ученые воскликнули: «Так Вы из Симферополя? О, передавайте большой привет герру Петрову! Скажите, что мы помним его научные открытия по искусственному оплодотворению яйцеклеток человека» [1].

- В 60-х годах на экскурсионных маршрутах троллейбусов, которые везли отдыхающих на Южный Берег Крыма, в устном разделе «Наука Крыма» о Петрове вспоминали по нескольку раз в день. Задание было такое у экскурсоводов – напоминать, что и наши ученые не лыком шиты [10].

- В 1962 году в Академии наук Грузинской ССР на заседании общества зоологов Грузии был заслушан доклад Г. Н. Петрова на тему: «Процесс оплодотворения яйцеклеток млекопитающих животных и человека вне организма». В выписке из протокола №6 от 29.01.1962 г. написано буквально следующее: «...Данная работа имеет большое практическое и, несомненно, теоретическое значение. Факты, приведенные

автором, считать достоверными. Заслушанный доклад Г. Н. Петрова вызвал большой интерес специалистов. Вокруг доклада возникла оживленная дискуссия. По мнению специалистов, данная работа заслуживает исключительного внимания и необходимо продолжение расширенных исследований в этом направлении».

- В 1962 году в научно-популярном журнале «Наука и жизнь» №3 была опубликована статья профессора Б. П. Хватова. «Эмбриология – медицине», в которой он пишет: *«Мы поставили своей ближайшей целью разработать методику пересадки 3-4 дневного яйца, оплодотворенного вне организма, в матку женщине, страдающей бесплодием. Яйцеклетка, необходимая для оплодотворения вне организма, может браться у женщины, в матку которой она будет затем пересажена»* [12]. В это время в мире на эту тему даже в специальной медицинской литературе не было информации, до начала исследований профессора Р. Эдвардса оставалось 4 года, а наши ученые знали, когда можно переносить эмбрионы человека в полость матки, полученные in vitro.

- Признание своего открытия все-таки пришло при жизни ученого, хоть и слишком поздно, и далось оно непросто. На конференции во Всесоюзном научно-исследовательском центре охраны здоровья матери и ребенка (г. Москва) «10 лет ЭКО в России» (1996 г.) после доклада В. В. Литвинова о «Крымской девочке» (исследованиях по оплодотворению яйцеклеток человека вне организма) Г. Н. Петрова заочно наградили грамотой «За личный вклад в развитие экстракорпорального оплодотворения в России». Грамоту вручили ему уже в г. Симферополе в стенах Крымского медицинского института на ректорате 6 марта 1997 года. Важную роль в исправлении несправедливости в отношении Г. Н. Петрова сыграл ректор Крымского государственного медицинского университета, член-корреспондент АМН Украины, профессор А. А. Бабанин. Григорий Николаевич Петров тогда сказал: «Я счастлив, что дожил до этих дней, когда вспомнили о моих исследованиях. Думал, что это случится только после моей смерти» [6, 7].

Впоследствии понадобилось 16 лет доказывать этот факт сначала в СНГ и затем в мире, т.к. сначала было неоднозначное отношение специалистов в этой области к данной информации (главная причина – это вопросы приоритета).

В Крыму первая лаборатория ЭКО была создана в 1993 году (г. Симферополь, Межрегиональный центр планирования семьи и репродукции человека Центра охраны материнства и детства, главный врач

– П. Н. Баскаков, заведующий – В. В. Литвинов). Первый ребенок «из пробирки» в Крыму родился в 1994 году.

В мае 2013 года во Львове на конференции Украинской Ассоциации Репродуктивной Медицины (УАРМ) и в сентябре этого же года в г. Екатеринбурге на конференции «ЭКО: неординарная клиническая практика», в которых принял участие ученый с мировым именем, профессор Бруно Люненфельд (Bruno Lunenfeld) из Израиля (первооткрыватель препаратов для лечения бесплодия – мочевых гонадотропинов в 1953-1961 гг.) и сегодня изучающий историю ЭКО в мире, в своем выступлении особо отметил заслуги нашего соотечественника Г. Н. Петрова в исследованиях по оплодотворению яйцеклетки человека *in vitro* в 1954-1955 годах (рис. 6, 7).



Рис. 6. Профессор Бруно Люненфельд (Израиль), первооткрыватель фолликулостимулирующего гормона, используемого в лечении бесплодия методом ЭКО.



Рис. 7. Слайд из презентации по истории ЭКО в мире Б. Люненфельда (печатается с разрешения автора). Четвертая фотография в верхнем ряду – информация о Г. Н. Петрове как пионера в области культивирования эмбрионов до 2-3 суток и удачного переноса в полость матки.

Под руководством Б. П. Хватова группа ученых – Г. Н. Петров, Б. В. Троценко, В. А. Королев и доцента кафедры акушерства и гинекологии И. А. Брусиловского в 1957 г. на основании своих исследований сделали вывод: **«...Данные об оплодотворении и дроблении яйцеклеток в искусственных условиях говорят о возможности успешной трансплантации зародышей в матку после их культивирования в течение 2-3 дней вне организма»** [8, 9, 11].

По свидетельству одного из участников легендарной группы ученых-энтузиастов 50-х годов профессора кафедры гистологии Б. В. Троценко (рис. 8) в журнале «Асклепий» [2] написано: «Мало кто знает, что Б. П. Хватов, Г. Н. Петров и И. А. Брусиловский в 1955 году на свой страх и риск предприняли попытку трансплантации оплодотворенной яйцеклетки в организм женщины... Беременность состоялась, продлилась до 13 недель, но, увы, закончилась «выкидышем». Профессор Б. В. Троценко рассказал, что им пришлось прервать эту беременность (по независящим от группы ученых причинам). «Утром на следующий день после того, как я узнал о присуждении Нобелевской премии профессору Эдвардсу, я купил две алые гвоздики и две желтые, которые положил на могилы Б. П. Хватова и Г. Н. Петрова и сказал им, вот и дождались мы, что Ваши труды «оценили», – со слезами на глазах закончил свой рассказ профессор Б. В. Троценко.



Рис. 8. Профессор Борис Викторович Троценко.

В 2014 году исполняется 60 лет началу исследований в СССР по оплодотворению яйцеклеток человека *in vitro* («в пробирке», ЭКО). И

это было в Крыму, в стенах Крымского медицинского института (кафедра гистологии и кафедра акушерства и гинекологии).

Открытия в науке проходят иногда длительный этап к их признанию. Не всегда комментарии даже авторитетных ученых становятся последней инстанцией в признании или нет этих достижений. Людям свойственно ошибаться. Только кропотливая работа, практика и еще раз работа помогают найти истину. А время всегда расставит точки над и...

Мы должны помнить имена своих соотечественников, которые в разные периоды нашей истории работали на будущее. Григорий Николаевич Петров – один из них. И сейчас, когда современные методики вспомогательных репродуктивных технологий помогли многим людям обрести счастье отцовства и материнства, мы знаем, что и наш соотечественник стоял у истоков нового направления медицины – оплодотворение яйцеклетки человека *in vitro*. **Нет сомнений, что мы были если не первыми, то точно не вторыми в мире.**

Сегодня в мире родилось более 5 000 000 детей «из пробирки». ЭКО – это самый совершенный и эффективный метод лечения бесплодия в супружестве, когда традиционные методы оказываются нерезультативными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андронаки В. Впервые искусственного человека создали в Украине / В. Андронаки // Комсомольская правда в Украине. – 1997 (Газета).
2. Брусиловский А. И. Вклад Крымской эмбриологической школы в создании ЭКО / А. И. Брусиловский, Б. В. Троценко // Асклепий: историко-медицинский журнал. – 2011. – Т. 14, № 1. – С. 53–62.
3. Дергачев Н. История ВРТ в лицах. Наследие / Н. Дергачев. – Москва: «Издательский дом Свитчайлд-Медиа», 2005. – 60 с.
4. Китаев Э. М. Из истории ЭКО в России. Как все начиналось... Часть 2 / Э. М. Китаев // Проблемы репродукции. – 2002. – Т., № 6. – С. 10–15.
5. Китаев Э. М. Из истории ЭКО в России. Как все начиналось... Часть 3 / Э. М. Китаев // Проблемы репродукции. – 2003. – Т. 9, № 1. – С. 6–10.
6. Литвинов В. В. Первые в СССР исследования оплодотворения яйцеклетки человека вне организма (фрагмент к истории ЭКО в России и СССР) / В. В. Литвинов // Проблемы репродукции. – 2003. – № 6. – С. 10.
7. Литвинов В. В. Памяти ученого / В. В. Литвинов, П. Н. Баскаков, С. А. Абрамова // Проблемы репродукции. – 1997. – № 2. – С. 3–5.

8. Надирашвили С. Жизнь до рождения / С. Надирашвили, И. Киселев // Техника молодежи. – 1964. – № 11. – С. 10–12.
9. Петров Г. Н. Процесс оплодотворения вне организма яйцеклеток некоторых млекопитающих животных и человека : дис. ... канд. мед. наук Петров Григорий Николаевич ; Крымский мед. институт. – Симферополь, 1959. – 189 с.
10. Рожен Е. Петруччи или Петров? Невыдуманная история забытой сенсации / Е. Рожен // Южная столица. – 1997 (Газета).
11. Шантырь Е. У истоков жизни / Е. Шантырь // Крымская правда. – 1962 (Газета).
12. Хватов Б. П. Эмбриология – медицине / Б. П. Хватов // Наука и жизнь. – 1962. – № 3. – С. 54–62.
13. Hamilton W. J. Development of the egg of the cow up to the stage of blastocyst formation / W. J. Hamilton // J Anat. – 1946. – Vol. 80. – P. 194–204.
14. Menkin M. In Vitro Fertilization and Cleavage of Human Ovarian Eggs / M. Menkin, J. Rock // Am. Journ. Obst. and Gynaecol. – 1948. – Vol. 55, № 3. – P. 145–149.
15. Shettles L. B. A morula stage of human ovum developed in vitro / L. B. Shettles // Fert. and ster. – 1955. – Vol. 6, № 4. – P. 185–191.
16. Shettles L. B. Observations on human follicular and tubal ova / L. B. Shettles // Am. Journ. Obstetr. and Gynecol. – 1953. – Vol. 66, № 2. – P. 127–131.

РЕЗУЛЬТАТЫ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ АПИКАЛЬНОЙ ФИКСАЦИИ ПРИ ПРОЛАПСЕ ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ У ЖЕНЩИН ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА

Е. Д. Минович, Ю. В. Бевзенко, П. Ф. Шаганов, С. В. Зелюк

Коммунальное лечебно-профилактическое учреждение «Центральная городская клиническая больница № 6» (гл. врач – С. В. Ткачук), г. Донецк.

Несмотря на то, что пролапс тазовых органов считается заболеванием преимущественно пожилых женщин, возникновение его в трудоспособном возрасте встречается почти в половине случаев [3, 6]. На сегодняшний день основным методом лечения уже развившегося заболевания является хирургический. При этом разработано множество способов хирургического лечения пролапса, в большинстве своем

направленных на фиксацию матки и апикального отдела влагалища. Наиболее эффективным из них или «золотым стандартом» считается выполнение влагалищной экстирпации матки. Стратегия данной операции заключается в попытке выделения связочного аппарата матки, параметрия и паракольпиума для более проксимальной фиксации культи влагалища с целью восстановления анатомических соотношений тазовых органов на первом уровне вагинальной поддержки.

Вместе с тем, количество рецидивов смещения матки или влагалищного свода вниз по оси таза, возникающих в течение ближайших трех лет после операции, остается достаточно большим и достигает, по данным разных авторов, от 3 до 40% [1, 2, 4]. При этом в большинстве случаев возникновение рецидивов обусловлено несостоятельностью собственных соединительнотканых структур в связи с их дистрофическими изменениями или наличием дисплазии, т.е. неустранением причины возникновения заболевания. В связи с этим патогенетически обоснованным является формирование новых точек апикальной фиксации к жестким тазовым структурам или использование синтетических материалов для укрепления связочного аппарата первого уровня вагинальной поддержки [5].

Вместе с тем, у женщин, находящихся в трудоспособном возрасте, выбор метода хирургического лечения тазового пролапса представляет особую сложность. Это обусловлено тем, что в этих случаях, помимо решения традиционных задач ликвидации анатомо-функциональных нарушений со стороны тазовых органов и минимизации возможности развития рецидивов, хирургическое лечение должно способствовать максимальному восстановлению качества жизни пациенток, т.е. обеспечивать не только медицинскую, но и социальную реабилитацию.

Целью данной работы явилась оценка ближайших и отдаленных результатов различных методов апикальной фиксации при пролапсе тазовых органов у женщин трудоспособного возраста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 185 пациенток с пролапсом тазовых органов в возрасте от 31 до 56 лет (средний возраст – $48,40 \pm 0,07$). Диагностика стадии генитального пролапса и определение дефектов вагинальной анатомии проводились на основании изучения вагинального профиля с использованием количественной классификации POP-Q [8]. Все пациентки

были разделены на две группы, сопоставимые по возрасту и степени выраженности заболевания. Группу сравнения составили 39 женщин, хирургическое лечение которых заключалось в выполнении влагалищной экстирпации матки с передней и задней кольпоперинеопластикой. В основную группу вошло 146 пациенток, хирургическое лечение которых осуществлялось на основании разработанной нами концепции выбора метода апикальной фиксации с учетом оптимального восстановления качества жизни. Данная концепция состояла из следующих пунктов.

1. Определение степени риска проведения хирургического лечения, с учетом имеющейся экстрагенитальной патологии:

- a) выбор метода анестезии;
- b) выбор хирургического доступа.

2. Устранение анатомических и функциональных нарушений:

- a) выбор методов хирургической коррекции, направленных на устранение дефектов первого уровня поддержки влагалищной анатомии и осуществляющих фиксацию апекса выше межкостистой линии;
- b) диагностика дефектов других отделов влагалищной анатомии и симультанное их устранение.

3. Сведение к минимуму негативных последствий самого оперативного лечения:

- a) профилактика диспареунии путем отказа от излишнего сужения калибра влагалища и его укорочения;
- b) стремление к выбору технологий, не меняющих угол наклона влагалища по отношению к оси таза;
- c) применение органосохраняющих операций с целью профилактики нейровегетативных нарушений, сексуальной дисфункции и снижения овариального резерва, обусловленных гистерэктомией;
- d) выбор наименее инвазивных технологий с преимущественным использованием трансвагинального и лапароскопического доступа.

4. Предупреждение рецидивов заболевания, обусловленных применением хирургических методов без учета причин возникновения пролапса в каждом конкретном случае:

- a) при наличии причин травматического характера – выполнение процедур, направленных на восстановление или укрепление собственных опорных структур;
- b) при дистрофических нарушениях соединительнотканых образований или при дисплазии соединительной ткани – создание дополнительных

точек фиксации к стенкам таза и использование синтетических эндопротезов.

В процессе предоперационного обследования пациенток основной группы было установлено, что противопоказаний к проведению хирургического лечения не было ни у одной из женщин. Вместе с тем, наличие тяжелой экстрагенитальной патологии исключило возможность применения во время хирургического лечения пневмоперитонеума, положения Тренделенбурга и эндотрахеального наркоза, т. е. использования лапароскопического доступа, у 5 больных. Кроме того, лапароскопический доступ был исключен еще у 8 пациенток в связи с предполагаемым спаечным процессом после неоднократно произведенных в прошлом операций на органах брюшной полости и малого таза.

Определение стадии пролапса тазовых органов у обследованных больных показало следующее. 14 пациенток имели постгистерэктомический пролапс. Метроцеле II степени имело место у 49 женщин, III степени – у 67, IV степени – у 16. Элонгация шейки матки была определена у 69 женщин, том числе без смещения матки книзу – у 6. Кроме того, у 132 пациенток (90,4%) были отмечены нарушения анатомии переднего и/или заднего влагалищного сегмента, что потребовало планирования соответствующих корригирующих хирургических процедур.

Наличие сопутствующей гинекологической патологии (лейомиома матки, аденомиоз с выраженными клиническими проявлениями, тяжелая дисплазия шейки матки) определили выбор влагалищной экстирпации матки как метода апикальной фиксации у 36 больных. В остальных случаях были применены органосохраняющие методы хирургической коррекции.

С целью определения критериев выбора методов хирургического лечения, учитывающих этиологические моменты развития генитального пролапса для каждого конкретного случая, было проведено изучение основных факторов, способствующих возникновению заболевания, а именно причин, обусловленных травматическим компонентом, наличия системной дисплазии соединительной ткани, вероятных дистрофических нарушений соединительнотканых структур. Причины травматического характера определялись на основании детально собранного гинекологического и акушерского анамнеза. Об имеющейся системной дисплазии соединительной ткани мы судили в случае определения наличия более четырех внешних или висцеральных ее проявлений [7]. Несмотря на

то, что дистрофические нарушения соединительнотканых структур как причина возникновения заболевания более характерны для пациенток старших возрастных групп, мы рассматривали в качестве вероятных их проявлений наличие метаболического синдрома. Из маркеров метаболического синдрома мы учитывали избыточную массу тела, определяемую на основании расчета индекса массы тела и абдоминальное ожирение по отношению окружности талии к окружности бедер.

Вероятные этиологические моменты возникновения генитального пролапса у обследованных больных представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы, причины развития заболевания только травматического характера имели место у 33 пациенток, в том числе в 9 случаях – с сопутствующей гинекологической патологией, требующей выбора радикального оперативного лечения. Исходя из этого, у данных пациенток были выбраны хирургические процедуры, основанные на фиксации апикального отдела за счет собственных соединительнотканых структур (влагалищная экстирпация матки, ампутация шейки матки с транспозицией кардинальных связок и влагалищных сводов, лапароскопическая версия операции McCall). В связи с малочисленностью групп пациенток с указанными видами апикальной фиксации, результаты их хирургического лечения были исключены из дальнейшего анализа.

Таблица 1

Вероятные этиологические факторы возникновения пролапса тазовых органов у обследованных больных

Вероятные этиологические моменты возникновения генитального пролапса	При выборе радикальных методов (n=36)	При выборе органосохраняющих методов (n=96)	Постгистер-эктомический пролапс (n=14)
Травма	9	24	
Травма+дисплазия	4	11	
Травма+дистрофия	4	10	6
Травма+дисплазия+дистрофия	3	8	3
Дисплазия	6	16	
Дистрофия	5	14	
Дисплазия+дистрофия	5	13	5

В остальных случаях применялись либо методы жесткой фиксации апекса к стенкам таза (сакроспинальная кольпосуспензия), либо методы с использованием синтетических эндопротезов (лапароскопическая MESH-субапоневротическая фиксация, лапароскопическая MESH-промотовагинопексия).

Варианты апикальной фиксации в описанных случаях представлены в таблице 2.

Влагалищным доступом было прооперировано 43 пациентки, комбинированным влагалищно-лапароскопическим – 59, лапароскопическим – 11. Применение влагалищного и комбинированного влагалищно-лапароскопического доступа было показано больным с наличием анатомических нарушений переднего и заднего влагалищных сегментов с целью проведения симультанной коррекции или с противопоказаниями к применению лапароскопического доступа.

Таблица 2

Методы апикальной фиксации в основной группе пациенток

Методы апикальной фиксации	При радикальных операциях (n=27)	При органосохраняющих операциях (n=72)	Постгистерэктомический пролапс (n=14)
Лапароскопическая субапоневротическая MESH вагинофиксация (n=32)	6	26	–
Лапароскопическая MESH промотовагинопексия (n=38)	11	18	9
Сакроспинальная кольпосуспензия (n=43)	10	28	5

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средняя продолжительность хирургических вмешательств и объем интраоперационной кровопотери в основной группе и в группе сравнения достоверно не различались. В основной группе больных в одном случае при проведении лапароскопической MESH промотовагинопексии имело место интраоперационное ранение сигмовидной кишки, потребовавшее

производства лапароконверсии и наложения сигмостомы. У всех остальных пациенток обеих групп послеоперационный период протекал без осложнений, средние сроки послеоперационного пребывания в стационаре составили $6,8 \pm 0,1$ в основной группе и $6,6 \pm 1,2$ – в группе сравнения ($p > 0,05$).

Отдаленные результаты хирургического лечения были изучены в сроках от 1 до 4 лет на основании определения количества поздних послеоперационных осложнений и рецидивов заболевания. К рецидивам заболевания мы относили случаи нарушений вагинальной анатомии со смещением апикального отдела, соответствующим II и более степени пролапса в соответствии с классификацией POP-Q.

При этом установлено, что у больных основной группы имело место три случая эрозии влагиалища над протезом после выполнения лапароскопической MESH промонтавагинопексии, потребовавших иссечения фрагмента сетки и наложения вторичных швов. Кроме того, у одной пациентки был отмечен лигатурный свищ задней стенки влагиалища после произведенной сакроспинальной кольпосуспензии. После снятия лигатуры произошло самостоятельное закрытие свищевого хода. В группе сравнения поздних послеоперационных осложнений отмечено не было.

Рецидивы опущения апикального отдела влагиалища были отмечены в основной группе у одной пациентки после производства лапароскопической субапоневротической MESH вагинофиксации ($0,90 \pm 0,03\%$), в группе сравнения – в 4 случаях ($10,30 \pm 1,74\%$) ($p < 0,05$), то есть имеется снижение абсолютного риска возникновения рецидивов в 10 раз.

ВЫВОДЫ

1. При выборе метода апикальной фиксации при пролапсе тазовых органов у пациенток трудоспособного возраста необходим индивидуальный подход, учитывающий соматический и гинекологический статус пациентки, стадию и вид генитального пролапса, а также причины возникновения заболевания.
2. При этом в случаях нарушений соединительнотканых структур, связанных с дистрофическими изменениями, или при дисплазии соединительной ткани целесообразно применять методы, основанные на создании дополнительных точек фиксации к стенкам таза или с использованием синтетических эндопротезов.

3. Несмотря на то, что при применении данных методов возрастает риск развития интраоперационных и поздних послеоперационных осложнений, количество рецидивов заболевания снижается в 10 раз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эффективність оперативних втручань при пролапсі тазових органів / В. І. Пирогова, М. В. Томич, І. В. Верніковський [та ін.] // Репродуктивное здоровье женщины. – 2005. – № 1 (21). – С. 225–227.
2. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. / Под ред. В. Н. Прилепской. – М. : МЕДпресс, 2000. – 432 с.
3. К патогенезу опущения и выпадения внутренних половых органов / Буянова С. Н., Смольнова Т. Ю., Иоселиани В. Ф. [и др.] // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1998. – № 1. – С. 77–79.
4. Коршунов М. Ю. Пролапс тазовых органов / М. Ю. Коршунов, Е. И. Сазыкина. – СПб. : Н-Л, 2003. – 14 с.
5. Мірович Є. Д. Патогенетична профілактика та реабілітація при опущеннях та випаданнях внутрішніх статевих органів у жінок групи ризику : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.01 / Мірович Євген Давидович ; Донецький національний медичний ун-т ім. М. Горького. – Донецьк, 2008. – 326 арк.
6. Попов А. А. Современные аспекты диагностики, классификации и хирургического лечения опущения и выпадения женских половых органов: дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.01 / Попов Александр Анатольевич. – М., 2001. – 178 с.
7. Пролапс гениталий – следствие травматичных родов или генерализованной дисплазии соединительной ткани / Т. Ю. Смольнова, С. В. Савельев, Л. И. Титченко [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2001. – № 4. – С. 33–37.
8. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction / R. C. Bump, A. Mattiasson, L. P. Brubaker [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1996. – Vol. 175. – P. 10–17.

ОПЫТ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ

Е. Д. Мирович, Е. Е. Мирович, В. А. Митюков, С. А. Петренко

Коммунальное лечебно-профилактическое учреждение «Центральная городская клиническая больница № 6» (гл. врач – С. В. Ткачук), г. Донецк.

Миома матки относится к наиболее часто встречающимся доброкачественным опухолям половых органов женщины и занимает значительное место среди патологии репродуктивной системы. Данное заболевание диагностируется у 20-30% женщин в популяции [5, 11].

По всей видимости, истинная частота миомы матки значительно выше. Об этом свидетельствуют проведенные масштабные аутопсические исследования с интервалом среза через каждые 2 мм, которые показали наличие рассматриваемой патологии среди женщин детородного возраста в 85% случаев [14]. Чаще всего какие-либо проявления заболевания отсутствуют, и диагноз ставится при «рутинном» профилактическом гинекологическом исследовании. Вместе с тем, при его прогрессировании начинает проявляться различная симптоматика, оказывающая негативное влияние на качество жизни, а иногда и угрожая ей. В этих случаях отсутствие обоснованных способов воздействия на этиопатогенетические механизмы миомы матки нехирургическим путем обуславливает приоритет хирургических методов в ее лечении, которые могут быть радикальными и органосохраняющими.

Показания к хирургическому лечению отражены в приказе Министерства здравоохранения Украины от 29.12.2003 г. № 620 «Об организации оказания стационарной акушерско-гинекологической и неонатологической помощи в Украине» и в одинаковой мере относятся как к одному, так и к другому виду хирургического лечения. При этом в структуре оперативных вмешательств преобладает удельный вес радикальных операций (тотальная или супрацервикальная гистерэктомия), основным и, наверное, единственным преимуществом которых является невозможность рецидива заболевания, который наблюдается примерно в 25% случаев [4]. Низкая частота проведения консервативно-пластических операций также связана с онкологической настороженностью к данной категории больных, особенно в случаях быстрого роста опухоли. Вместе с тем, в настоящее время доказано, что саркома матки является, в огромном большинстве случаев, уделом пожилых женщин (55-65 лет), риск развития

саркомы в 30 раз меньше, чем риск развития любой другой опухоли в другом органе [2]. Кроме того, выполнение консервативной миомэктомии в связи с нанесением большей хирургической травмы обычно сопровождается большей кровопотерей, более выраженным болевым синдромом, риском развития осложнений послеоперационного периода и спаечного процесса, большим периодом реабилитации.

Вместе с тем, радикальное хирургическое лечение, устраняя негативные моменты, вызванные заболеванием, приводит к возникновению других проблем, связанных с потерей органа. Прежде всего, это утрата детородной и менструальной функции, которые являются актуальными для молодых женщин, особенно имеющих репродуктивные планы. Кроме того, удаление матки влечет за собой снижение гормональной активности яичников с постепенным угасанием их функции, что проявляется развитием постгистерэктомического синдрома. В настоящее время доказано, что угасание функции яичников, соответствующее физиологической менопаузе, наступает в случаях удаления матки без придатков в среднем на 4,5 года раньше, чем в популяции [3]. Помимо этого, удаление матки приводит к возникновению различных психоэмоциональных проблем, так как значительная часть женщин связывает наличие этого органа с критериями женственности [8, 13].

Тем не менее, консервативно-пластические операции выполняются довольно редко (не более чем в 10-12% случаев), что неоправданно мало и требует изменения хирургической тактики и безусловного расширения показаний к проведению органосохраняющих вмешательств [1]. Говоря о сроках наблюдения пациенток с бессимптомной миомой матки, необходимо отметить, что узел миомы оказывает влияние на всю матку, изменяя приток гормонов к ней, избирательно повышая поступление эстрадиола и снижая поступление прогестерона в миометрий. При продолжительном наблюдении матка длительное время существует в условиях нарушенного гормонального статуса, что вызывает разрастание всей мышечной ткани матки и увеличение ее объема. При этом происходит постепенное ухудшение иннервации и кровоснабжения матки. Увеличение площади эндометрия из-за увеличения объема полости матки приводит к повышенной кровопотере во время менструации и, соответственно, к анемии [6, 7, 9, 10].

В то же время, после производства миомэктомии восстановление структуры и функции всей мышечной ткани матки наступает в течение 8-10 недель после операции [12]. Из всего вышесказанного следует, что к проведению консервативной миомэктомии необходимо прибегать как можно раньше, так как чем меньше масса миомы, тем эффективнее и безопаснее пройдет оперативное лечение. Особенно это касается молодых женщин, которые не имеют репродуктивных планов в ближайшее время. Данным пациенткам показано выполнение миомэктомии сразу после выявления клинически значимой опухоли, а продолжительное наблюдение повышает риск реальной потери органа. В то же время, в отношении женщин, имеющих ближайшие репродуктивные планы, следует придерживаться более сдержанной тактики и предлагать проведение хирургического лечения через год в случае наступления беременности. Это вызвано тем, что хирургическое вмешательство на матке, само по себе, ухудшает репродуктивный прогноз, а наличие миомы матки не является противопоказанием для вынашивания беременности.

Выполнение консервативной миомэктомии считается возможным и необходимым и в перименопаузальном возрасте. Для ряда пациенток в возрасте 40-50 лет сохранение менструальной функции и матки как органа является важным показателем качества жизни. Вместе с тем, риск рецидива миомы после миомэктомии у пациенток этой возрастной группы низкий (4-8%), рецидив, если развивается, то в среднем через 3-8 лет после операции, такие узлы растут медленно и бессимптомно. Таким образом, эта группа пациенток сможет «плавно», естественным образом перейти в климактерический период, не ощущая морального дискомфорта из-за отсутствия органа. Тем не менее, в случаях, если клиническая симптоматика имевшейся миомы начинает проявляться в постменопаузе, сохранение матки является нецелесообразным в связи с высоким риском развития онкологического процесса.

Учитывая многообразие различных вариантов количества, размеров и локализации миоматозных узлов, для выполнения консервативной миомэктомии используются различные методы и хирургические доступы. При этом адекватный выбор хирургического метода позволяет провести данную операцию с наименьшими рисками и с наилучшими функциональными результатами.

Целью данной работы было обобщение опыта выполнения консервативной миомэктомии с использованием различных хирургических методов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 338 пациенток, у которых была произведена консервативная миомэктомия за период 2009-2013 гг. С учетом специфичности хирургического лечения из исследования были исключены пациентки с наличием рождающегося подслизистого узла.

Выбор метода оперативного лечения осуществлялся после всестороннего обследования пациентки с обязательным исследованием мазков на атипические клетки, проведением кольпоскопии, ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза и цветного доплеровского картирования матки. УЗИ позволяло определить количество, локализацию и расположение миоматозных узлов, отношение миоматозных узлов к серозной оболочке и полости матки, размеры узлов, выраженность миоматозного изменения матки, форму роста миомы матки (центрипетальный рост опухоли или наличие субмукозного миоматозного узла, деформирующего полость матки), наличие вторичных изменений в узлах опухоли (отек, гиалиновая дегенерация, некроз). Применение цветного доплеровского картирования для исследования показателей внутриопухолевого кровотока позволяет исключить озлокачествление миометрия. Подозрение на саркому матки возникало при высокой скорости артериального кровотока в совокупности с низким индексом резистентности.

После проведенного обследования и определения возможности выполнения органосохраняющей операции пациентка детально информировалась о преимуществах и недостатках органосохраняющего и радикального метода хирургического лечения, право выбора которого оставалось за пациенткой.

При выборе органосохраняющего хирургического лечения пациентка точно так же информировалась о преимуществах и недостатках различных хирургических доступов, используемых при проведении консервативной миомэктомии. При этом выбор метода основывался на целесообразности и безопасности использования различных доступов в каждом конкретном случае.

Для производства консервативной миомэктомии нами применялись трансцервикальный, абдоминальный, лапароскопический и вагинальный доступы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Гистерорезектоскопия была использована у 76 пациенток возрастом от 24 до 46 лет для удаления нерождающихся подслизистых узлов 0 или 1-го типа, размерами от 1 до 4 см. В 18 случаях в связи с высокой скоростью внутриопухолевого кровотока, диагностированной на этапе предоперационного обследования, предварительно назначались агонисты гонадотропин-рилизинг гормона в количестве трех инъекций. В двух из вышеописанных случаев, в связи с неэффективностью предоперационной подготовки, операция выполнялась после предварительно выполненной лапароскопическим доступом временной окклюзии маточных сосудов.

Длительность операции колебалась от 35 до 60 минут. Интраоперационных осложнений травматического характера или связанных с высоким уровнем интравазации не было. У 12 пациенток в связи с глубоким расположением узла или начавшимся кровотечением, затрудняющим визуализацию узла, радикальность выполнения операции была не полной. Этим женщинам было назначено лечение агонистами гонадотропин-рилизинг гормона в течение двух месяцев с последующим повторным радикальным хирургическим вмешательством.

Все больные находились в стационаре в течение одного дня, в послеоперационном обезболивании не нуждались. При последующем наблюдении послеоперационных осложнений отмечено не было.

Лапаротомия для выполнения консервативной миомэктомии была произведена у 98 пациенток возрастом от 28 до 53 лет. Абдоминальный доступ является универсальным и позволяет эффективно выполнить данную операцию в любой клинической ситуации. Тем не менее, его использование приводит к травматизации передней брюшной стенки, формированию спаек, сопровождается выраженным болевым синдромом, большей длительностью пребывания в стационаре, имеет худшие косметические результаты, по сравнению с малоинвазивными технологиями. В связи с этим мы применяли трансабдоминальный доступ только в тех случаях, когда имеющиеся риски малоинвазивных доступов превышали недостатки абдоминального.

Показания к проведению лапаротомии распределились следующим образом: размеры узла свыше 10 см в диаметре – 16 случаев, наличие субмукозного узла размерами более 4 см – 9, репродуктивные планы у женщин, имеющих интерстициальные узлы – 68, сопутствующая экстрагенитальная патология, являющаяся ограничением для проведения лапароскопии – 5.

Под эндотрахеальным наркозом операция была выполнена у 64 пациенток, у 34 – под перидуральной анестезией. Продолжительность оперативного вмешательства составила от 40 до 75 минут, объем учтенной кровопотери – от 100 до 550 мл. Ложе удаленных узлов ушивалось послойно двумя или тремя рядами викриловых швов. В послеоперационном периоде у всех больных отмечалась субфебрильная лихорадка. Осложнения со стороны послеоперационной раны имели место у 7 пациенток. Средняя длительность пребывания составила 6,9 суток.

Использование лапароскопического доступа при производстве консервативной миомэктомии позволяет проводить минимально инвазивное лечение и предоставляет возможность наилучшей визуализации патологических процессов органов брюшной полости. Тем не менее, его применение имеет ряд ограничений. Прежде всего, это риски, связанные с самим методом (спаечная болезнь, выраженное ожирение, наличие экстрагенитальной патологии, при которой наложение пневмоперитонеума и длительное положение Тренделенбурга являются противопоказанными). Кроме того, лапароскопический доступ не рекомендуют использовать при наличии больших узлов, превышающих своими размерами 10 см. В случаях с крупными миомами проведение операции в условиях ограниченного пространства не позволяет выполнять полноценные тракции узла при его выделении, продолжительность операции затягивается, интраоперационная кровопотеря возрастает. Помимо этого, после лапароскопической миомэктомии, по сравнению с абдоминальной, выше частота разрывов матки во время последующей беременности, что требует ограничения применения метода у женщин, имеющих репродуктивные планы с наличием глубоко расположенных узлов.

Лапароскопия для выполнения консервативной миомэктомии была произведена у 127 пациенток возрастом от 26 до 53 лет, не имеющих указанных выше факторов риска. Все операции выполнялись под эндотрахеальным наркозом с использованием трех инструментальных портов и маточного манипулятора. Продолжительность оперативного вмешательства составила от 40 до 130 минут, количество удаленных узлов варьировало от 1 до 5, а их размеры – от 2 до 10 см. Ложе удаленных узлов ушивалось послойно монокриловыми швами. Удаление препарата проводилось с помощью электромеханического морцеллятора. В послеоперационном периоде у всех больных также отмечалась

субфебрильная лихорадка. Из осложнений послеоперационного периода необходимо отметить расхождение краев раны в области морцелляторного отверстия в трех случаях и один случай образования гематомы с нагноением в ложе удаленного узла. Данный случай потребовал повторной операции лапароскопическим доступом в объеме дренирования ложа узла и санации брюшной полости. Средняя длительность пребывания больных после лапароскопической миомэктомии составила 4,7 суток.

Консервативная миомэктомия вагинальным доступом была произведена 37 пациенткам возрастом от 26 до 48 лет. Влагалищные роды в анамнезе имели 23 женщины, операции кесарево сечение – 7, нерожавших было 7. Количество удаленных миоматозных узлов варьировало от 1 до 3, а их размеры – от 3 до 12 см. Основными условиями для выполнения операции были достаточная подвижность матки, расположение узлов по задней стенке матки и доступность их пальпации через задний влагалищный свод. В 19 случаях имели место субсерозные узлы с шириной основания от 2 до 7 см, в остальных случаях узлы располагались интерстициально. Все операции были выполнены под перидуральной анестезией.

Продолжительность оперативного вмешательства составила от 45 до 85 минут (в среднем 65 минут). Учтенный объем кровопотери колебался от 50 до 200 мл. Вскрытие полости матки зафиксировано в 2 случаях, после чего целостность эндометрия была восстановлена отдельными узловатыми швами. В послеоперационном периоде у всех пациенток болевые ощущения были незначительными, что позволяло вести их с использованием ненаркотических анальгетиков. Субфебрильная лихорадка в течение первых суток была отмечена у 17 больных, в последующем лихорадка не отмечалась. Средняя длительность пребывания в стационаре после операции составила 4,7 дней.

Необходимо отметить, что трансвагинальный доступ при наличии соответствующих условий является относительно простым способом производства консервативной миомэктомии. По своей малоинвазивности он не уступает лапароскопическому. В то же время, при его применении наложение «ручных» швов на матку под визуальным контролем в несколько рядов способствует формированию рубца на матке, соответствующего по качеству лапаротомному доступу, что позволяет использовать данный способ у женщин, имеющих репродуктивные планы.

ВЫВОДЫ

В заключение необходимо отметить, что использование органосохраняющих методов хирургического лечения миомы матки возможно практически во всех случаях данного заболевания. В условиях растущих требований к качеству жизни женщин применение консервативной миомэктомии является приоритетным направлением оперативной гинекологии. При этом широкие возможности выбора хирургического доступа должны основываться на целесообразности и безопасности, определяемых для каждого конкретного случая.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ботвин М. А. Современные аспекты реконструктивно-пластических операций у больных миомой матки репродуктивного возраста. Вопросы патогенеза, техника операции, система реабилитации, ближайшие и отдаленные результаты : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Ботвин М. А. – М., 1999. – 51 с.
2. Гилязутдинова З. Ш. Миома матки / З. Ш. Гилязутдинова // Онкогинекология : рук. для врачей. – М: МЕДпресс, 2000. – 383 с.
3. Доброхотова Ю. Э. Гистерэктомия в репродуктивном возрасте (системные изменения в организме женщины и методы их коррекции) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Доброхотова Ю. Э. – М., 2000. – 44 с.
4. Киселев С. И. Современные подходы к хирургическому лечению больных миомой матки : дис ... д-ра мед. наук : 14.00.01 / Киселёв Станислав Иванович ; ГУ «Науч. центр акуш, гин. и перинат.». – М., 2003. – 255 с.
5. Сидорова И. С. Миома матки: современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения / И. С. Сидорова. – Медицинское Информационное Агентство, 2003. – 256 с.
6. A possible role of the cytochrome P450c17alpha gene (CYP17) polymorphism in the pathobiology of uterine leiomyomas from black South African women: a pilot study / F. Amant, C. M. Dorfling, J. de Brabanter [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2004. – Vol. 83 (3). – P. 234–239.
7. Borgfeldt C. Transvaginal ultrasonographic findings in the uterus and the endometrium: Low prevalence of leiomyoma in a random sample of women age 25–40 years / C. Borgfeldt, E. Andolf // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2000. – Vol. 79. – P. 202–207.

8. Hysterectomy and socioeconomic position in Rome, Italy / E. Materia, L. Rossi, T. Spadea [et al.] // J. Epidemiol. Community Health. – 2002. – Vol. 56 (6). – P. 461–465.
9. In situ estrogen synthesized by aromatase P450 in uterine leiomyoma cells promotes cell growth probably via an autocrine/intracrine mechanism / H. Sumitani, M. Shozu, T. Segawa [et al.] // Endocrinology. – 2000. – Vol. 141 (10). – P. 3852–3861.
10. Inhibition of in situ expression of aromatase P450 in leiomyoma of the uterus by leuprorelin acetate / M. Shozu, H. Sumitani, T. Segawa [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 86 (11). – P. 5405–5411.
11. Parazzini F. The epidemiology of uterine leiomyomata. Uterine leiomyomata pathogenesis and management / F. Parazzini, F. Chiaffarino // Ed. by Ivo Brosens. – Taylor and Francis: London; New York. – 2006. – P. 3–9.
12. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Myomas and reproductive function. – Fertil. Steril. – 2006. – Vol. 86. – P. 194–196.
13. Ten-year review of hysterectomy morbidity and mortality: can we change direction? / N. Varol, M. Healey, P. Tang [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. – 2001. – Vol. 41 (3). – P. 295–302.
14. Vollen-Hoven B. J. Uterine fibroids: A clinical review / B. J. Vollen-Hoven, A. S. Lawrence, D. L. Healy // Br J. Obstet Gynaecol. – 1990. – Vol. 97. – P. 285–298.

ГИСТЕРОРЕЗЕКТОСКОПИЯ ПОСЛЕ ВРЕМЕННОЙ ОККЛЮЗИИ МАТОЧНЫХ СОСУДОВ

Е. Д. Минович, Е. Е. Минович, Н. А. Чурикова, П. Ф. Шаганов

Коммунальное лечебно-профилактическое учреждение «Центральная городская клиническая больница № 6» (гл. врач – С. В. Ткачук), г. Донецк.

В настоящее время гистерорезектоскопия является наиболее эффективным и безопасным методом удаления объемных патологических образований полости матки. Данная операция практически не оставляет рубца и позволяет сохранять репродуктивную способность пациенток, что очень важно для молодых, особенно нерожавших женщин. Тем не менее, как и любое другое хирургическое вмешательство, гистерорезектоскопия может сопровождаться определенными осложнениями, частота которых варьирует от 1 до 12% [3]. Чаще всего встречаются такие осложнения, как травматические повреждения (перфорация матки), активное воздействие

хирургической энергии за пределами матки, патологические процессы и состояния, обусловленные высоким внутриматочным давлением ирригационной жидкости. Кроме того, радикальность операции ограничивается ее продолжительностью, обусловленной безопасным уровнем интравазации жидкости-диэлектрика, составляющим 1,5 литра. Возрастание риска развития осложнений и снижение частоты радикально проведенных вмешательств напрямую связано с возникновением кровотечений, при которых затрудняется визуализация и удлиняется продолжительность операции. В связи с этим, у пациенток с активной васкуляризацией патологических образований целесообразно проведение предоперационной подготовки, направленной на супрессию эндо- и миометрия. С этой целью наиболее эффективным является применение в течение двух-трех месяцев агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ). Данная подготовка приводит к гипоплазии или атрофии эндометрия, уменьшению толщины миометрия, большему пролабированию узла в полость матки и уменьшению его размеров. Кроме того, установлено, что на фоне применения агонистов гонадотропин-рилизинг гормона отмечается значительное увеличение сосудистой резистентности матки, что существенно снижает кровоточивость и повышает безопасность и эффективность хирургического вмешательства [1].

Тем не менее, эффективность данной предоперационной подготовки наблюдается не во всех случаях или в недостаточной степени. Вместе с тем, в настоящее время разработана методика проведения консервативной миомэктомии с предварительной временной окклюзией маточных сосудов, показанная в случаях наличия узлов больших размеров или с высокой степенью кровоснабжения [2]. Данный метод позволяет проводить операцию с минимальной кровопотерей практически в сухом операционном поле.

Целью данной работы было описание первого опыта использования временной окклюзии маточных сосудов при проведении гистерорезектоскопии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Предварительная временная окклюзия маточных сосудов при производстве гистерорезектоскопии была произведена в двух случаях.

Пациентка Г., 37 лет, была направлена на консультацию по поводу метроррагии, беспокоящей в течение трех месяцев. При ультразвуковом (УЗ) исследовании в полости матки определено наличие овального

образования размерами 37,4x17,1 мм, имеющего мощную сосудистую ножку. В режиме цветного доплеровского картирования характер кровотока в сосудистой ножке высокоскоростной (72,3 см/с) и низкорезистентный (IR – 0,50). Учитывая высокую степень кровоснабжения образования, пациентке было назначено три инъекции диферелина 3,75 мг. Применение агониста ГнРГ вызвало меностаз, но не повлияло на размеры образования и характер кровотока в нем. Перед операцией скорость кровотока – 69,1 см/с, IR – 0,50.

Пациентка Л., 35 лет, направлена на оперативное лечение по поводу субмукозной миомы матки. В 2010 году данной пациентке по этому же поводу произведена эмболизация маточных артерий. Эффект кратковременный, метроррагии возобновились. В течение последних 6 месяцев получала агонисты ГнРГ. Находится в искусственной менопаузе. Перед операцией при УЗ исследовании установлено следующее. В полости матки субмукозный узел, размерами 36x26 мм, с повышенной и пониженной эхогенностью, с активным перинодулярным кровотоком (IR – 0,44, скорость – 30,2 см/с) и интранодулярным кровотоком (IR – 0,33, скорость – 23,2 см/с).

Оперативное лечение обеим больным было проведено в три этапа. Первый этап: лапароскопическим доступом через три инструментальных порта произведено с обеих сторон пересечение круглых маточных связок, вскрытие задних листков широких связок, широкая диссекция, прошивание и лигирование маточных сосудов монокрилом. Второй этап: гистерорезектоскопия. Третий этап: лапароскопическим доступом снятие лигатур с маточных сосудов, ушивание «окна» в широких связках, восстановление круглых связок.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оперативное лечение в обоих случаях было проведено под эндотрахеальным наркозом. Продолжительность первого этапа составила 40 и 35 минут, второго – 55 и 50 минут, третьего – 35 и 40 минут. У обеих пациенток интраоперационно было произведено УЗ исследование. При этом после перевязки маточных сосудов, при неизмененных доплеровских настройках, в просвете акустического окна сосуды в образованиях не картировались. Кровопотеря на всех этапах операции была минимальной.

Послеоперационный период у обеих пациенток протекал гладко, выписаны на третьи сутки после операции. При контрольном УЗ исследовании через месяц после операции в обоих случаях отмечалось

незначительное расширение полости матки за счет небольшого количества однородного жидкостного компонента.

ВЫВОДЫ

Использование временной окклюзии маточных сосудов при производстве гистерорезектоскопии для удаления патологических образований полости матки с высокой степенью кровоснабжения позволяет радикально и безопасно выполнить основной этап операции. Вместе с тем, небольшое количество наблюдений требует проведения дальнейших рандомизированных исследований в этом направлении. При этом особое внимание следует уделить изучению реакции яичников на временную ишемию, вызванную нарушением кровотока по яичниковой ветке маточной артерии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Митьков В. В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / В. В. Митьков, М. В. Медведев. – М. : Видар, 1997. – Т. 3. – 320 с.
2. Пучков К. В. Лапароскопическая миомэктомия при «трудных» узлах; как это делать? / К. В. Пучков, Ю. Е. Андреева, А. В. Добычина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. LX. – С. 68–70.
3. Griffiths A. Surgical treatment of fibroids for subfertility / A. Griffiths, A. D'Angelo, N. Amso // Cochrane Database Syst. Rev. – 2006. – Vol. 19. – CD003857.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ И ЛАПАРОТОМИЧЕСКОЙ ГИСТЕРЭКТОМИИ С ТАЗОВОЙ ЛИМФАДЕНЭКТОМИЕЙ ПРИ РАКЕ ЭНДОМЕТРИЯ I СТАДИИ

Е. Е. Минович, Е. Д. Минович, П. Ф. Шаганов

Коммунальное лечебно-профилактическое учреждение «Центральная городская клиническая больница № 6» (гл. врач – С. В. Ткачук), г. Донецк.

Рак эндометрия – одно из наиболее широко распространенных злокачественных новообразований женских половых органов. На данный момент заболеваемость раком эндометрия в Украине составляет 14,6 случая на 100 тыс., смертность – 4,4 случая на 100 тыс. населения [6]. Увеличение заболеваемости раком эндометрия объясняется ростом средней продолжительности жизни населения, распространенностью

ожирения, сахарного диабета и нарушений менструального цикла, обусловленных ановуляцией [1-3]. Вместе с тем, несмотря на усовершенствование хирургического, лучевого и лекарственного лечения, 5-летняя выживаемость за последние 20 лет практически не изменилась и составляет всего 69,7% [4, 6]. Такой показатель не может не огорчать, ведь в большинстве случаев рак эндометрия диагностируется в I и II стадиях, при которых первичным методом лечения является хирургический.

«Золотым стандартом» хирургического лечения больных раком эндометрия I стадии является экстирпация матки с придатками, и если этот этап хирургического вмешательства особенных споров не вызывает, то мнение о целесообразности лимфаденэктомии подвздошных и запирающих лимфатических узлов до сих пор неоднозначно.

Одни авторы однозначно рекомендуют выполнение лимфаденэктомии, другие считают, что это вмешательство следует производить избирательно, в зависимости от степени риска поражения лимфатических узлов метастазами [5, 7]. Так, лимфаденэктомия не требуется при стадии IA. В прочих случаях риск вовлечения в опухолевый процесс лимфатических узлов сравнительно высок, поэтому лимфаденэктомия может оказаться полезной для определения стадии процесса и выработки дальнейшей стратегии лечения.

Данный вид оперативного вмешательства можно выполнить как открытым, так и лапароскопическим доступом. В Украине до настоящего времени лапароскопическая гистерэктомия не нашла широкого применения в онкогинекологии, в связи с рядом заблуждений, а именно: опасением увеличить риск диссеминации опухоли, количество послеоперационных осложнений, снизить показатели выживаемости и качества жизни пациенток. Однако, ввиду того, что больные раком эндометрия преимущественно пожилого возраста, которые зачастую имеют сопутствующие заболевания, такие как гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, ожирение и пр., абдоминальная экстирпация матки имеет свои преимущества, так как для ее выполнения не требуется положение Тренделенбурга и ее можно провести под различными видами наркоза. Кроме того, лапаротомический доступ предпочтительней в тех случаях, когда рак эндометрия сочетается с фибромиомой матки, ведь препарат необходимо извлечь абластично, дабы избежать диссеминации опухоли.

Вместе с тем, лапароскопия имеет свои преимущества, такие как: сокращение длительности пребывания в стационаре и сроков реабилитации, уменьшение объема интраоперационной кровопотери, малая травматичность, возможность в более ранние сроки при необходимости начать лучевую терапию. Кроме того, нельзя не отметить превосходную визуализацию, которая связана с увеличением изображения и использованием биполярной энергии, позволяющей работать в сухом поле. Более того, были опубликованы результаты нескольких рандомизированных исследований, которые показали преимущество лапароскопических операций над абдоминальными с точки зрения уменьшения количества послеоперационных осложнений [5, 8, 10]. Тем не менее, несмотря на ряд преимуществ, лапароскопическая гистерэктомия не нашла широкого применения в связи с необходимостью использования дорогостоящего оборудования и недостаточным уровнем подготовки специалистов.

Целью нашей работы было проведение сравнительной оценки результатов хирургических методов лечения (лапаротомии и лапароскопии) у больных раком тела матки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом исследования являлись данные клинического наблюдения результатов хирургического лечения 82 женщин, прооперированных в Центральной городской клинической больнице №6 г. Донецка по поводу рака эндометрия I стадии. Пациентки были разделены на две группы в зависимости от вида хирургического лечения. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

На дооперационном этапе все больные были обследованы в полном объеме, и во всех случаях диагноз рака тела матки был подтвержден гистологически. Всем больным была произведена магнитно-резонансная томография, видимые метастазы в регионарных лимфатических узлах не были обнаружены ни у одной пациентки. Клинически значимые сопутствующие заболевания были выявлены у 54 больных (66,0%), из них: фибромиома матки 5-6 недель – у 5 женщин, фибромиома матки 9-10 недель – у 11 пациенток; гипертоническая болезнь – у 26 женщин; сахарный диабет – у 5.

Для определения степени распространенности рака эндометрия использовали международную классификацию FIGO [9]. Согласно этой классификации больные распространились следующим образом: I A

стадия – 51 (62,2%), I B стадия – 31 (37,8%). Как видно из таблицы 1, при стандартизации двух групп больных достоверных различий не было.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Показатель	Лапароскопия (основная группа) n=39	Лапаротомия (группа сравнения) n=43	P
Средний возраст	55,7±5,4	57,2±4,7	>0,05
Стадия заболевания			
I A	24 (61,5±5,9%)	27 (62,8±5,6%)	>0,05
I B	15 (38,5±3,1%)	16 (37,2±3,0%)	>0,05
Сопут. заболевания:			
Гиперт. болезнь	12 (30,8±2,9%)	14 (32,6±2,9%)	>0,05
Сахарный диабет	2 (5,1±0,6%)	3 (7,0±0,6%)	>0,05
Фибромиома матки	5 (13,0±0,9%)	11 (25,6±2,1%)	<0,05
Средний индекс массы тела, кг/м ²	27,0±1,9	28,7±1,6	>0,05
Степень дифференцировки опухоли			
G1 (высокодиффер.)	7 (18,0±1,5%)	10 (23,3±1,9%)	>0,05
G2 (умереннодиффер.)	11 (28,2±2,4%)	17 (39,5±3,1%)	<0,05
G3 (низкодиффер.)	21 (53,8±5,3%)	16 (37,2±3,4%)	<0,05

Хирургическое лечение рака эндометрия, включающее общие принципы предоперационной подготовки и послеоперационное ведение, у пациенток обеих групп было аналогичным.

Лапароскопическое вмешательство проводилось у больных с размерами матки до 7-8 недель под интубационным наркозом, в положении Тренделенбурга. Всем больным на первом этапе операции

производился смыв из брюшной полости на наличие опухолевых клеток. Для оптимального положения матки при манипуляциях применяли маточный манипулятор, разработанный в университетской клинике Клермон-Ферран (Karl Storz). Для предотвращения ретроградного попадания опухолевых клеток из полости матки через трубы в брюшную полость трубы в области истмического и ампулярного отделов коагулировались до введения манипулятора. Удаленная матка с придатками целиком извлекалась через влагалище. Тазовую клетчатку с лимфатическими узлами помещали в специальные контейнеры и также извлекали через влагалище.

Дальнейшее проведение лапароскопической гистерэктомии не отличалось от таковой, проводимой открытым методом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты сравнительного анализа хирургического лечения двух групп пациенток представлены в таблице 2. Как видно из таблицы, продолжительность выполнения операции у больных основной группы составила в среднем 165 минут, в то время как у пациенток группы сравнения операция длилась в среднем 130 минут. Следовательно, по этому показателю имеется достоверное различие, свидетельствующее об увеличении длительности операции в основной группе. Вместе с тем, средний объем интраоперационной кровопотери у пациенток основной группы составил 65 мл, показаний для гемотрансфузии не было ни у одной больной, в то время как в группе сравнения этот показатель составил 235 мл, и одной пациентке потребовалось переливание крови. Также среднее время пребывания в стационаре в основной группе составило 3 койко-дня, а в группе сравнения – 7. Нельзя не отметить, что в основной группе среднее количество удаленных лимфатических узлов было достоверно больше, чем в группе сравнения. По нашему мнению, это обусловлено лучшей визуализацией, а также более четкой и бескровной диссекцией тканей при проведении лапароскопии. Кроме того, в группе сравнения зарегистрировано шесть случаев возникновения гематом малого таза, в то время как в основной группе гематома малого таза отмечалась лишь у одной пациентки. В обеих группах не было отмечено ни одного случая повреждения мочевого пузыря, мочеточника и кишечника.

Таблица 2

Сравнение лапароскопического и лапаротомического доступа
хирургического вмешательства

Показатель	Лапароскопия (основная группа) n=39	Лапаротомия (группа сравнения) n=43	P
Средняя продолжительность операции, мин.	165,0±19,1	130,0±11,6	<0,05
Средний объем кровопотери, мл	65,0±10,3	235,0±35,6	<0,05
Среднее время госпитализации, к/д	3,0±0,2	7,0±1,1	<0,05
Среднее количество удаленных лимфоузлов	17,6±1,1	11,2±0,9	<0,05
Травма мочеточника	0	0	>0,05
Травма кишечника	0	0	>0,05
Травма мочевого пузыря	0	0	>0,05
Заживление послеоперационной раны вторичным натяжением	0,0±2,3	7,0±0,9	<0,05
Гематома малого таза	1,0±0,1	6,0±0,5	<0,05
Тромбоэмболия легочной артерии	0	0	>0,05
Гемотрансфузии	0,0±2,3	1,0±0,1	>0,05

Комплексное изучение качества жизни больных раком тела матки с применением опросников EORTC QLQ-C30 выявило существенную зависимость показателей от метода хирургического вмешательства. Так, качество жизни больных в первые шесть недель было лучше после лапароскопии, чем после лапаротомии. После лапароскопической гистерэктомии заметно сократился срок реабилитации пациенток и количество койко-дней (в два раза).

ВЫВОДЫ

Таким образом, лапароскопический доступ при отсутствии противопоказаний имеет ряд преимуществ по сравнению с абдоминальным, в связи с чем, по нашему мнению, должен стать не просто альтернативным методом хирургического лечения, а золотым стандартом в лечении рака эндометрия I стадии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Берштейн Л. М. Гормональный канцерогенез / Л. М. Берштейн. – СПб. : Наука, 2000. – 199 с.
2. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии / Я. В. Бохман. – Л. : Медицина, 1989. – 463 с.
3. Васильев Д. А. Активность пероксидазы в ткани рака тела матки: связь с эстрогенизацией и клинико-морфологическими особенностями опухоли : автореф. дис... канд. мед. наук : 14.00.14 / Васильев Д. А. ; НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова МЗ РФ. – СПб., 2003. – 23 с. : ил.
4. Давыдов М. И. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. / М. И. Давыдов, Е. М. Аксель. – М., 2002. – 281 с.
5. Кузнецов В. В. Хирургическое лечение рака тела матки / В. В. Кузнецов, В. М. Нечушкина // Практическая онкология. – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 25–32.
6. Рак в Україні, 2010-2011. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / Бюл. Нац. канцер-реєстру України. – 2012. – Т. 13 – 124 с.
7. Хаджимба А. С. Характеристика клинического течения заболевания и эндокринно-обменных нарушений при рецепторнегативном раке эндометрия : автореф. дис... канд. мед. Наук : 14.00.14 / Хаджимба А. С. ; НИИ онкологии им. Проф. Н. Н. Петрова. – СПб, 2003. – 27 с.
8. Lowery A. E. Screening cancer patients for distress guidelines for routine implementation / A. E. Lowery, J. C. Holland // Community oncology. – 2011. – Vol. 8 (11). – P. 502–505.
9. Querleu D. Classification of radical hysterectomy / D. Querleu, C. P. Morrow // Lancet Oncol. – 2008. – Vol. 9. – P. 297–303.
10. Textbook of gynaecological oncology / A. Ayhan, N. Reed, M. Gultekin, P. Dursun. – 2012. – Vol. 106. – P. 635–639.

НИЗКИЙ РОСТ ЖЕНЩИНЫ В КОНТЕКСТЕ АКУШЕРСКОГО И ПЕРИНАТАЛЬНОГО РИСКА

Л. Г. Назаренко, Е. В. Тарусина

Кафедра генетики, акушерства, гинекологии и медицины плода (зав. – профессор Л. Г. Назаренко), Харьковская медицинская академия последипломного образования; Коммунальное учреждение здравоохранения «Городской клинический родильный дом №6», г. Харьков.

Объектом особого интереса в акушерской клинике является конституциональный подход, логика которого предполагает изучение отдельных видов патологии беременности и родов во взаимосвязи с основными морфометрическими признаками женщины – ростом, весом, их соотношением, пропорциональностью тела. Практическое применение этого подхода сегодня способствует развитию предиктивной, персонализированной медицины. В ней переплетаются понятия конституции и фенотипа. Конституция, как совокупность интегрированных между собою физиологических, морфологических, биохимических особенностей человека, сложившаяся в ходе фенотипической реализации наследственных свойств, включает, в частности, общность генотипических признаков. В то же время, в конституцию вплетены эпигенетически приобретенные признаки, формирование которых идет в рамках нормы реакции, определяющей паратип организма.

В современных условиях привлекает внимание преходящая со временем (эпохами) изменчивость конституциональных признаков, поскольку на протяжении последнего полувека в большинстве регионов на постсоветском пространстве дважды имела место смена антропологических трендов. Ускорение роста детей (акселерация), родившихся до 1985 г., обусловившее увеличение в среднем на 10 см средних размеров длины тела современных женщин, сменилось за последние 12-15 лет замедлением темпов роста (ретардацией), проявлением которого стала в 4 раза большая доля детей со сниженными антропометрическими показателями [1, 2, 6, 8].

Ассоциированные с задержкой линейного роста тела замедление физического, нервно-психического созревания, нарушение социальной адаптации имеют вполне ожидаемые негативные последствия для репродуктивного здоровья. Кроме того, процесс децелерации имеет свой

особый профиль рисков, среди которых выделяется предрасположенность низкорослых пациентов к геморрагическим цереброваскулярным заболеваниям [1, 7]. Наиболее убедительно эту связь объясняет теория внутриутробного программирования, в рамках которой накоплены аргументы в пользу роли событий пренатального онтогенеза с заболеваемостью во взрослой жизни [10].

На протяжении многих лет низкий рост женщины традиционно рассматривается как фактор риска перинатальной патологии, обусловленной диспропорцией таза матери и головки плода, ассоциированных с нею травматических, гипоксических осложнений. Однако сегодня есть веские основания глубже и подробнее рассмотреть особенности репродуктивного процесса у «миниатюрных» женщин. На популяционном уровне продемонстрировано, что низкий рост матери является более значимым фактором неблагоприятного перинатального прогноза, чем образ жизни и уровень достатка. С этим согласуются сведения о 7-кратном риске выкидышей и мертворождений у женщин с ростом 150 см по сравнению с имеющими рост 160 см [9].

Явление ретардации уже затронуло современное репродуктивное поколение, что, с учётом вероятной большей «плодовитости» низкорослого населения, обязывает акушеров ответить на вопросы об особенностях становления репродуктивной функции, об акушерских и перинатальных перспективах миниатюрных женщин, о возможных особых рисках, о качестве здоровья рождённых ими детей.

Цель настоящего исследования – уточнить долю женщин с низкими антропометрическими показателями в репродуктивной когорте, определить, в какой мере влияет этот фактор на частоту осложнений беременности и родов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в два этапа. На первом этапе в рамках сплошного ретроспективного клинико-статистического анализа родильниц (то есть когорты женщин с реализованной репродуктивной функцией, рассматриваемых в едином географическом срезе, с примерно равными традициями социальных норм и питания) определён удельный вес пациенток с низкими антропометрическими данными в 2010-2013 гг. Верхней границей низкого роста служила длина тела 157 см (в соответствии с Institute of Medicine Criteria), что соответствует общепринятой рубрикации длины тела человека, согласно которому

низким ростом женщин считается 150,0-157,5 см, с колебаниями данного показателя в зависимости от расовой принадлежности, этнических групп.

Учитывая, что малые антропометрические показатели могут быть симптомом многих медицинских осложнений и проблем, имеющих самостоятельное значение для исхода беременности, критериями исключения из исследования стали костные скелетные аномалии, заболевания почек, бронхиальная астма, ювенильный ревматоидный артрит, воспалительные заболевания гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта, гипотиреозидизм. Женщин с низкорослостью (карликовостью), классифицированной в рубриках МКБ-10, в исследуемой когорте не было.

На втором этапе рассмотрены клинико-anamnestические данные, особенности течения гестационного процесса у 499 женщин, отобранных в основную группу на основании низких продольных размеров тела. В качестве относительного популяционного контроля использованы показатели 500 женщин с ростом выше 157 см, взятых в порядке случайной выборки.

Сравнения между исследуемыми показателями среди миниатюрных женщин с популяционным контролем проводили на основании частоты отдельных признаков, доступных при стандартном обследовании. В расчетах использовали показатель отношения шансов (ОШ) и показатель относительного риска (ОР), как меру связи, и определяли достоверность (доверительный интервал) при $p \leq 0,05$ и статистическую тенденцию на уровне p между 0,05 и 0,3. Для отдельных признаков (например, возраст) были рассчитаны средние и медианы, а также проведены преобразования переменных в клинически значимые дихотомические варианты (например, возраст старше 35 лет). При статистической обработке данных использовали методы параметрической и непараметрической статистики, лицензированные программные продукты для персональной IBM Intel Celeron M.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Удельный вес женщин с ростом 157 см и ниже, родивших в 2010 г., был 7,7%, в 2011 г. – 6,2%, в 2012 г. – 10,2%, в 2013 г. – 9,8%, что позволило отметить долю низкорослых матерей в изучаемом диапазоне времени как стабильную величину, с тенденцией роста за последние роды (ОШ – 0,51; ДИ – 0,34-0,75; $p=0,06$). Из общего числа женщин низкого роста в 2010 г. отмечено минимальное количество таких, которые имели

длину тела 156-157 см – 38,1%, против 52,1% в 2012 г. и 58,6% в 2013 г. Удельный вес женщин с ростом 155 см и менее составил в 2010 г. 6,1% от общего количества родильниц, в 2013 г – 8,8%. Таким образом, на материале исследуемой популяции можно наблюдать стойкую тенденцию увеличения во второй декаде XXI века удельного веса женщин с низким ростом и преобладания в структуре градаций роста лиц с длиной тела 155 см и ниже, что подтверждает целесообразность особого внимания именно к такому контингенту.

По возрасту (старше 35 лет и моложе 18), наличие гинекологических заболеваний в анамнезе у низкорослых женщин достоверных отличий от популяционных показателей не выявлено. Вместе с тем, у низкорослых здоровых женщин раньше началось половое созревание (менархе до 10 лет у таких пациенток было в 7,6% против 2,6% в популяции). Обращало внимание, что у женщин с низкими антропометрическими данными раньше остановился рост тела – чаще в 12-13 лет. Позднее менархе (в 15 лет и позднее) реже наблюдалось у низкорослых женщин по сравнению с теми, кто составил группу популяционного контроля (3,4% против 7,7%).

Нами установлено, что низкорослые женщины в 2 раза чаще рождались от первых родов, а среди их матерей в 1,4 раза большей была доля курящих женщин. Маловесными (менее 2500 г) родились 21,2% женщин с ростом 155 см и ниже, тогда как женщины контроля появились на свет с малой массой почти в 3 раза реже (8% наблюдений).

Из социально-демографических характеристик достоверную связь с низкорослостью выявили низкий прожиточный уровень в предыдущем поколении, негативный эмоциональный микроклимат в окружении в детском и подростковом возрасте ($\chi^2=3,24$; $p=0,02$). Эти данные позволяют предположить, что в современной Украине причинами возрастания удельного веса низкорослых детей, подростков, молодёжи являются, в частности, весьма существенные изменения быта и питания населения за последние несколько десятилетий, в период «программирования» нынешнего репродуктивного поколения. Поэтому замеченный нами приход «эпохи ретардации» в акушерскую клинику является прямым доказательством общеизвестной закономерности, согласно которой средний рост популяции зависит от качества питания, и недостаток белков в диете ведет к уменьшению среднего роста [3, 6].

Женщины с низким ростом указали на более раннее начало половой жизни: первый сексуальный опыт у каждой второй приходился на 15 лет и ранее, в контроле – 17 лет. Не исключено, что этот фактор повлиял на более ранний возраст первой беременности у женщин низкого роста (в среднем $19,1 \pm 0,2$ лет), тогда как на популяционной группе отразилась современная «мода» на более поздние первые роды (у каждой третьей – в 24 года, в среднем $23,6 \pm 3,0$). Паритет у женщин низкого роста в 3 раза чаще был нулевой. Частота в анамнезе спонтанных выкидышей, предшествовавших первым родам, значительно превышала общепопуляционную ($22,4\%$ и $7,2\%$ соответственно).

Дородовая госпитализация, определяемая совокупностью факторов повышенного перинатального риска в связи с прогнозируемой диспропорцией таза матери и головки плода, подозрением на генитальный инфантилизм, была обеспечена $61,2\%$ женщин с низким ростом. Эта цифра существенно превышает потребность в таком виде перинатального сопровождения для общей популяции. Обращает внимание, что у $78,3\%$ беременных низкого роста в сроке доношенной беременности не сформировалась адекватная родовая доминанта, что проявилось недостаточной зрелостью шейки матки, отсутствием позитивного психологического настроя на роды, повышенной тревожностью. Не исключено, что в этом срабатывают несколько факторов: сочетание генитального инфантилизма, своеобразия метаболических процессов и особой психологической конституции низкорослых женщин.

Нами отмечена связь малого роста с проявлениями недифференцированной дисплазии соединительной ткани, среди которых преобладали гипермобильный суставной синдром, лицевые дизморфии, кардиальные симптомы ($ОР - 2,96$; $ДИ - 1,97-4,46$; $p < 0,001$), что позволяет отнести низкорослость практически здоровой женщины к своеобразным малым аномалиям развития с вероятной этиологией дизонтогенеза. Это соответствует гипотезе А. А. Богомольца (1926), согласно которой в основе конституциональных типов лежит физиологическая система соединительной ткани [3, 4].

В зависимости от соматотипа обследованные пациентки распределились так, как это представлено в таблице 1. Из приведенных данных видно, что соотношение различных типов телосложения в основной и сравнительной группах отличается: среди миниатюрных женщин отчётливо преобладают гармонически развитые,

нормостенического соматотипа, тогда как для среднего роста более характерно гиперстеническое телосложение ($\chi^2=11,21$; $p=0,001$). В то же время, доля астеников вдвое выше среди женщин среднего роста ($\chi^2= 8,7$; $p=0,003$). Интерпретация этих данных на основе представлений о главных причинах нарушений роста – наследственно обусловленных, церебро-эндокринных, социально-бытовых – позволяет предположить, что преобладание нормостеников в основной группе, более вероятно, отражает глобальное проявление феномена ретардации, нежели накопление патологических фенотипов низкорослости в современном репродуктивном поколении.

Таблица 1

Распределение беременных женщин с низким и нормальным ростом в зависимости от соматотипа

Соматотип женщины	Основная группа (n=499)	Сравнительная группа (n=100)
Астеники	52 (10,4%)	20 (20,0%)
Нормостеники	288 (57,7%)	39 (39,0%)
Гиперстеники	159 (31,9%)	41 (41,0%)

Относительно небольшое число астеников среди женщин низкого роста, по нашему мнению, можно считать позитивным моментом в плане перинатального прогноза у этого контингента. Это положение аргументируется тем, что, по результатам исследования закономерностей морфологии последа при различных типах телосложения практически здоровых женщин, установлена достоверная разница «в пользу» гиперстеников (увеличение площади материнской поверхности, оптимальная форма плаценты с парацентральной расположением пуповины) в сравнении с астениками [5].

У женщин с малым ростом в 1,6 раз чаще потребовалось родоразрешение кесаревым сечением по сравнению с пациентками с нормальными антропометрическими показателями (частота данной операции составила соответственно 16,3% и 10,1%). Доля кесаревых сечений, выполненных по ургентным показаниям, у миниатюрных женщин (68,7% от числа операций) не отличилась от популяционной величины (59,2%; $p>0,05$). Основными показаниями к кесареву сечению в родах у миниатюрных женщин служили диспропорция между тазом матери (в большинстве случаев при анатомическом сужении) и головкой плода (в

45,5%), интранатальный дистресс (45,5%) и в единичном наблюдении – гипотоническая дисфункция матки в виде вторичной слабости родовой деятельности, что также отражает клиническое несоответствие. Структура основных показаний к операции на популяционном уровне была следующей: гипотоническая дисфункция матки – в 39,3%, диспропорция таза и головки – в 23,2%, интранатальный дистресс – в 12,5%.

В структуре показаний к плановым операциям в большинстве случаев фигурировали состояния, ассоциированные с прогнозируемым клиническим несоответствием плода тазу матери. Этот фактор в абсолютном большинстве случаев совпадал с родоразрешением после 39-недельного срока. Поэтому вопрос о критериях успеха вагинальных родов у такого контингента требует особого рассмотрения.

Вагинальные родоразрешающие операции проведены с равной частотой женщинам низкого и нормального роста: акушерские щипцы – по 1,0%; вакуум-экстракция плода – в 5,1% и 4,0% соответственно ($p>0,05$). При этом рождение детей в асфиксии произошло в группе низкорослых женщин в 4 наблюдениях (4,1% от общего числа), в контроле – в 1 (1,0%).

Травматизм матери в родах в 2 раза чаще отмечен среди женщин низкого роста в сравнении с группой контроля: 17,3% и 8,0%. Рассечение промежности потребовалось соответственно 16,3% и 10,0%. Половина всех случаев дисфункции лонного сочленения пришлось на долю женщин с ростом менее 155 см.

Таким образом, приведенные данные продемонстрировали, что низкий рост женщины, будучи признаком конституционального типа, важной соматотипической характеристикой индивида, относится к числу факторов, определяющих акушерские и перинатальные исходы в современном репродуктивном поколении.

ВЫВОДЫ

Низкий рост в современном репродуктивном поколении встречается у каждой десятой женщины, ассоциирован с негативными социально-бытовыми факторами, воздействующими в предыдущем поколении, а также с наличием дисплазии соединительной ткани, что даёт основание отнести увеличение доли практически здоровых пациенток с малыми антропометрическими данными к проявлениям возрастающих последствий дизонтогенеза.

Практически здоровых женщин низкого роста следует рассматривать как группу повышенного акушерского и перинатального риска.

Перспективы дальнейших исследований в этом направлении можно связать с реализацией вторичной профилактики перинатальных осложнений путём конкретизации рекомендаций по преконцепционной подготовке, ведению беременности, уточнению оптимальных сроков родоразрешения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анастасенко Г. Л. Физическое здоровье индивида: методологические аспекты / Г. Л. Анастасенко // Бюл. СО АМН СССР. – 1988. – №2. – С. 5–9.
2. Вершубская Г. Г. Долговременные изменения размеров тела новорожденных и их матерей в Сибири и Европейском Севере России / Г. Г. Вершубская, А. И. Козлов // Вестник археологии, антропологии и этнографии. – 2011. – № 2 (15). – С. 142–151.
3. Генетика человека : электронный учебник // Т. П. Шкурат [и др.]. – 2012. – URL: www.nib_old.sfedu.ru/old/textbook
4. Кадурина Т. И. Дисплазия соединительной ткани : руководство для врачей / Т. И. Кадурина, В. И. Горбунова. – СПб. : Элби-СПб, 2009. – 704 с.
5. Кондакова Л. И. Влияние соматотипа женщины на морфологические характеристики последа / Л. И. Кондакова, В. А. Мищенко, А. И. Краюшкин // Фундаментальные исследования. – 2009. – № 6. – С. 20–24. – URL: www.rae.ru/fs/?section=content&op=show_article&article_id=.
6. Могеладзе Н. О. Влияние изменения качества жизни населения на показатели роста и развития детей / Н. О. Могеладзе, В. А. Щуров, В. А. Холодков // Физиология развития человека : материалы Междунар. научн. конф., Москва, 22-24 июня 2009. – М., 2009. – С. 63–64.
7. Руководство по охране репродуктивного здоровья / В. И. Кулаков, В. Н. Серов, Л. В. Адамян [и др.]. – М.: «Триада-Х», 2001. – 568 с.
8. Сапин М. Р. Анатомия, физиология детей и подростков / М. Р. Сапин, З. Г. Брыксин. – М. : Академия, 2002. – 456 с.
9. The impact of the active management of risk in pregnancy at term on birth outcomes: a randomized clinical trial / J. M. Nicholson, A. B. Caughey, S. Rosen [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2008. – Vol. 98. – P. 511.e1–511.e15.
10. The Placenta and Human Developmental Programming / Eds. G. J. Burton, D. J. P. Barker, A. Moffett, K. Thornburg. – Cambridge University Press, Cambridge, 2011. – 246 p.

ОСОБЛИВОСТІ ГОРМОНАЛЬНОЇ КОНТРАЦЕПЦІЇ У ВПЛ-ІНФІКОВАНИХ ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ПАТОЛОГІЄЮ ШИЙКИ МАТКИ

Т. Р. Стрельцова, Л. П. Гавриш, Р. М. Банахевич, К. Б. Акімова, К. О. Парієнко

Кафедра акушерства та гінекології (зав. – професор В. О. Потапов), Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпропетровськ.

В останні роки в Україні, як і в інших країнах світу, зростає число жінок, які застосовують комбіновані оральні контрацептиви (ОК), що обумовлено їх високою ефективністю, зручністю застосування та позитивними неконтрацептивними ефектами. Одночасно спостерігається виражена тенденція до збільшення частоти інфікування вірусом папіломи людини (ВПЛ), фонових та передракових процесів шийки матки [1, 2]. Отже, все більша частка жінок з ВПЛ-інфекцією використовує різні види гормональної контрацепції [2, 3]. Добре відомо, що статеві стероїди відіграють виключно важливу роль у розвитку неопластичних процесів в чутливих тканинах, до яких також відноситься і епітелій шийки матки. В останні роки проведено декілька популяційних досліджень, які встановили, що ОК є як незалежний фактор ризику виникнення передракових процесів та раку шийки матки [1, 2]. З іншого боку, дослідники не встановили такого взаємозв'язку [2].

Проведено значну кількість досліджень, що присвячено вивченню впливу (ОК) на стан епітелію шийки матки, піхви і особливості місцевої та загальної імунної відповіді [4]. Більшість дослідників констатують наявність гіперплазії епітелію шийки матки та зниження місцевої та загальної імунної відповіді [5]. Однак, наведені результати були отримані при застосуванні ОК з досить високими дозами етінілестрадіолу (35-50 мкг) і гестагенами 1-го та 2-го покоління також у досить високих дозах. Крім того, деякі автори не виявили негативного впливу ОК на канцерогенез та імунітет [5]. Незважаючи на велику кількість досліджень, досі залишаються дискусійними питання впливу ОК на ризик виникнення передракових процесів та раку шийки матки. Досі не було вивчено впливу ОК на жінок з підтвердженою папіломавірусною інфекцією високоонкогенних типів, не було проведено порівняння дії на стан імунної системи та перебіг ВПЛ-інфекції ОК з різним якісним та кількісним складом гормональних компонентів.

Враховуючи існування різних видів ОК та їх широке застосування, необхідно визначити оптимальний метод гормональної контрацепції для жінок, що інфіковані ВПЛ з урахуванням імунологічного гомеостазу та змін стану епітеліального шару шийки матки, а також розробити засоби профілактики раку шийки матки у ВПЛ-інфікованих жінок, які застосовують гормональну контрацепцію.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

Дослідження виконувалось впродовж 2010-2013 років на базі Українсько-американського центру патології шийки матки Комунального закладу «Дніпропетровська міська клінічна лікарня № 9 Дніпропетровської обласної ради» (головний лікар – О. П. Фінкова).

Із дослідження були вилучені: жінки, у яких були протипоказання щодо застосування або алергійні реакції на один з компонентів комбінованих ОК; жінки, які планували вагітність або мали лактацію; жінки, які часто міняють статевого партнера; жінки з дисплазією другого та третього ступеня або раком шийки матки; жінки, яким заплановано хірургічне лікування.

Контрольну групу склали 120 здорових жінок, не інфікованих ВПЛ, групу ІА – 30 жінок, які не отримували гормональну контрацепцію, групу ІА – 30 жінок, які використовували монофазні низькодозовані комбіновані ОК з вмістом етинілестрадіолу 30 мкг та 150 мкг дезогестрелу; групу ІІА – 30 здорових жінок, які отримували мікродозовані комбіновані ОК з вмістом етинілестрадіолу 20 мкг та 150 мкг дезогестрелу.

Досліджувану групу (В) склали 120 жінок з діагностованою ВПЛ-інфекцією високоонкогенних типів (16, 18 тип), розподіл на групи проводився за методом простої рандомізації за поінформованим узгодженням. Сформована група ІВ – 30 жінок, які не застосовували комбіновані ОК, ІІВ група – 30 жінок, які використовували монофазні низькодозовані комбіновані ОК з вмістом етинілестрадіолу 30 мкг та 150 мкг дезогестрелу; ІІІВ група – 30 жінок, які отримували мікродозовані комбіновані ОК з вмістом етинілестрадіолу 20 мкг та 150 мкг дезогестрелу.

Усі обстежені жінки використовували комбіновані ОК у стандартному режимі (21 день прийому КОК та 7 днів – перерва). Учасниці дослідження повинні були відвідувати лікаря після закінчення 1, 3, 6, 9 циклів і у подальшому кожні 6 місяців до закінчення дослідження. Кількісна оцінка хоріонічного гонадотропіну у сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу проводилася у будь-якому випадку підозри на вагітність. З усіх пацієнток 5 (5,6%) жінок закінчили

дослідження достроково, причому 3 жінки (3,3%) припинили застосування контрацептивів у зв'язку з виникненням побічних дій, 2 жінки (2,2%) – у зв'язку з бажанням завагітніти. Клініко-лабораторні обстеження жінок проводили згідно діючим наказам Міністерства охорони здоров'я України. Оцінювали суб'єктивні відчуття хворих, скарги, температуру тіла, показники огляду та пальпації. Поряд із загальноклінічними та лабораторними методами дослідження усім пацієнткам проводилось гінекологічне обстеження, проста та розширена кольпоскопія, цитологічне дослідження за методом Папаніколау, гістологічне, імуногістохімічне дослідження тканин з визначенням рівня естрогенових рецепторів (ER) та прогестеронових рецепторів (PR), гормональні дослідження та дослідження імунного статусу, ультразвукове дослідження органів малого тазу.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За віком жінки у контрольній та досліджуваних групах були розподілені майже однаково. Серед обстежених найбільшу кількість склали учні вищих та середніх навчальних закладів (44,4% – в основних групах, 45,0% – у першій контрольній, 42,7% – у другій контрольній групі), що відповідає соціальному статусу зазначеної вікової категорії.

Із загальної кількості обстежених одні пологи мали тільки 9,7% жінок основних груп, в групі ІА – 6,7%, у другій контрольній групі – 7,5%. У той же час, 33,9% жінок основних груп мали в анамнезі аборти: один – 28,5%, два – 3,9%, три і більше – 1,5%, що було вірогідно вище, ніж у контрольних групах – 6,7% у першій контрольній групі та 9,3% – у другій ($p < 0,05$).

Статеве життя у віці до 16 років почали 34,3% жінок з патологією шийки матки, від 16 до 20 – 56,5% і 67,5%, понад 20 років – усього 9,2% в основних групах, 16,7% – у першій контрольній групі та 17,5% – у групі ІВ. За період сексуальної активності одного статевого партнера мали 45,9% жінок з ВПЛ і 67,5% здорових жінок, на трьох та більше вказали 38,6% із основних груп та 17,5% – із контрольних груп.

Від небажаної вагітності на момент обстеження застосовували запобіжні засоби 31,7% жінки, серед яких 13,2% використовували місцеві засоби, 31,6% – внутрішньоматкову контрацепцію, 15,8% – оральну гормональну контрацепцію і 39,5% – інші методи, включаючи перерваний статевий акт та біологічний метод. Високими були показники екстрагенітальної патології, зокрема захворюваність на інфекційно-алергічні захворювання. Звертає увагу відносно висока частота

залізодєфіцитної анемії в анамнезі, що відзначена в 30,0% і 33,3% жінок у ІВ і ІІВ групах відповідно. Серед перенесених гінекологічних захворювань переважали запальні захворювання шийки матки та піхви. Звертає на себе увагу велика частота передракових захворювань шийки матки та діагностика високоонкогенних типів ВПЛ у жінок досліджуваних груп.

Групи обстежених жінок практично не відрізнялися за частотою контамінації збудниками генітальних інфекцій, що зумовлено розподілом за допомогою рандомізації. У всіх обстежених групах відмічався приблизно однаковий мікробний пейзаж, який наближався до нормального.

Таким чином, жінки обстежених груп практично не відрізнялися за частотою різноманітної соматичної та гінекологічної патології, віком, наявністю порушень менструальної функції та іншими параметрами, що дозволило адекватно оцінити результати дослідження, виключивши можливий вплив незапланованих факторів.

При дослідженні ER та PR у біоптатах шийки матки встановлені особливості в залежності від застосування різних видів ОК (табл. 1).

Таблиця 1

Результати дослідження естрогенових та прогестеронових рецепторів в епітелії шийки матки у пацієток, що приймали ОК

Показники	ІВ (n=30)		ІІВ (n=30)		ІІІВ (n=30)	
	До	Після	До	Після	До	Після
Дисплазія, абс. ч. (%)	9 (30,0)	10 (33,3)	10 (33,3)	12 (40,0)	11 (36,7)	4 (13,3)
ER в епітелії з ознаками дисплазії (%)	11,1	20,0**	20,0	25,0**	18,2	50,0*
PR в епітелії з ознаками дисплазії, абс. ч. (%)	9 (30,0)	9 (30,0)	9 (30,0)	10** (33,3)	11 (36,7)	2* (6,7)
PR у незміненому епітелії, абс. ч. (%)	3 (10,0)	4 (13,3)	4 (13,3)	3 (10,0)	6 (20,0)	1* (3,3)
PR в епітелії з ознаками дисплазії (%)	100,0	90,0**	90,0	83,3**	100,0	50,0*

PR у незміненому епітелії (%)	10,0	13,3**	13,3	10,0**	20,0	3,3*
ER/PR в епітелії з ознаками дисплазії	0,11	0,22	0,22	0,30	0,18	1,00*
Відношення ER/PR в незміненому епітелії	9,33	6,50**	6,75	8,00	4,33	29,00*

Примітки: * – відмінність до та після спостереження вірогідна при $p < 0,05$;
 ** – відмінність вірогідна при порівнянні з групою III при $p < 0,05$.

Відмічалася досить висока частота виявлення ER у біоптатах незміненого епітелію та при фонових процесах шийки матки, що пояснюється відомим фактом естрогенозалежності епітелію шийки матки. Для уражень шийки матки, які асоційовані з ВПЛ, навпаки, відмічалася зниження частоти виявлення ER, що, можливо, пов'язано з порушенням експресії рецепторних білків на тлі інтеграції в геном вірусної ДНК та її реплікації (табл. 1). Звернуло на себе увагу зниження кількості ER після тривалого прийому мінідозованих ОК. Після прийому мікродозованих комбінованих ОК, навпаки, відбувалося підвищення частоти виявлення ER, що є результатом мінімального впливу на гормональний фон цієї групи препаратів, про що свідчить збереження синтезу власного естрадіолу у першій половині циклу застосування мікродозованих комбінованих ОК.

Визначення залежності кількості ER від ступеня тяжкості дисплазії встановило тенденцію як до зниження частоти визначення ER, так і їх кількості у мікропрепараті із зростанням ступеня дисплазії епітелію.

Для визначення його ролі у виникненні та прогресії диспластичних ушкоджень цервікального епітелію проведено дослідження експресії PR у обстежених жінок.

Як показано у таблиці 1, частота виявлення PR у фолікулярній фазі менструального циклу у здоровому епітелію шийки матки та при фонових процесах не перевищувала 20,0%. Слід звернути увагу на вірогідне зниження кількості PR у клітинах незміненого епітелію шийки матки серед жінок, які тривало застосовували мікродозовані комбіновані ОК (III клінічна група), на відміну від жінок із решти обстежених груп, що також наближається до фізіологічних значень. В ураженнях цервікального епітелію, зумовлених дією ВПЛ, навпаки, майже у всіх випадках виявлялися PR, причому їх кількість майже не зменшувалася після

застосування ОК, за виключенням III групи, де відбулося вірогідне зниження кількості PR ($p < 0,05$), що, можливо, обумовлено мінімальним впливом екзогенних естрогенів на експресію PR.

Однією з важливіших характеристик впливу статевих стероїдних гормонів на цервікальний епітелій є відношення ER/PR. Відношення ER/PR до призначення комбінованих ОК у здорових тканинах та при фонових процесах шийки матки не перевищувало 10 (табл. 1). Після застосування комбінованих ОК відмічалася тенденція до його збільшення, що говорить про підвищення естрогенного впливу на епітелій. Найбільш виражені зміни зафіксовані у жінок ПІВ групи, де після застосування комбінованих ОК відношення ER/PR збільшилося з $4,3 \pm 1,5$ до $29,4 \pm 2,1$, що є статистично вірогідним ($p < 0,05$). Отримані дані відображають процеси зменшення кількості PR з одночасним підвищенням ER, що відбувається під впливом комбінованих ОК, насамперед, мікродозованих препаратів.

При обчислюванні відношення ER/PR у ВПЛ-індукованих процесах епітелію шийки матки спостерігалися низькі значення ER/PR за рахунок досить високої частоти знаходження PR у цих тканинах. Після застосування комбінованих ОК відношення ER/PR у папіломах неможливо було обчислити, оскільки відбувалася елімінація папілом наприкінці дослідження.

Відношення ER/PR у диспластично зміненому епітелії мало помірну тенденцію до збільшення під впливом комбінованих ОК, особливо у жінок, котрі отримували мікродозовані препарати (III група), у яких ER/PR збільшилося з 0,18 до 1,00 ($p < 0,05$). Отже, комбіновані ОК здатні змінювати кількість ER і PR та ER/PR у цервікальному епітелії. Найбільшу здатність до впливу на ER та PR мають мікродозовані комбіновані ОК.

Проведений тотальний кореляційний аналіз виявив ряд важливих закономірностей. Частота виявлення ER у нормальному епітелії негативно корелювала з наявністю дисплазії у майбутньому ($K = -0,83$, $p < 0,05$), що може розглядатись як важливий прогностичний маркер розвитку передракових процесів шийки матки у ВПЛ-інфікованих жінок. Відповідно, величина ER/PR негативно корелювала з наявністю дисплазії ($r = -0,55$, $p < 0,05$). Частота виявлення PR мала сильний позитивний кореляційний зв'язок з наявністю передракових процесів шийки матки ($r = 0,59$, $p < 0,05$). Проведення кореляційного аналізу дозволило знайти негативний кореляційний зв'язок помірної сили між кількістю T-

супресорів та кількістю ER у незміненому цервікальному епітелію ($r = -0,51$ при $p < 0,05$).

Отже, були знайдені сильні негативні кореляційні зв'язки між частотою виявлення ER у нормальному епітелії з наявністю дисплазії у майбутньому, а також сильний позитивний кореляційний зв'язок між частотою виявлення PR та наявністю дисплазії шийки матки, що вказує на єдність процесів у імунній та ендокринній системах при взаємодії макроорганізму з вірусною інфекцією. Впровадження імуногістохімічних досліджень експресії стероїдних рецепторів у епітелії шийки матки дозволить надійно прогнозувати імовірність прогресування клітин, уражених ВПЛ-інфекцією, у дисплазію та рак шийки матки.

ВИСНОВКИ

Зменшення частоти дисплазії епітелію шийки матки у жінок, які застосовували ОК зі вмістом етинілестрадіолу 20 мкг, пояснюється трьома основними фактами, які витікають із отриманих нами результатів.

1. Мікродозовані ОК мінімально впливають на імунну систему, не порушуючи процесів нормальної імунної відповіді.
2. Застосування мікродозованих комбінованих ОК забезпечує збереження нормального відношення експресії ER/PR.
3. За рахунок мінімального впливу екзогенних стероїдів на рецепторний апарат епітелію шийки матки зберігаються фізіологічні процеси елімінації поверхневих шарів (не відрізняються від жінок, що не використовують гормональну контрацепцію).

ЛІТЕРАТУРА

1. Серов В. Н. Гинекологическая эндокринология : монография / Серов В. Н., Прилепская В. Н., Овсянникова Т. В. – 2-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2006. – 528 с.
2. Планування сім'ї : навчальний посібник / Під ред. Н. Я. Жилки, І. Б. Вовк. – К., 2006. – 536 с.
3. Контрацепция (возможности и опасности) / Ф. Я. Сенчук, Б. М. Венцовский, И. Б. Вовк, И. А. Доскоч. – М. : МЕДпресс-информ, 2005. – 224 с.
4. Применение теста Фемофлор для оценки микробиоценоза влагалища / Е. В. Шипицына, З. М. Мартикайнен, Н. Е. Воробьева [и др.] // Журн. акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. 58, № 3. – С. 44–50.

5. Santin A. D. HPV 16/18 E7-pulsed dendritic cell vaccination in cervical cancer patients with recurrent disease to standard treatment modalities / A. D. Santin // Gynecol / Oncol. – 2006. – Vol. 100, № 3. – P. 469–478.

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОБИОТИКА
«СПОРОБАКТЕРИН ЖИДКИЙ» В РЕАБИЛИТАЦИИ ЖЕНЩИН
ПОСЛЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ВНУТРИМАТОЧНОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ
В. А. Струкова, О. Д. Константинова, Л. А. Первушина, В. А. Козлова,
А. А. Попов, Е. С. Фурер**

Кафедра акушерства и гинекологии (зав. – профессор О. Д. Константинова), Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Оренбургская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Оренбург.

Профилактика и лечение воспалительных заболеваний гениталий приобретают в настоящее время большое значение в связи с их распространенностью [5, 9] и частыми последствиями в виде нарушения репродуктивной функции [1, 6, 10].

Как указывают В. И. Краснопольский, С. Н. Буянова, Н. А. Щукина (2006), возникновение воспалительных заболеваний половых органов определяют этиологический и провоцирующий факторы, обуславливающие основные механизмы инвазии и активации микробного агента. Среди этих факторов одно из первых мест занимают внутриматочные контрацептивы (ВМК) [4]. На основании многочисленных данных, использование внутриматочной контрацепции, которая до настоящего времени является одним из наиболее распространенных методов предохранения от беременности [5, 7, 9], представляет очень важный фактор, провоцирующий развитие воспалительных заболеваний гениталий [1]. Удаление ВМК, относящееся к «малым» гинекологическим операциям, следует проводить на фоне рациональной антибиотикопрофилактики инфекционных осложнений [2], которое заключается в однократном интраоперационном введении антибиотика. Однако антибиотик не всегда даёт достаточный эффект и, кроме того, оказывает отрицательное воздействие на нормальную микрофлору [3]. Рациональным направлением оптимизации подобных ситуаций является

создание новых сочетанных лечебно-профилактических методов, способствующих и ликвидации возбудителя, и восстановлению метаболических процессов, связанных с жизнедеятельностью нормальной микрофлоры [8]. С этой точки зрения нам представлялось перспективным использовать при извлечении ВМК минимальное количество антибиотика в комплексе с пробиотиком.

Цель исследования: определить морфологические проявления патологии репродуктивного тракта после внутриматочной контрацепции и разработать рациональный периоперационный лечебно-профилактический метод для процедуры извлечения ВМК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 114 женщин репродуктивного возраста (средний возраст – $36,4 \pm 5,1$ года), обратившихся для удаления ВМК после 5-9 лет непрерывного применения. В зависимости от метода, на фоне которого проводилось извлечение контрацептива, пациентки были разделены на 2 группы. В 1 группу вошли 60 женщин, получивших комплексное лечение, включающее десятидневный курс (5 дней до извлечения контрацептива и 5 дней после) лиофилизированной микробной массы живого антагонистически активного штамма 534 бацилл вида *Bacillus subtilis* per os по 2 мл 2 раза в день и однократную внутримышечную инъекцию цефалоспоринового антибиотика III поколения 0,5 г интраоперационно. Пациенткам второй группы (54 человека) вводился только антибиотик однократно в той же дозировке. Контрольную группу составили 19 практически здоровых женщин того же возраста, никогда не использовавших внутриматочную контрацепцию.

Критерии включения: отсутствие острых воспалительных процессов; согласие на исследование.

Критерии исключения: наличие специфических инфекционных процессов, бактериального вагиноза, экстрагенитальной патологии в стадии декомпенсации, дисфункционального маточного кровотечения, опухолевидных образований придатков неуточненной этиологии.

Для диагностики внутриматочной патологии проводилось гистологическое исследование соскобов эндометрия и слизистой цервикального канала, полученных устройством для внутриматочной биопсии УВБ – «Вектор». Забор материала осуществлялся на 22-27 день менструального цикла, первый раз – непосредственно после извлечения

спирали, повторно – через 3 месяца после манипуляции. Гистологические и цитологические препараты готовились по стандартной методике.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Гистологическое исследование соскоба эндометрия выявило асинхронное его изменение в 46,6% случаев пациенток 1-ой группы, во второй – 38,8%. Железистая гиперплазия эндометрия и воспалительные его изменения в 1 группе имели место в 11,1% и 33,2%, во второй группе – в 7,4% и в 29,6% случаев соответственно. Хронический эндоцервицит и эктоцервицит выявлялись у пациенток 1 группы в 53,1% и в 56,4% случаев, во второй группе – в 50,0% и в 53,0% случаев соответственно.

Повторное морфологическое исследование эндометрия, эндоцервикса и эктоцервикса, проведенное через 3 месяца после извлечения ВМК выявило, что у пациенток, получивших курс лиофилизированной микробной массы живого антагонистически активного штамма 534 бацилл вида *Bacillus subtilis*, частота выявления хронического эндометрита и хронического эндоцервицита была достоверно реже (11,6% против 27,7%; 21,6% против 37,5%, $p < 0,05$), а нарушения менструального цикла и хронический эктоцервицит также выявлялись несколько реже (11,6% против 18,5% и 33,2% против 44,4% соответственно), но эти различия не достигали достоверности.

ВЫВОДЫ

Применение лиофилизированной микробной массы живого антагонистически активного штамма 534 бацилл вида *Bacillus subtilis* способствует уменьшению воспалительных изменений генитального тракта и восстановлению менструального цикла у женщин после длительной внутриматочной контрацепции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гнойные воспалительные заболевания придатков матки у женщин с внутриматочной контрацепцией / С. С. Даташвили, А. Э. Али-Риза, Т. А. Макаренко [и др.] // Сибирское мед. обозрение. – 2010. – № 6. – С. 38–41.
2. Краснопольский В. И. Гнойная гинекология / Краснопольский В. И., Буянова С. Н., Щукина Н. А. – 2-е изд., доп. – М. : МЕДпресс-информ, 2006. – 304 с.
3. Формирование вагинального микробиоценоза в послеродовом периоде при использовании различных эубиотических препаратов / З. М. Мартикайнен, О. И. Деркач, С. Н. Головачева [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2001. – № 2. – С. 58–61.

4. Петров Ю. А. Хронический эндометрит в репродуктивном возрасте: этиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.01 / Петров Ю. А. ; ГБОУ ВПО «Ростовский гос. мед университет» Минздравсоцразвития РФ. – М., 2012. – 47 с.
5. Прилепская В. Н. Внутриматочная контрацепция / Прилепская В. Н., Тагиева А. В., Межевитинова Е. А. – М. : ГЭОТАР-Медиа., 2010. – 176 с.
6. Серов В. Н. Хронические воспалительные заболевания органов малого таза: оценка риска развития аутоиммунной овариальной недостаточности / В. Н. Серов, М. В. Царегородцева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – Т. 8, № 5. – С. 3–10.
7. Фозилбеков Р. А. Медико-социальные аспекты гнойно-воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин / Р. А. Фозилбеков // Врач-аспирант. – 2010. – Т. 43, № 62. – С. 290–295.
8. Ярилин А. А. Естественные регуляторные Т-клетки и фактор FoxP3 / А. А. Ярилин, А. Д. Донецкова // Иммунология. – 2006. – № 3 (27). – С. 176–188.
9. Arcanges C. Worldwide use of intrauterine devices for contraception / C. Arcanges // Contraception. – 2007. – № 75. – P. 2–7.
10. Avecilla-Palau A. Uterine factors and risk of pregnancy in IUD users: a nested case-control study / A. Avecilla-Palau, V. Moreno // Contraception. – 2003. – Vol. 67. – P. 33–37.

ЗАСТОСУВАННЯ «НОРМОТОНУ» У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ВАГІТНИХ З НЕВИНОШУВАННЯМ

**В. Г. Сюсюка, О. В. Плотник, С. Д. Тржецинський, Е. В. Комарова,
Е. В. Пейчева, І. А. Маменко, М. О. Михайленко**

*Кафедра акушерства та гінекології (зав. – професор Ю. Я. Круть),
кафедра фармакогнозії, фармакології та ботаніки (зав. – д.біол.н. С. Д.
Тржецинський), Запорізький державний медичний університет;
Комунальна установа «Пологовий будинок № 9» м. Запоріжжя,
м. Запоріжжя.*

Вагітність є надзвичайно потужним емоційним чинником та істотно впливає на всі психосоматичні складові життєдіяльності жінки [12]. За даними анкетування вагітних, тривожність є головним фактором, який проводить межу між жінками з фізіологічною вагітністю та ускладненою

[19]. Під час вагітності весь організм жінки зазнає значних змін, що сприяє розвитку тривоги. Таким чином, тривога лежить в основі будь-яких змін психічного стану і поведінки, обумовлених стресом.

У сучасних дослідженнях встановлено зв'язок психоемоційних та індивідуально-характерологічних особливостей вагітних жінок із загрозою переривання вагітності. Ще однією особливістю є той факт, що для вагітних з невиношуванням характерні такі психоемоційні особливості, як схильність до значних коливань настрою, більшого темпу наростання та інтенсивності зовнішніх проявів емоційних реакцій [20]. Невиношування розглядають не як захворювання, а як симптом неблагополуччя гормональної, імунної, нервової систем, результат інфікування тощо. Однак, при явній поліетіологічності різні форми невиношування об'єднують наявність психосоматичного забарвлення [13]. Вищезазначене варто враховувати у вагітних з метою ефективної терапії, так як відсоток невиношування в популяції значний і стабільно становить 15-25% не маючи тенденції до зниження [3, 14, 17, 22].

Складність ведення вагітних обумовлена протипоказаннями для призначення багатьох видів лікарських речовин. Альтернативою медикаментозній терапії з метою поліпшення психоемоційного стану може стати фітотерапія, перевагами якої є широкий спектр фармакологічної дії, низька токсичність та частота побічних ефектів. Фітотерапія має давню історію застосування в акушерстві, як для профілактики ускладнень вагітності, так і для їх лікування [6, 9]. Результати останніх досліджень свідчать про високу частоту застосування фітопрепаратів у світі [4, 23, 24]. Особливого значення набуває застосування фітотерапевтичних засобів у комплексному лікуванні вагітних з супутньою соматичною патологією, а також на етапі їх реабілітації [15, 16, 18]. Однією із суттєвих клінічних особливостей сучасної акушерської патології є поліморбідність, поєднання як акушерських, так і екстрагенітальних ознак, що, з одного боку, диктує необхідність комплексного лікування, а з іншого – збільшує ризик поліпрагмазії. Особливого значення в такій ситуації є застосування комплексних фітопрепаратів, що здатні забезпечити політопний фармакологічний ефект. Фармацевтичною компанією «ФІТА» (Україна) розроблено комбінований засіб рослинного походження нормотон, що містить гомогенізовану суміш екстрактів: плоди глоду – покращують проведення імпульсу у серцевому м'язі, зменшують артеріальний тиск, покращують коронарний кровообіг, знімають відчуття тяжкості та

стиснення в області серця, попереджають серцеву аритмію; листя м'яти – мають заспокійливий, спазмолітичний, коронаророзширювальний ефект; трава меліси лікарської – заспокоює нервову систему, покращує сон, має сприятливий вплив на діяльність серцево-судинної системи; трава пустирника – має заспокійливий і сечогінний ефект, покращує сон, нормалізує артеріальний тиск, знижує рівень глюкози в крові, покращує обмін речовин, підвищує імунітет; бруньки гвоздики – покращують кровообіг, зменшують рівень глюкози і холестерину, мають спазмолітичну, сечогінну, антиоксидантну, антисклеротичну, десенсибілізуючу та адаптогенну дію.

Нормотон рекомендовано для нормалізації функції серцево-судинної системи, сприяє зниженню артеріального тиску та має м'які сечогінні властивості. Здатність нормотону стабілізувати психоемоційний стан, покращувати сон та наявність заспокійливого ефекту викликають особливу зацікавленість для застосування в акушерській практиці.

Мета дослідження: дати оцінку ефективності фітопрепарату нормотон у складі комплексної терапії невиношування вагітності на підставі вивчення психоемоційного стану, вегетативного балансу та нейрогуморальної регуляції вагітних.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Проведено обстеження 70 вагітних терміном гестації 12-21 тижні з одноплідною вагітністю. Основну групу склали 40 жінок з загрозою абортів, що перебували на лікуванні у гінекологічному відділенні пологового будинку №9 м. Запоріжжя, діагностика та терапія яких проводилась згідно наказу Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України № 624 від 03.11.2008 р. Вагітні основної групи у складі комплексної терапії невиношування отримували фітопрепарат нормотон компанії «ФІТА» (Україна) по 1 капсулі 2 рази на день перед або під час їжі. Контрольну групу склали 30 жінок без клініки загрозового абортів. Критерієм виключення були важкі соматичні захворювання. Обстеження та ведення вагітності жінок груп дослідження проводилось згідно чинних Наказів МОЗ України № 417 від 15.07.11 р., № 620 від 29.12.2003 р. Середній вік жінок основної групи склав $27,4 \pm 0,8$ роки, у контрольній групі – $27,9 \pm 0,7$ роки і був статистично недостовірним ($p > 0,05$). Суттєвої різниці за соціальним та професійним складом встановлено не було.

З кожною вагітною було проведено бесіду про доцільність додаткових методів дослідження, та отримана згода на їх проведення.

Дослідження відповідає сучасним вимогам морально-етичних норм щодо правил ICH / GCP, Хельсинської декларації (1964), Конференції Ради Європи про права людини і біомедицини, а також положенням законодавчих актів України.

З метою оцінки ефективності запропонованої комплексної терапії усім вагітним до початку лікування та через 10-14 днів після його закінчення проводилось дослідження індивідуально-психологічних особливостей та психоемоційного стану. Рівень особистісної (ОТ) та реактивної тривожності (РТ) об'єктивізували за методикою Ч. Д. Спілбергера, яка адаптована Ю. Л. Ханіним. Самопочуття, активність і настрої оцінено з використанням опитувальника САН [2].

Стан вегетативного балансу та адаптаційні можливості серцево-судинної системи було вивчено за допомогою методу кардіоінтервалографії (КІГ) на апаратно-комп'ютерному комплексі «CardioLab» («ХАИ-МЕДИКА», м. Харків). Дослідження проводилося в день госпіталізації та через 10-14 днів від початку лікування. Показники варіабельності ритму серця (ВРС) є надійними і об'єктивними індикаторами тону вегетативної нервової системи (її симпатичного і парасимпатичного відділів), який, у свою чергу, відображає зміни в психоемоційному стані людини, розвиток стресу або будь-якої напруги [8]. У цей час існують три основні підходи до оцінки ВРС [1, 5, 7, 8, 10, 11, 21].

Методи часового аналізу (Time domain methods): статистичні методи, які базуються на аналізі змін тривалості послідовних інтервалів R-R між нормальними кардіоциклами з обрахуванням різноманітних коефіцієнтів. При реєстрації запису ритмограми використовувалися наступні характеристики: SDNN або СКО – сумарний показник варіабельності показників інтервалів RR за весь період (NN – означає ряд нормальних інтервалів «normal to normal» з виключенням екстрасистол); СКО – середнє квадратичне відхилення (виражається у мілісекундах); SDNN – стандартне відхилення NN інтервалів (аналог СКО); RMSSD – квадратний корінь з суми квадратів різності показників послідовних пар інтервалів NN (нормальних інтервалів RR); PNN50 (%) – процент NN50 від загальної кількості послідовних пар інтервалів, що розрізняються більш ніж на 50 мілісекунд, отриманих за весь період запису.

Геометричні методи, що передбачають побудову та аналіз гістограм (варіаційних пульсограм): Мо (Мода) – це значення кардіоінтервалу, що найбільш часто зустрічається у даному динамічному ряду значення

кардіоінтервалу та вказує на домінуючий рівень функціонування синусового вузла; Ам₀ (амплітуда моди) – це кількість кардіоінтервалів, які відповідають значенню моди, у відсотках до об'єму виборки; МхDM_n – варіаційний розмах, що відображає ступінь варіативності (різниця між максимальним і мінімальним) значень кардіоінтервалів у досліджуваному динамічному ряду; І_n – індекс напруги регуляторних систем або стрес-індекс.

Аналіз хвильової структури ритму серця (частотний аналіз, frequency domain methods): оцінка ритмограми, аналіз структури потужності хвиль (HF%, LF%, VLF%); спектральний аналіз Фур'є, який дозволяє встановити періодичні складові у коливаннях серцевого ритму та їх кількісний вклад у динаміку ритму. Виділяють наступні спектральні компоненти: (High Frequency – HF), високочастотний діапазон (дихальні хвилі) – (0,4-0,15) Гц (2,5-6,5) сек.; (Low Frequency – LF), низькочастотний діапазон (повільні хвилі 1-го порядку) – (0,15-0,04) Гц (6,5-25,0) сек.; (Very Low Frequency – VLF), дуже низькочастотний діапазон (повільні хвилі 2-го порядку) – (0,040-0,003) Гц (25–333) сек.; Total Power-TP – загальну потужність у діапазоні, що визначається як сума потужності у діапазонах; LF/HF – симпато-вагальний індекс; ІЦ – індекс централізації (Index of centralization, IC).

Для визначення ступеня адаптації серцево-судинної системи до випадкових або постійно діючих агресивних факторів та оцінки адекватності процесів регуляції використовується низка параметрів, які є похідними класичних статистичних показників (індекси Баєвського): індекс вегетативної рівноваги – визначає співвідношення симпатичної та парасимпатичної систем регуляції серцевої діяльності; вегетативний показник ритму – дозволяє робити висновки про стан вегетативного балансу. Чим менше значення вегетативного показника ритму, тим більше вегетативний баланс зміщений у бік переваги парасимпатичної системи регуляції; індекс напруги регуляторних систем – відображає ступінь централізації керування серцевим ритмом, а саме, збільшення симпатичного тону характеризується зростанням показника індексу напруги, посилення активності парасимпатичного каналу регуляції, навпаки, його зменшенням.

Варіаційно-статистична обробка результатів здійснювалась з використанням ліцензованих стандартних пакетів прикладних програм багатовимірного статистичного аналізу «STATISTICA 6.0» (ліцензійний номер AXXR712D833214FAN5).

Обраний напрямок дослідження тісно пов'язаний з планом науково-дослідної роботи кафедри акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету «Наукове обґрунтування впливу немедикаментозних та медикаментозних методів лікування вагітних на зниження акушерських та перинатальних ускладнень» (№ держреєстрації 0110U000909) Ін. 14.01.01.09.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За результатами антропометричних вимірювань не було встановлено достовірної різниці між групами дослідження ($p > 0,05$). Гінекологічна захворюваність у вагітних основної групи мала місце у 67,5% та у 63,3% вагітних з групи контролю. Лідуюче місце серед гінекологічних захворювань займала патологія шийки матки та хронічний аднексит. Аналізуючи генеративну функцію, встановлено, що більшість жінок як у основній (59,3%), так і у контрольній (62,5%) групах були вагітні вперше. В анамнезі 17,5% жінок з невиношуванням мали артифіціальні аборти. У контрольній групі частота артифіціальних абортів склала 20,0%. Частота самовільних абортів у групах дослідження була майже однаковою і склала 7,5% в основній та 6,7% в контрольній групах.

Характеризуючи скарги на момент госпіталізації, встановлено, що тягнучий біль в нижніх відділах живота мав місце у 95,0% вагітних основної групи. У 5 (12,5%) вагітних терміном понад 18 тижнів біль мав переймоподібний характер. Кров'яністі виділення із статевих шляхів виявлені у 72,5%. Вагітним були оцінені прогностичні критерії прогресування вагітності та надалі кожна пацієнтка була проінформована щодо результатів обстеження, прогнозу даної вагітності та можливих ускладнень, пов'язаних з використанням лікарських засобів. При ультразвуковій діагностиці у 1 (2,5%) вагітної встановлено наявність ретроплацентарної гематоми. В 2 (5,0%) встановлений діагноз істміко-цервікальної недостатності та проведено накладання шва на шийку матки.

При вивченні самооцінки тривожності (рис. 1) встановлено, що у 37 (92,5%) вагітних з невиношуванням рівень РТ був середнім або високим. У контрольній групі рівень РТ у 26 (86,7%) був низьким та тільки в 13,3% – середнім.

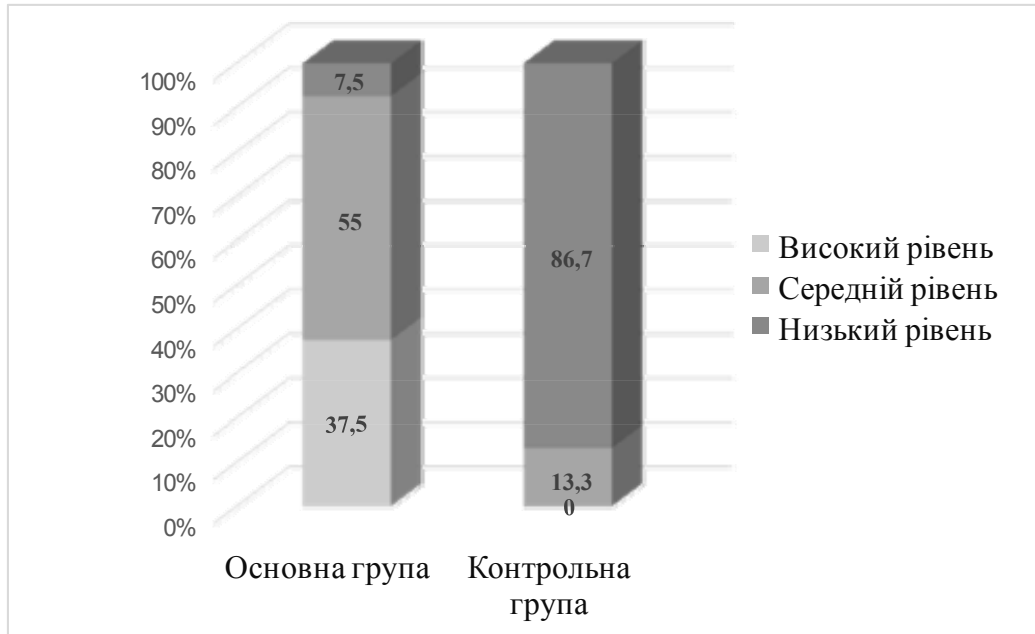


Рис. 1. Рівень реактивної тривожності у жінок груп дослідження.

Середній показник РТ в основній групі склав $41,2 \pm 2,2$ бали та був статистично достовірно вищим за відповідний показник групи контролю – $26,5 \pm 1,7$ бали ($p < 0,05$). При оцінці рівня ОТ, який в основній групі склав $43,2 \pm 2,1$ бали, а в групі контролю – $40,7 \pm 1,9$ бали, статистично достовірної різниці в групах дослідження встановлено не було ($p > 0,05$). Враховуючи, що показник РТ, що є проявом так званої емоційної реакції на стресову ситуацію – це може бути свідченням психоемоційної дизадаптації вагітних з невиношуванням. Підтвердженням вище зазначеного є наявність взаємозв'язку між показниками РТ та ОТ в контрольній групі ($r = +0,47$) та відсутність кореляції рівня тривожності в основній групі ($r = +0,30$). При оцінці самопочуття і настрою відзначена негативна кореляція з показником, що характеризує РТ ($r = -0,55$) і ($r = -0,53$) як в основній групі, так і в групі контролю ($r = -0,50$) і ($r = -0,47$) відповідно. Крім цього, встановлена пряма кореляція показників самопочуття та настрою як в основній ($r = 0,73$), так і в контрольній ($r = 0,75$) групах відповідно. Такі результати дають підставу засвідчити, що рівень тривожності має вплив на самопочуття та настрої вагітних, тим самим порушуючи їх психоемоційний стан.

Результати дослідження РТ до та після лікування представлено на рисунку 2. Отримані результати після проведеного комплексного лікування вагітних основної групи свідчать про зниження рівня РТ у 92,5%.

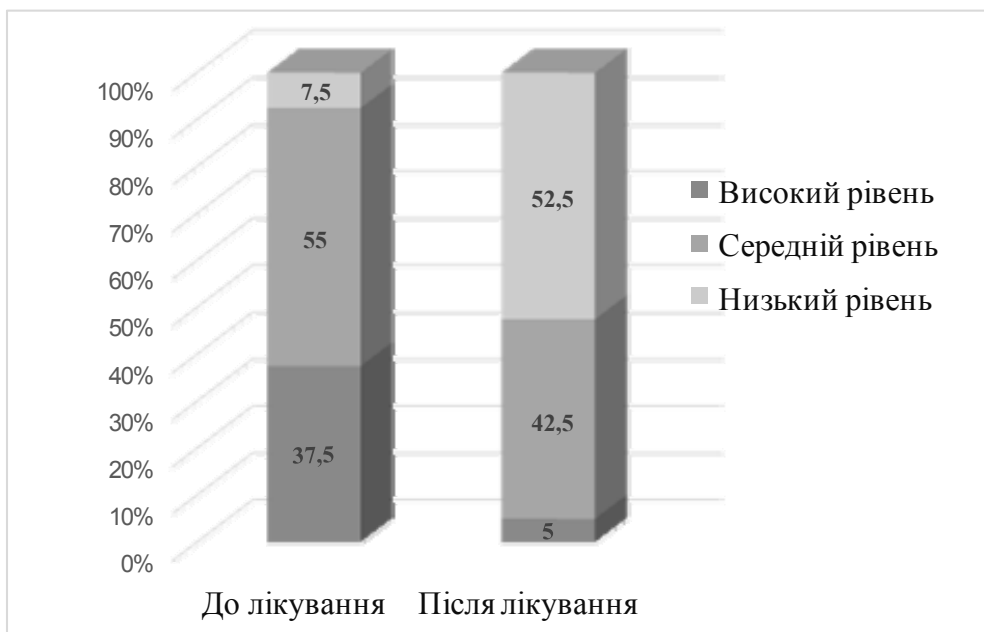


Рис. 2. Рівень реактивної тривожності у жінок основної групи в динаміці лікування.

З метою оцінки стану вегетативної нервової системи (ВНС) вивчено показники комп'ютерної кардіоінтервалографії у вагітних у групах дослідження. Розрахунки завдяки статистичним, геометричним та спектральним методам дозволяють провести оцінку основних ланок ВНС (симпатичного та парасимпатичного відділів).

При аналізі параметрів, що характеризують варіабельність ритму серця, встановлено, що загальна потужність спектру (ТР) у вагітних основної групи при госпіталізації була в 1,6 рази нижча за відповідний показник жінок контрольної групи (рис. 3). Зменшення ТР пов'язане з посиленням симпатичної регуляції, яка пригнічує активність автономного контуру. Чим сильніше вплив центрального контуру на автономний, тобто чим вище централізація, тим більше залучені в підтримці гомеостазу адаптаційно-приспосувальні механізми регуляції.



Рис. 3. Порівняння загальної потужності спектру в групах дослідження.

Про вегетативний баланс свідчать такі показники, як співвідношення HF/LF, що характеризує симпато-вагальний індекс (СВІ) У вагітних з невиношуванням СВІ був в 2,8 рази вищим у порівнянні з відповідним показником групи контролю (рис. 4).

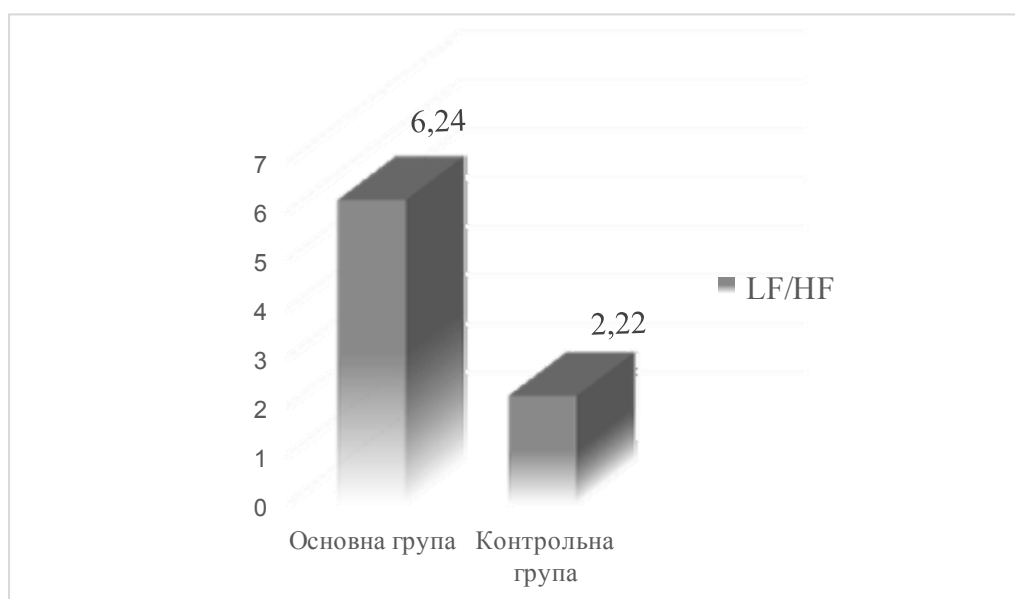


Рис. 4. Показник симпато-вагальний індексу в групах дослідження.

Так відомо, що особливості системної регуляції при нормальному перебігу вагітності характеризуються в I триместрі і аж до середини II триместру вираженою перевагою парасимпатичного тону. В тім найбільш загальною й ранньою ознакою формування гестаційних ускладнень у певній мірі є стан патологічної інверсії описаних адаптивних змін під час вагітності.

Після проведеного лікування мало місце статистично достовірне ($p < 0,05$) зростання активності автономного контуру регуляції (TP) в групі вагітних з невиношуванням (рис. 5).



Рис. 5. Характеристика загальної потужності спектру у вагітних з невиношуванням до та після лікування.

Також після проведеного лікування мало місце зниження активності симпатичної нервової системи (СНС) і підвищення активності автономного контуру регуляції та, відповідно, збільшення варіабельності серцевого ритму. Так симпато-вагальний індекс у вагітних з невиношуванням статистично достовірно ($p < 0,05$) знизився після проведеної терапії (рис. 6). Про перевагу активності центрального контуру регуляції й активації СНС свідчать також відносні величини компонентів TP по відношенню один до одного (HF/LF/VLF).

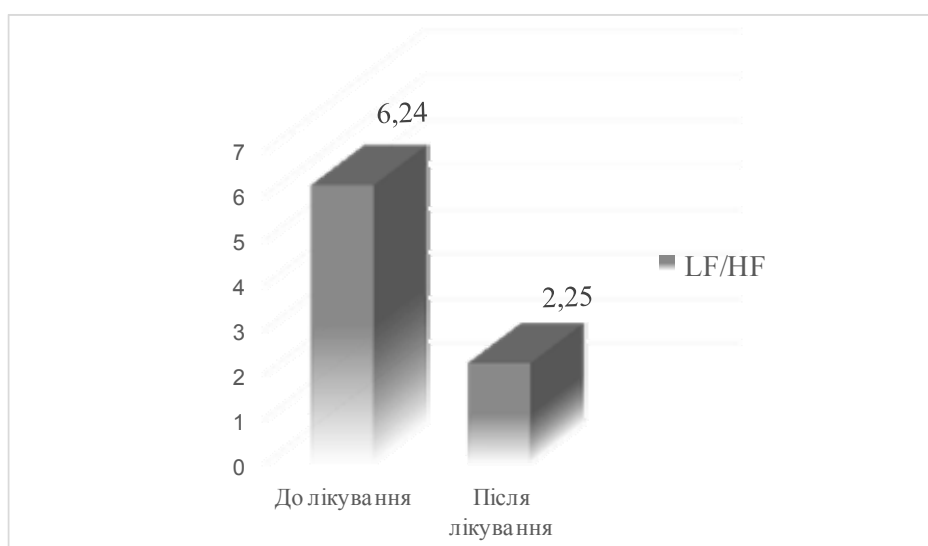


Рис. 6. Показник симпато-вагального індексу у вагітних з невиношуванням до та після лікування.

В основній групі при госпіталізації в стаціонар встановлено низьку частку високочастотного хвильового компоненту (HF) – 9% і значне збільшення дуже низькочастотного компоненту (VLF) – 52% на тлі значного зменшення у порівнянні з контрольною групою сумарної потужності спектра (рис. 7).

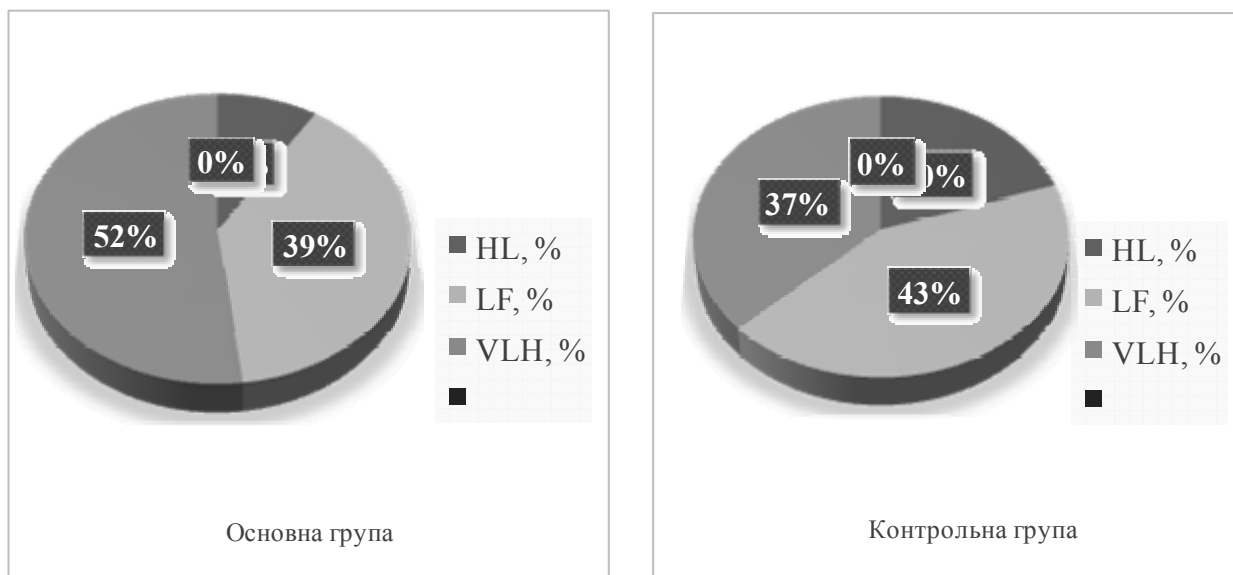


Рис. 7. Співвідношення спектрального аналізу в групах дослідження.

За результатами спектрального аналізу після проведеної терапії вагітних з невиношуванням мало місце зростання частки HF компоненту (17%) за рахунок зниження як LF (35%) і VLF (48%) спектрів. Такі результати свідчать про зниження активності СНС за рахунок збільшення частки парасимпатичного відділу у регуляції серцевого ритму.

При застосуванні фітопрепарату нормотон по 1 капсулі 2 рази на день не було встановлено статистично достовірної різниці між показниками систолічного, діастолічного та пульсового артеріального тиску в динаміці лікування. Слід зауважити і про відсутність алергічних реакцій та будь-яких побічних ефектів при застосуванні нормотону.

ВИСНОВКИ

1. На підставі проведеного дослідження встановлено, що перебіг вагітності, ускладнений невиношуванням, супроводжується зростанням рівня реактивної тривожності, що обумовлено емоційною реакцією на стресову ситуацію та є свідченням психоемоційної дизадаптації даного контингенту жінок.

2. Перебіг вагітності, ускладнений невиношуванням, характеризується дисфункцією вегетативної регуляції. Так, має місце значне переважання симпатичної регуляції, що свідчить про порушення компенсаторно-приспосувальних реакцій організму, напруження та виснаження адаптаційних механізмів в умовах стресової ситуації.

3. Проведене лікування вагітних з невиношуванням сприяє поліпшенню їх психоемоційного стану, що підтверджується зменшенням рівня реактивної тривожності у 92,5% жінок.

4. За результатами проведеного лікування виявлено позитивну динаміку стану вагітних та підвищення адаптаційних можливостей серцево-судинної системи, на що вказують зростання загальної потужності спектру, зниження симпато-вагального індексу та зростання частки HF компонента за рахунок зниження LF і VLF спектрів. Такі результати свідчать про зниження активності симпатичної нервової системи за рахунок збільшення частки парасимпатичного відділу у регуляції серцевого ритму.

5. Висока ефективність нормотону, що підтверджена результатами проведеного дослідження, відсутність алергічних реакцій та будь-яких побічних ефектів дозволяють рекомендувати даний фітопрепарат в акушерсько-гінекологічній практиці.

ЛІТЕРАТУРА

1. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) / Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов, Л. В. Чирейкин [и др.] // Вестник аритмологии. – 2001. – № 24. – 65–87.
2. Астахов В. М. Методы психодиагностики индивидуально-психологических особенностей женщин в акушерско-гинекологической клинике / Астахов В. М., Быцыева И. В., Пузь И. В. ; под ред. В. М. Астахова. – Донецк : Норд-Пресс, 2010. – 199 с.
3. Близнюк Е. А. Невынашивание беременности / Е. А. Близнюк, С. Г. Зражевская. – Благовещенск, 2007. – 123 с.
4. Булаев В. М. Современная фитотерапия / Булаев В. М., Ших Е. В., Сычев Д. А. – М. : МЕДпресс-информ, 2011. – 144 с.
5. Variability сердечного ритма и методы ее оценки / Е. З. Голухов, А. М. Алиева, Т. Т. Какучая [та ін.] // Креативная кардиология. – 2009. – № 1. – С. 76–82.

6. Гестозы: руководство для врачей / Б. М. Венцовский, В. Н. Запорожан, А. Я. Сенчук, Б. Г. Скачко. – М. : Медицинское информационное агентство, 2005. – 312 с.
7. Клещеногов С. А. Прогнозирование осложнений беременности на основе изучения variability ритма сердца матери / С. А. Клещеногов, А. Н. Флейшман // Бюллетень СО РАМН. – 2006. – № 3 (121). – С. 52–59.
8. Ковалева А. В. Анализ variability ритма сердца и возможности его применения в психологии и психофизиологии / А. В. Ковалева, Е. Н. Панова А. К. Горбачева // Современная зарубежная психология. – 2013. – № 1. – С. 35–50.
9. Лучникова Е. В. Вторичная профилактика позднего гестоза у женщин с экстрагенитальными заболеваниями путем дифференцированного применения фитотерапии во втором триместре беременности : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Лучникова Елена Владимировна. – Барнаул, 2004. – 125 с.
10. Львова Л. В. Новые возможности / Л. В. Львова // Провизор. – 2000. – № 24. – С. 41–44.
11. Михайлов В. М. Variability ритма сердца. Опыт практического применения / В. М. Михайлов. – Иваново, 2000. – 200 с.
12. Мурашко О. А. Психологические особенности проживания беременности / О. А. Мурашко // Репродуктивное здоровье женщины. – 2004. – № 2. – С. 21–24.
13. Нагорная В. Ф. Психоэмоциональный статус и его коррекция при угрозе прерывания беременности / В. Ф. Нагорная, А. М. Татарова, Л. Н. Гура // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2008. – № 2. – С. 83–86.
14. Подзолкова Н. М. Невынашивание беременности : руководство для врачей / Подзолкова Н. М., Скворцова М. Ю., Шевелева Т. В. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 128 с.: ил.
15. Польський В. В. Функціональні захворювання серцево-судинної системи і вагітність : монографія / В. В. Польський. – К. : Видавництво «Експерт», 2005. – 248 с.
16. Санаторное оздоровление беременных. Вопросы организации и результаты клинических исследований / А. В. Жарких, В. И. Пономаренко, А. М. Маменко [и др.]. – Запорожье, 2004. – 180 с.
17. Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности / В. М. Сидельникова. – М. : Триада-Х, 2002. – 304 с.

18. Сидорова И. С. Руководство по акушерству / Сидорова И. С., Кулаков В. И., Макаров И. О. – М. : Медицина, 2006. – 848 с.
19. Хломов К. Д. Исследование психоэмоциональных и индивидуально-характерологических особенностей беременных с угрозой прерывания / К. Д. Хломов, С. Н. Ениколопов // Перинатальная психология и психология родительства. – 2007. – № 3. – С. 38–49.
20. Хломов К. Д. Психоэмоциональные особенности беременных с угрозой прерывания : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 19.00.04 / Хломов К. Д. – СПб., 2008. – 23 с.
21. Яблучанский Н. И. Вариабельность сердечного ритма в помощь практическому врачу / Н. И. Яблучанский, А. В. Мартыненко. – Харьков, 2010. – 131 с.
22. Якутовская С. Л. Невынашивание беременности (этиология, патогенез, диагностика, клиника, лечение) : учебно-метод. пособие / С. Л. Якутовская, В. Л. Силява, Л. В. Вавилова. – Мн.: БЕЛМАПО, 2004 – 44 с.
23. Herbal medicine use in pregnancy: results of a multinational study / D. A. Kennedy, A. Lupattelli, G. Koren, H. Nordeng] // BMC Complementary and Alternative Medicine. – 2013. – Vol. 13. – P. 355.
24. Safety and efficacy of herbal remedies in obstetrics-review and clinical implications / L. Holst, D. Wright, S. Haavik [et al.] // Midwifery. – 2011. – Vol. 27. – P. 80–86.

ПСИХОФИЗИЧЕСКИЙ ДИСКОМФОРТ И РЕЦЕПТИВНОЕ ОПТИЧЕСКОЕ ПРОСТРАНСТВО У ЖЕНЩИН С ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

А. В. Чайка, С. А. Айкашев, М. Ю. Бусурин, В. Г. Воробьева, С. С. Фролов, Т. С. Побержина

*Научно-исследовательский институт медицинских проблем семьи
(директор – профессор А. В. Чайка) Донецкого национального
медицинского университета им. М. Горького, г. Донецк.*

Объективное исследование основного расстройства при пограничных состояниях позволит определить направление разработки средств их коррекции и профилактики соответствующих психосоматических заболеваний, в частности, предменструального синдрома и, возможно, некоторых вариантов бесплодия преимущественно центрального генеза [1].

Основное переживание и витальное расстройство широкого круга пограничных состояний представлено психофизическим дискомфортом, поведенческим и физиогномическим аналогом которого являются стойкие и нередко навязчивые аверсивные реакции к объектам самовосприятия/телесного самоощущения [3].

К подобным реакциям относятся также незрительные ретинорефлекторные реакции комфорта/дискомфорта, которые возникают при воздействии стабилизированными и квазистабильными оптическими стимулами на ретинорефлексогенные зоны в парамакулярных и периферических отделах сетчатки [4].

В процессе различительных манипуляций с паттернами квазистабильных оптических стимулов человек осваивает и формирует рецептивное оптическое пространство, которое функционально недоступно зрительному восприятию [6].

Цель: изучить характеристики хронотопа рецептивного оптического пространства и основного психофизического расстройства при пограничных состояниях у пациенток с предменструальным синдромом на фоне индивидуально адекватной терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

У 47 пациенток (29,4±2,2 лет) с нерезко выраженным предменструальным синдромом, субдепрессивными (25), невротическими (10) и соматоформными (9) расстройствами, атопическим нейродермитом (6) и крапивницей (5) в стадии клинической ремиссии с остаточной симптоматикой и у 32 практически здоровых женщин изучали показатели стресса и психофизического дискомфорта [2, 5, 7], характеристики хронотопа рецептивного оптического пространства: анизотропию, пространственную организацию, длительность интервалов экспозиции комфортных (tc) и дискомфортных (td) стимулов, гетерохронию (Δt) стимулов. $\Delta t = 100\% \times (tc - td) / (tc + td)$ [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что психофизический дискомфорт на фоне низких показателей или в отсутствие стресса имеет место чаще в лютеиновую фазу сравнительно с фолликулярной ($p=0,007$). У практически здоровых женщин подобная закономерность отсутствовала ($p=0,89$). Накануне терапии показатели стресса и психофизического дискомфорта у пациенток были ожидаемо выше сравнительно с таковыми по завершении терапии и в ремиссии.

Показано, что в фолликулярной и лютеиновой фазах анизотропия у пациенток, сравнительно с контролем ($10,1 \pm 0,8$ / $9,3 \pm 0,9$), была существенно выше накануне ($15,9 \pm 1,1$ / $17,4 \pm 0,3$; $p=0,04$ / $0,01$) и по завершении ($12,9 \pm 0,7$ / $12,1 \pm 0,3$; $p=0,038$ / $0,048$) эффективного курса индивидуально адекватной терапии, а также в начале рецидива пограничного симптомокомплекса ($14,8 \pm 0,7$ / $13,2 \pm 0,5$; $p=0,041$ / $0,031$), особенно в фолликулярную фазу. После эффективного курса индивидуально адекватной терапии у пациенток с короткой ($3,9 \pm 0,7$ месяца) ремиссией анизотропия была выше ($14,8 \pm 1,0$ / $15,1 \pm 0,7$), чем у пациенток с длительностью ремиссии более 9 месяцев ($12,0 \pm 0,3$ / $11,2 \pm 0,6$; $p=0,028$ / $0,007$). Δt составила у пациенток с короткой* ремиссией $8,5 \pm 0,7\%$ / $10,9 \pm 1,0\%$, с длительной** – $19,9 \pm 1,0\%$ / $15,8 \pm 1,5\%$ и в контроле*** $13,6 \pm 0,5\%$ / $11,3 \pm 0,3\%$ ($p^{*/**}=0,010$ / $0,027$; $p^{*/***}=0,024$ / $2,390$; $p^{**/***}=0,056/0,037$). Показатели корреляции анизотропии и гетерохронии в контроле не претерпевали существенных изменений в ходе эксперимента и составили $0,57 \pm 0,30$ / $0,45 \pm 0,50$, по завершении эффективного курса индивидуально адекватной терапии – зависели от длительности ремиссии ($0,27 \pm 0,19$ / $0,41 \pm 0,26^*$; $0,54 \pm 0,10$ / $0,43 \pm 0,21^{**}$; $p^{*/**}=0,039$ / $0,910$).

ВЫВОДЫ

1. Психофизический дискомфорт – основное расстройство при пограничных состояниях – может быть исследован и измерен в характеристиках хронотопа рецептивного оптического пространства.
2. Дезорганизация (разобщение анизотропии и гетерохронии) хронотопа рецептивного оптического пространства в фолликулярную фазу у молодых женщин с предменструальным синдромом по завершении эффективного курса индивидуально адекватной терапии существенно повышает вероятность раннего рецидива пограничных симптомокомплексов.
3. Хронотоп рецептивного оптического пространства нуждается в дальнейшем изучении при патологии репродуктивной системы и бесплодии центрального генеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бусурин М. Ю. Медицина и нейрофизиология пограничных состояний: дискомфорт vs стресс, введение в проблему / М. Ю. Бусурин // Современные проблемы биологической психиатрии и наркологии : материалы Третьей Всероссийской конференции с международным участием, 5-6 марта 2013 г. / Под ред. В. Я. Семке, Н. А. Бохана, Т. П. Ветлугиной, С. А. Ивановой. – Томск : Изд-во «Иван Фёдоров», 2013. – С. 39–41.

2. Куликов Л. В. Психология настроения / Л. В. Куликов. – СПб: Изд-во Санкт-Петербургского ун-та, 1997. – 228 с.
3. Психофизический дискомфорт – осевое расстройство и базовое переживание пограничных состояний / М. Ю. Бусурин, Е. А. Статинова, С. В. Титиевский [и др.] // Актуальные проблемы психосоматики в общемедицинской практике : Сб. статей под общ. ред. В. И. Мазурова. – Санкт-Петербург. – 2012, вып. XII. – С. 70–71.
4. Рецептивное оптическое пространство у молодых женщин с предменструальным синдромом и пограничными психическими расстройствами / А. В. Чайка, М. Ю. Бусурин, Г. Ф. Выдумчик, Т. С. Побержина // Психосоматическая медицина – 2007 : материалы 2-го Международного конгресса, 31 мая – 1 июня 2007 г. – Санкт-Петербург : Реноме, 2007. – С. 160–161.
5. Снегирева Т. В. Методика изучения особенностей личностной саморегуляции / Т. В. Снегирева // Диагностическая и коррекционная работа школьного психолога / Под ред. И. В. Дубровиной. – М., сборник трудов АПН СССР, 1987 – С. 92–96.
6. Хронотоп рецептивного оптического пространства и предикторы рецидива пограничных состояний у молодых женщин с предменструальным синдромом / В. Н. Казаков, А. В. Чайка, М. Ю. Бусурин [и др.] // Психофизиологические и висцеральные функции в норме и патологии : материалы IV Международной научной конференции, посвящённой 90-летию со дня рождения П. Г. Богача, 8-10 октября 2008 г. – Киев, 2008. – С. 87–88.
7. Rogers C. R. Psychotherapy and Personality Change: Coordinated Research Studies in the Client-Centered Approach / C. R. Rogers, R. F. Dymond. – Chicago : University of Chicago Press, 1954.

ОПТИМИЗАЦИЯ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БЕРЕМЕННЫХ И РОДИЛЬНИЦ С ТЯЖЕЛОЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

В. И. Черний, В. С. Костенко, Е. А. Бернадинер

Кафедра анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний и кардиохирургии УНИПО (зав. – профессор В. И. Черний), Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецкое областное клиническое территориальное медицинское объединение, г. Донецк.

Вопрос выбора максимально эффективной и безопасной гипотензивной терапии у пациенток с тяжелой преэклампсией (ПЭ) остается открытым [9, 10]. Препарат, с помощью которого можно быстро и эффективно добиться стойкого гипотензивного эффекта с минимальным количеством побочных реакций и отрицательного влияния на организм матери и плода должен, в первую очередь, воздействовать на патогенетические звенья преэклампсии [6, 8].

В основе патогенеза данного осложнения беременности лежат сосудистые расстройства: генерализованный сосудистый спазм, изменение проницаемости сосудистой стенки, системный эндотелиоз и нарушение микроциркуляции [1, 3, 4]. Поэтому терапия тяжелых форм преэклампсии и эклампсии должна быть направлена, прежде всего, на увеличение внутрисосудистого объема, улучшение оксигенации, перфузии тканей и стабилизации гемодинамических показателей [2, 4].

Отсутствие «идеального» гипотензивного препарата для лечения беременных и родильниц с тяжелой ПЭ, поиск новых гипотензивных препаратов, а также обсуждение целесообразности и безопасности их включения в состав интенсивной терапии данной категории пациенток является актуальной задачей современной анестезиологии и интенсивной терапии в акушерстве.

Целью нашей работы было повышение эффективности комплексной интенсивной терапии у беременных и родильниц с преэклампсией тяжелой степени путем оптимизации гипотензивной терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведена про- и ретроспективная оценка эффективности гипотензивной терапии у 160 беременных и родильниц с ПЭ тяжелой степени тяжести и 30 беременных и родильниц без сопутствующей патологии, которые составили контрольную группу, в возрасте от 18 до 35 лет, находившихся на лечении в отделении анестезиологии и интенсивной терапии (ОАИТ) и родильном отделении Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения. Все пациентки были разделены на 3 группы: 1-я группа – 80 беременных и родильниц с ПЭ тяжелой степени тяжести, которым проводилась традиционная гипотензивная терапия по приказу № 676 от 31.12.2004 г. Министерства здравоохранения (МЗ) Украины [7]; 2-я группа – 80 беременных и родильниц с ПЭ тяжелой степени тяжести, которым проводилась комплексная оптимизированная гипотензивная терапия; в 3-ю

группу (контрольную) вошли 30 беременных и родильниц без сопутствующей патологии. Каждая группа была разделена на три подгруппы согласно типу гемодинамики.

Оценка степени тяжести пациенток и эффективность проводимой интенсивной терапии у пациенток 1-й и 2-й групп оценивалась на следующих этапах пребывания и лечения в ОАИТ: 1 этап – при поступлении, 2 этап – до родоразрешения; 3 этап – после родоразрешения; 4 этап – 1-е сутки после родоразрешения и 5 этап – при переводе из ОАИТ, на основании комплексного обследования, которое включало: клинико-лабораторный мониторинг, изучение гемодинамического профиля с помощью реографии по методике Кубичек, электрокардиографию (ЭКГ), вариабельность сердечного ритма, омегаметрию. На всех этапах интенсивной терапии (ИТ) гипотензивная терапия проводилась с учетом гемодинамического профиля.

Инфузионная терапия пациенткам обеих групп проводилась с включением коллоидов (гидроксиэтилированный крахмал 130/0,4) и кристаллоидов в соотношении 1:2 под контролем почасового диуреза. В интраоперационном периоде и первые сутки после родоразрешения объем инфузионной терапии у данных пациенток не превышал 10-15 мл/кг (под контролем темпа диуреза). При нормализации диуреза (темп диуреза не менее 1 мл/кг/ч), объем инфузионной терапии у родильниц увеличивался.

Фоновая регистрация вариабельности сердечного ритма (ВРС) производилась в положении лежа на спине (с уклоном на левый бок в случаях необходимости профилактики синдрома аорто-кавальной компрессии) в тихой затененной комнате не менее чем через 1 час после приема пищи и болезненных манипуляций. Длительность регистрации при стандартных условиях составила 300 секунд, использовался монитор UTAS 300 и интерфейсное компьютерное оборудование. ВРС женщин оценивали методом спектрального компьютерного анализа (преобразование Фурье) серий последовательных RR-кардиоинтервалов – временных промежутков от зубца R предыдущего кардиоцикла на ЭКГ до зубца R последующего кардиоцикла. Использовали периодограммный метод Уэлша, дающий сглаженные кривые с хорошей визуализацией основных пиков спектрограммы [5].

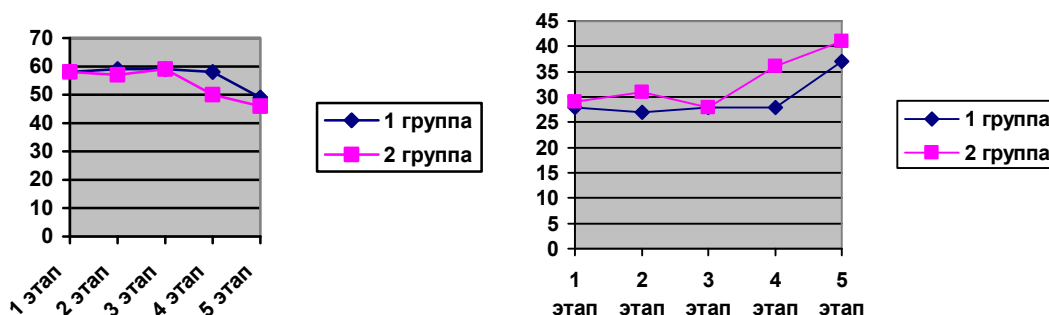
Достоверность различий полученных средних значений установлена с помощью пакета статистических программ «MedStat» с определением t-критерия Стьюдента на уровне $p=0,001$ (лицензионный паспорт на

серийный номер MS 0000106). Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – среднее квадратичное отклонение. Распределение в выборке нормальное, подтверждено тестом Колмогорова-Смирнова.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Беременные и родильницы 1 группы в комплексной консервативной ИТ получали гипотензивные препараты, регламентированные нормативными документами МЗ Украины, а пациентки 2 группы на фоне комплексной консервативной ИТ получали оптимизированную гипотензивную терапию, включающую применение до родоразрешения – препарат L-аргинин, а после родоразрешения – препарат урапидил. 4,2% раствор L-аргинина вводился внутривенно капельно при начальной скорости 10 капель/мин. Через 20 минут от начала введения скорость увеличивали до 30 капель/мин. Суточная дозировка препарата составила 100-200 мл. После родоразрешения вводился урапидил по 10-50 мг в/в капельно медленно под контролем показателей гемодинамики.

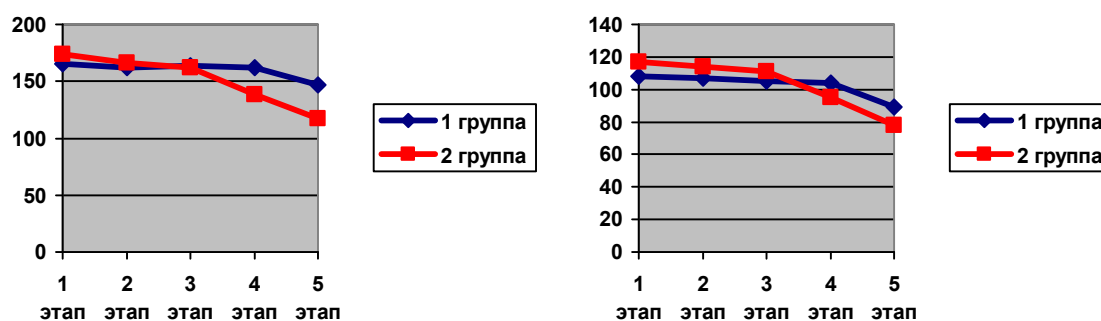
При сравнительном анализе полученных данных отмечено, что исходно у пациенток обеих групп преобладал гиподинамический тип кровообращения. По данным ВСР у пациенток с ПЭ тяжелой степени тяжести был отмечен асимметричный тип распределения гистограммы, низкие значения общей мощности спектра, при этом наибольший вклад в регуляцию ВСР вносит LF компонент, в среднем в $87,0 \pm 2,2\%$ случаев, с одновременным снижением HF, в среднем в $85,0 \pm 1,9\%$ случаев, т.е. выраженная симпатикотония покоя. Резкое снижение VLF, в среднем в $58,0 \pm 3,1\%$ случаев, корригировало со степенью тяжести энцефалопатии, соответственно данных заключений неврологического осмотра: ТДЭ 2-3 степени (рис. 1).



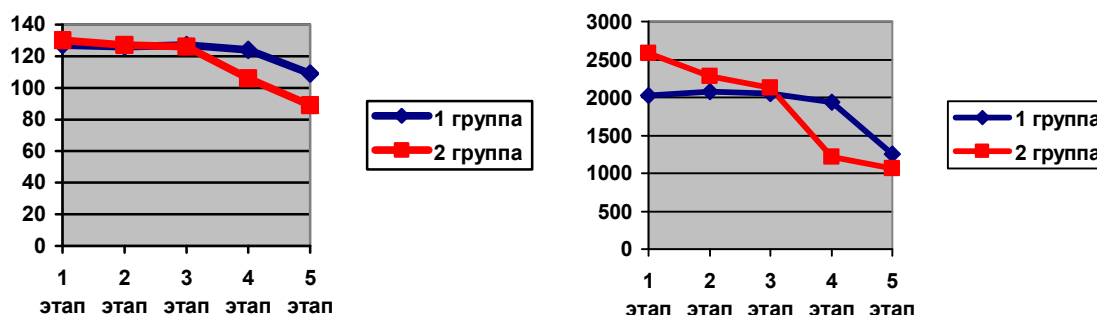
А) НЧ (LF), %; Б) ВЧ (HF), %.

Рис. 1. Вариабельность сердечного ритма у пациенток с тяжёлой преэклампсией в 1-й и 2-й группах.

На фоне проводимой терапии у пациенток 1-й группы удалось снизить систолическое артериальное давление (АДс) в среднем на $14,9 \pm 2,3\%$, диастолическое артериальное давление (АДд) – на $16,9 \pm 2,7\%$, среднее артериальное давление (САД) – на $14,10 \pm 0,86\%$ от исходного, общее периферическое сопротивление (ОПСС) – на $24,0 \pm 2,4\%$ (рис. 2). У пациенток 2-й группы удалось провести достаточную предоперационную подготовку, провести адекватную коррекцию артериальной гипертензии после родоразрешения, снизив АДс в среднем на $29,8 \pm 3,9\%$, АДд – на $30,7 \pm 1,3\%$, САД – на $28,9 \pm 2,1\%$, ОПСС – на $38,7 \pm 3,2\%$ (рис. 2).



А) АДс, мм рт. ст.; В) АДд, мм рт. ст.



С) САД, мм рт. ст. ($p < 0,001$); D) ОПСС, $\text{дин/с} \cdot \text{см}^{-5}$

Рис. 2. Динамика показателей центральной гемодинамики в 1-й и 2-й группах на фоне проводимой терапии.

При сравнительном анализе результатов изменения показателей гемодинамики у пациенток 1 и 2 групп отмечена более быстрая коррекция типа гемодинамики у пациенток 2 группы (переход гипокинетического типа в эукинетический тип), в среднем в $67,0 \pm 3,2\%$ случаев, при этом у пациенток 2 группы отмечено более выраженное снижение АДс, в среднем

на $14,9\pm 0,4\%$, АДд – на $13,8\pm 0,6\%$, САД – на $14,8\pm 2,0\%$ по сравнению с пациентками 1 группы (рис. 2). Кроме того, отмечено сокращение сроков пребывания родильниц в ОАИТ во 2 группе по сравнению с 1 группой, в среднем на $2,9\pm 0,7$ суток ($64,7\pm 4,2\%$), в связи со стабильностью состояния и гемодинамических показателей (рис. 2).

ВЫВОДЫ

1. Традиционная гипотензивная терапия в комплексе интенсивной терапии у беременных и родильниц с ПЭ тяжелой степени тяжести не достаточно эффективна.
2. При комплексной оценке показателей центральной гемодинамики и оценке функционального состояния органов и систем у беременных и родильниц с ПЭ тяжелой степени с помощью функциональных неинвазивных методов было установлено, что у большинства пациенток превалирует гипотонический тип кровообращения, а по данным ВСР – соотношение LF/HF на уровне $2,40\pm 1,10$.
3. L-аргинин способствовал стабилизации гемодинамики в среднем у $58,0\pm 7,4\%$ беременных 2-й группы, что позволило провести адекватную предоперационную подготовку.
4. Применение урапидила приводило к более быстрой стабилизации гемодинамики в раннем послеродовом периоде в среднем в $67,0\pm 3,2\%$ случаев родильниц, не вызывая в последующем гемодинамических колебаний, что способствовало сокращению сроков пребывания их в среднем на $2,9\pm 0,7$ суток ($64,7\pm 4,2\%$) по сравнению с родильницами 1 группы.
5. Учитывая результаты проведенных исследований, целесообразно рассмотреть возможность включения указанных препаратов в протоколы лечения пациенток с тяжелой ПЭ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э. К. Гестоз: теория и практика / Э. К. Айламазян. – М. : МЕД пресс-информ, 2008. – 272 с.
2. Бершил Мертил Клинико-анамнестическая характеристика беременных со средней и тяжелой формой преэклампсии, факторы риска ее развития у женщин юго-восточного региона Украины / Бершил Мертил // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2011. – Т. 16, № 4. – С. 11–15.
3. Григоренко А. П. Диагностика церебрального отека у больных, перенесших эклампсию / А. П. Григоренко, М. Н. Козий, П. А. Карпов [и

- др.] // 8 Всероссийский съезд анестезиологов и реаниматологов, Омск, 11-15 сентября, 2002 г. : тезисы докладов. – Омск, 2002. – С. 48.
4. Епифанов А. Г. Интенсивная терапия тяжелых форм гестозов / А. Г. Епифанов, Г. Л. Драндров, А. В. Курилова // *Здравоохранение Чувашии*. – 2012. – № 2. – С. 15–20.
5. Оценка функционального состояния организма беременных с тяжелой преэклампсией различной степени тяжести методами омегаметрии и вариабельности сердечного ритма / В. И. Черний, А. В. Сидоренко, В. С. Костенко [и др.] // *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України*. – Київ : «Інтермед», 2011. – С. 920–925.
6. Принципы диагностики и интенсивной терапии у пациенток с тяжелыми формами преэклампсии / В. И. Черний, Т. П. Кабанько, В. С. Костенко [и др.] // *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*. – 2011. – № 2. – С. 208–210.
7. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги : Наказ від 31.12.2004 р. / Міністерство охорони здоров'я України. – К., 2004. – № 676.
8. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. SOGC Clinical Practice Guideline No. 206. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada / *J Obstet Gynaecol Can.* – 2008. – Vol. 30 (suppl 1). – S1–S48.
9. Emergent Therapy for Acute-Onset Severe Hypertension with Preeclampsia and Eclampsia / Committee on Obstetric Practice. – 2011. – № 514, December.
10. Magee L. A. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis / L. A. Magee, C. Cham // *B.M.J.* – 2003. – Vol. 327. – P. 955–960.

АНАЛИЗ ПРИЧИН ВОЗНИКНОВЕНИЯ СПАЕЧНОГО ПРОЦЕССА ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА У ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

П. Ф. Шаганов

Коммунальное лечебно-профилактическое учреждение «Центральная городская клиническая больница № 6» (гл. врач – С. В. Ткачук), г. Донецк.

Спаечный процесс в малом тазу продолжают изучать на протяжении уже более 100 лет, но единого мнения о его патогенезе и профилактике до настоящего времени, к сожалению, не существует. При этом клинические осложнения, связанные с наличием этого патологического процесса

(кишечная непроходимость, нарушение репродуктивной функции, хроническая тазовая боль), являются серьезной междисциплинарной проблемой. Несмотря на широкое внедрение лапароскопии в гинекологии, а также большое количество противоспаечных барьеров, частота спаечного процесса остается высокой и не имеет тенденции к снижению [3]. До настоящего времени остается неизвестным, почему при воздействии одного и того же раздражителя и возникновении условий для гипоксии брюшины различного генеза у одних больных формируется спаечный процесс, причем различной степени выраженности, а у других – нет [1, 2]. Именно поэтому так важно не только изучение этиопатогенеза образования спаек, но и разработка критериев прогнозирования развития спаечного процесса, что позволит разработать программу реабилитации у этого контингента больных.

Целью данного исследования являлось проведение анализа структуры причин развития спаечного процесса.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 194 пациентки в возрасте от 18 до 45 лет, прооперированные лапароскопическим доступом в гинекологическом отделении КЛПУ «Центральная городская клиническая больница № 6» г. Донецка, которым интраоперационно был выставлен сопутствующий диагноз: спаечный процесс органов малого таза. Степень выраженности спаечного процесса определялась согласно классификации R-AFS. Для анализа причин возникновения спаек в малом тазу учитывались анамнестические факторы, влияющие на их образование, известные из данных литературы: оперативные вмешательства на органах брюшной полости – 70-90% [7], воспалительные заболевания органов малого таза – 37-38% [4, 5], генитальный эндометриоз – 27-30% [6].

Из общей группы больных у 106 пациенток было указано на перенесенную операцию, в этой группе изучено влияние особенностей проведенного хирургического вмешательства на степень выраженности спаечного процесса. При этом учитывались такие факторы, как срочность операции, хирургический доступ, количество и давность перенесенных оперативных вмешательств, наличие дренажей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении анализа структуры причин спаечного процесса органов малого таза установлено следующее. У 42 пациенток, что составило 22,0%, в анамнезе был перенесенный инфекционный процесс, 22 женщины (11,3%) страдали эндометриозом, у 35 больных (18,0%) в

анамнезе было указание на перенесенное хирургическое вмешательство, 90 пациенток (46,1%) имели в анамнезе сочетание нескольких вышеуказанных причин, однако 5 женщин, что составило 2,6%, ни единого фактора в анамнезе не имели, что, однако, никак не помешало формированию спаек у данных пациенток.

Структура причин спаечного процесса в малом тазу представлена в таблице 1.

При анализе стадии распространенности спаечного процесса в зависимости от этиологического фактора установлено следующее. Постинфекционные спайки I-II стадии распространения были диагностированы у 29 женщин (69,0±5,3%), III-IV стадии – у 13 (31,0±2,8%) ($p < 0,05$). Послеоперационные спайки I-II стадии были выявлены у 15 больных (42,9±4,9%), III-IV стадии – у 20 (57,1±6,8%) ($p > 0,05$). При спайках, вызванных эндометриозом, отмечалось следующее: спайки I-II стадии обнаружены у 6 пациенток (27,3±2,3%), III-IV стадии – у 16 больных (72,7±6,9%) ($p < 0,05$). При спайках сочетанной этиологии I-II стадия распространения выявлена у 27 женщин (30,0±1,8%), III-IV стадия – у 63 (70,0±5,7%) ($p < 0,05$). Таким образом, наличие эндометриоза или сочетания нескольких этиологических факторов увеличивает степень распространенности спаечного процесса.

Таблица 1

Структура этиологических факторов спаечного процесса (n=194)

Этиологический фактор спаечного процесса в малом тазу	Абсолютный показатель	%
Постинфекционные спайки	42	22,0
Послеоперационные спайки	35	18,0
Спайки, связанные с эндометриозом	22	11,3
Сочетание постинфекционных и послеоперационных спаек	44	22,6
Сочетание послеоперационных спаек и спаек, связанных с эндометриозом	27	13,8
Сочетание постинфекционных спаек и спаек, связанных с эндометриозом	19	9,7
Отсутствие фактора	5	2,6

При изучении влияния особенностей проведенного хирургического вмешательства на степень выраженности спаечного процесса установлено следующее. У женщин, перенесших лапаротомию (n=64), I-II стадия отмечалась у 20 человек (31,2±2,4%), а III-IV – у 44 (68,8±4,9%). При

лапароскопии: I-II стадия – у 29 (69,0±4,8%), а III-IV – у 13 (31,0±2,4%) (p<0,05).

В случаях, когда проводилось дренирование брюшной полости (n=37), I-II стадия – у 10 (27,0±6,8%), III-IV – у 27 (73,0±11,2%), а в случаях отсутствия дренажа (n=69) – у 39 (56,5±7,1%) и 30 (43,5±5,9%) соответственно (p<0,05).

При анализе данных давности перенесенной операции, у пациенток, прооперированных менее 1 года назад (n=20), I-II стадия – у 9 (45,0±6,2%), а III-IV – у 11 (55,0±7,1%). При перерыве между операциями более года (n=86) – I-II стадия – у 40 (46,5±5,1%), III-IV – у 46 (53,5±6,3%) (p>0,05).

Также у перенесших одну операцию на органах брюшной полости (n=76) – I-II стадия – у 41 (54,0±4,9%), III-IV – у 35 (46,0±4,1%), а у перенесших две и более операции (n=30) – 8 (26,6±4,3%) и 22 (73,3±10,1%) соответственно (p<0,05).

При определении факторов ургентности операции, при плановых операциях (n=71) – I-II стадия – у 39 (54,9±6,0%), III-IV – у 32 (45,1±5,1%), при экстренных (n=35) – I-II стадия – у 10 (28,5±3,4%), III-IV – у 25 (71,5±9,2%) (p<0,05).

ВЫВОДЫ

Таким образом, при проведении ретроспективного анализа была установлена связь возникновения спаечного процесса органов малого таза с такими экзогенными факторами, как эндометриоз, перенесенное оперативное вмешательство или инфекционный процесс. Кроме этого было определено, что наличие эндометриоза или сочетания нескольких этиологических факторов увеличивает степень распространенности спаечного процесса.

Вместе с тем, у 2,6% женщин отсутствовали вышеперечисленные этиологические факторы, свидетельствуя о том, что, помимо экзогенных причин формирования спаек, существуют также иммунологические и генетические факторы.

При проведении анализа влияния особенностей проведенного хирургического вмешательства на степень выраженности спаечного процесса установлено, что частота распространенных форм спаечного процесса была достоверно выше при проведении оперативного вмешательства лапаротомическим доступом, наличии двух и более оперативных вмешательств в анамнезе, при проведении экстренных операций, а также в случае дренирования брюшной полости. В то же время

на выраженность спаечного процесса давность перенесенной операции влияния не оказывает.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беженарь В. Ф. Клиническое значение противоспаечных барьеров в профилактике образования спаек у гинекологических больных / Оперативная гинекология – новые технологии: материалы 4-го Международного научного конгресса, Санкт-Петербург, 11-13 ноября 2009 г. / В. Ф. Беженарь, Е. Н. Байлюк, А. А. Цыпурдеева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. 58, № 5. – С. 2–3.
2. Беженарь В. Ф. Спаечная болезнь в гинекологии: от патогенеза к профилактике / В. Ф. Беженарь, Е. Н. Байлюк // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2010, спецвыпуск.
3. Гаспаров А. С. Тазовые перитонеальные спайки: этиология, патогенез, диагностика, профилактика / А. С. Гаспаров, Е. Д. Дубинская. – М. : МИА, 2013. – 168 с.
4. Кулаков В. И. Гинекология / Кулаков В. И., Серов В. Н., Гаспаров А. С. – М. : МИА, 2006. – 616 с.
5. Кулаков В. И. Послеоперационные спайки / В. И. Кулаков, Л. В. Адамян. – М. : Медицина, 1998. – 527 с.
6. Analysis of risk factors for the removal of normal ovarian tissue during laparoscopic cystectomy for ovarian endometriosis / S. Matsuzaki, C. Houille, C. Darcha [et al.] // Hum Reprod. – 2009. – Vol. 24, № 6. – P. 1402–1406.
7. G.S. di Zerega. Peritoneum, peritoneal healing and adhesion formation / G.S. di Zerega // Peritoneal surgery. – Berlin; N.Y. : Springer, 2006. – P. 3–38.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ СКРИНИНГА ВПЧ-ИНФЕКЦИИ И РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

(по данным современной литературы)

В. В. Шерер, С. В. Тимофеева *

Государственное учреждение «Ильичевская бассейновая больница на водном транспорте Министерства здравоохранения Украины» (гл. врач – Е. В. Кузар), г. Ильичевск, Одесская область.

** Государственное предприятие «Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта» (директор – профессор А. И. Гоженко), г. Одесса.*

Рак шейки матки (РШМ) занимает второе место в мире по распространенности среди злокачественных опухолей репродуктивной системы у женщин. В мире ежегодно регистрируются 470000 новых случаев РШМ, 233000 из которых заканчиваются смертельным исходом [22].

Ежегодно в Европе около 33 тысяч женщин заболевают и приблизительно 15 тысяч погибают вследствие РШМ (ECDC GUIDANCE, 2012). Согласно прогнозам, к 2050 году эта цифра может удвоиться.

На основании данных Национального канцер-реестра, частота выявления РШМ на поздних стадиях заболевания в Украине составляет около 20%, а в некоторых регионах достигает 40%. Сегодня в Украине регистрируется около 19 случаев заболевания на 100000 населения. При этом 20% больных не могут рассчитывать на радикальное лечение из-за запущенности онкопроцесса [2]. Так, в 2012 году в нашей стране РШМ заболело 4987 женщин, умерло – 2124. Таким образом, ежедневно вследствие данного заболевания в Украине умирает 6 женщин.

Научные исследования последних лет показали, что РШМ и цервикальная интраэпителиальная неоплазия (cervical intraepithelial neoplasia – CIN) инициируется ВПЧ-инфекцией [16-18]. Всего известно около 200 типов папилломавирусов, из них 40 – инфицируют половой тракт [1, 13]. У женщин моложе 25 лет распространенность ВПЧ-инфекции достигает приблизительно 20%. Частота случаев ВПЧ инфицирования у женщин 25-55 лет составляет 5%. Несмотря на то, что количество случаев ВПЧ-инфицирования снижается с возрастом, риск ее персистенции возрастает.

Почти в 100% случаев РШМ, подтвержденного гистологическими методами исследования, выявляются высокоонкогенные типы вируса папилломы человека (ВПЧ). После инфицирования ВПЧ уже через 3 года у 27% женщин развивается цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) высокой степени. Наиболее опасным фактором прогрессии является длительная (более 2 лет) персистенция ВПЧ [3, 12, 20].

Согласно данным литературы, спектр генотипов ВПЧ варьирует в различных регионах, условно выделяются «европейские» (16-й, 18-й, 31-й, 33-й, 45-й и т. д.) и «азиатские» типы ВПЧ (52-й, 58-й, 59-й, 65-й и др.). ВПЧ 52-го и 58-го типов, также как и ВПЧ 16-го, 31-го, 33-го, 35-го типов, относятся к филогенетической группе А9 (высокоонкогенные типы) и в настоящее время представляют большой интерес для специалистов [14].

В исследовании, проведенном в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (2013), определена вирусная нагрузка при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки у 383 ВПЧ-позитивных женщин, которые были разделены на 4 группы: I группа – 44,1% женщин с NILM, II группа – 21,4% с LSIL, III группа – 25,8% с HSIL, IV группа – 4,4% с РШМ. Полученные результаты показали, что величина вирусной нагрузки ассоциируется со степенью тяжести поражения шейки матки, поскольку у женщин с HSIL и РШМ отмечено достоверное повышение вирусной нагрузки ($p < 0,01$) по сравнению с группой NILM. Однако данный показатель не может быть использован как единственный маркер неблагоприятного прогноза течения ВПЧ и должен рассматриваться в комплексе с другими методами диагностики патологии шейки матки (цитология, расширенная кольпоскопия) [4].

Таким образом, своевременное выявление и лечение ВПЧ и предраковых заболеваний являются доказанной профилактикой РШМ.

Однако для практического врача-гинеколога основным вопросом является, какой же из известных на данный момент методов диагностики имеет максимальную специфичность и чувствительность.

Цель нашего исследования: собрать и обработать научно-литературные источники за последние 7 лет, касающиеся диагностики ВПЧ и предраковых состояний шейки матки, выявить наиболее эффективный метод с позиций практической медицины.

Итак, ниже мы приводим перечень и характеристики тех скрининговых исследований, которые могут быть проведены в амбулаторных условиях (на основании Приказа Министерства здравоохранения (МЗ) Украины):

1. Цитологический метод – основан на микроскопическом изучении клеток слизистой оболочки шейки матки. Его чувствительность варьирует от 40 до 70% (в среднем 50%) [11].
2. Расширенная кольпоскопия – метод не является скрининговым, так как имеет низкую специфичность.
3. Гистологический метод – нельзя считать скрининговым, так как он используется на этапе окончательной постановки диагноза (на основании Приказа МЗ Украины).

4. Тест на ДПК ВПЧ – рекомендован рядом мировых организаций (WHO, IARC, ASCCP, EUROGIN, ESIDOG) как первичный скрининговый метод в сочетании с цитологическим исследованием. При этом многочисленные исследования показали, что ВПЧ-тестирование с цитологическим исследованием является более чувствительным методом, чем в отдельности – 80-90% [5, 9, 10, 11].

5. Для обнаружения ВПЧ высокого риска возможно применение Abbott Real Time High Risk HPV test [7]. Данный тест предназначен для выявления ВПЧ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени, что существенно экономит время врача и пациентки, так как выдаются сразу три результата – выявление 14 высокорисковых генотипов ВПЧ, отдельно 16 и 18, а также клиническая значимость полученных результатов. Чувствительность теста – более 99% [6].

Из новых методик в литературе описывается:

1. Тру-скрин – новый оптический метод, который является дополнением к цервикальному скринингу.

2. Жидкостная тонкослойная цитология – новый метод цитологии без фиксации и сушки. При идентичной специфичности данный метод является более чувствительным по сравнению с традиционным цитологическим исследованием [8].

3. Квинтип – Qvintip® – это набор для самостоятельного взятия образца с целью проведения анализа на наличие ВПЧ высокого онкогенного риска. Тест на наличие ВПЧ высокого онкогенного риска особенно важен для тех женщин, которые регулярно не проходят исследования на онкоцитологию (около 65% женщин) [15, 21].

4. Иммуногистохимическое исследование – выявление маркера p16INK4a. В пораженных клетках наблюдается избыточная экспрессия данного белка, что фактически в 100% случаев сопровождается CIN II, CIN III и плоскоклеточную карциному (реже при CIN I) [19].

В ряде отечественных и зарубежных исследований была проведена оценка клинической и диагностической ценности вышеперечисленных методов, а так же их комбинаций. Результаты представлены на рисунке 1.

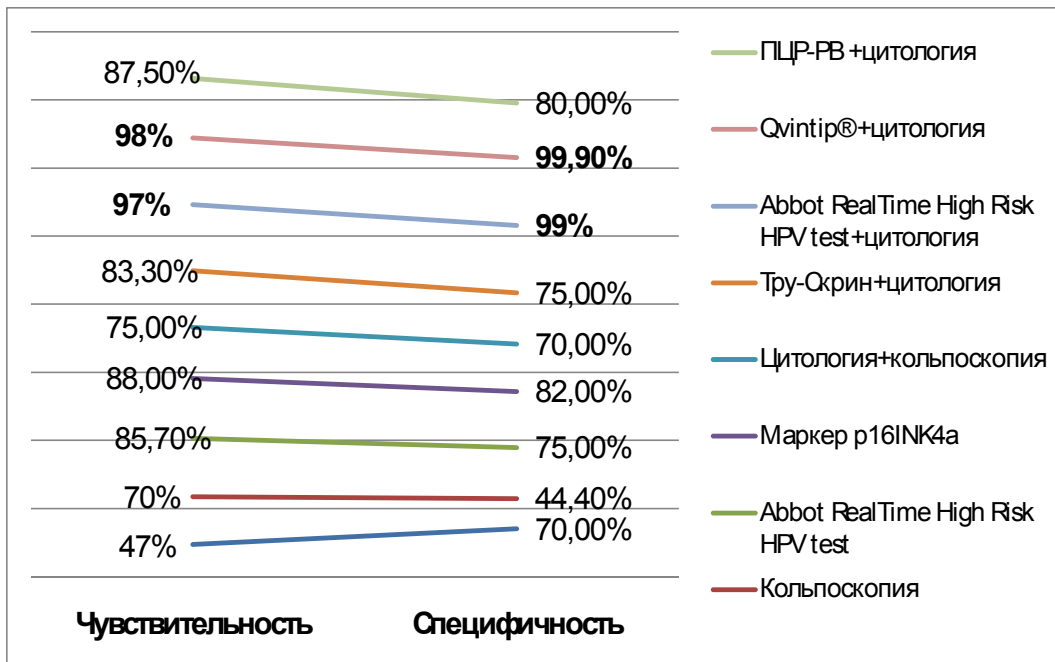


Рис. 1. Сравнение чувствительности и специфичности некоторых скрининговых методов и их комбинаций (%).

Таким образом, работы многих исследователей свидетельствуют о том, что скрининг с применением ВПЧ-теста способствует повышению эффективности выявления пациенток с наличием CIN и формированию группы риска развития данной патологии. Наиболее эффективной тактикой скринингового обследования на сегодняшний день является применение ВПЧ-теста с использованием ПЦР-РВ или Qvintip® в комбинации с традиционным цитологическим исследованием.

Вышепредставленные данные предварительные и нуждаются в дальнейшем анализе, чему и будут посвящены работы в ближайшей перспективе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Епідеміологія та чинники ризику дисплазії й раку шийки матки / В. О. Потапов, О. В. Шпонька, Л. П. Гавриш [та ін.] // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2013. – Т. 18, № 3. – С. 28–34.
2. Зарічанська Х. В. Епідеміологія та фактори ризику папіломавірусної інфекції шийки матки. / Х. В. Зарічанська // Здоров'я жінчини:

всеукраинский научно-практический журнал. – Киев, 2013. – № 3. – С. 201–203.

3. Клинышкова Т. В. Дифференцированный подход к ведению больных с цервикальной интраэпителиальной неоплазией с позиции прогнозирования / Т. В. Клинышкова, Т. И. Каратюк, Д. В. Турчанников // Гинекология. – 2011. – № 13 (4). – С. 6–40.

4. Папилломавирусная инфекция: распространенность, диагностика и лечение (обзор литературы) / Н. М. Назарова, В. Н. Прилепская, Л. А. Суламанидзе [и др.] // Лечащий врач. – 2013. – № 11. – С. 11–17.

5. Прилепская В. Н. Папилломавирусная инфекция – от ранней диагностики к рациональной терапии / В. Н. Прилепская, Э. Р. Довлетханова // Акушерство и гинекология: научно-практический журнал. – М. : ООО «Бионика Медиа», 2013. – № 2. – С. 101–107.

6. Рекомендации по диагностике и лечению папилломавирусных инфекций женского генитального тракта. Официальная публикация Европейского Общества по инфекционным заболеваниям в акушерстве и гинекологии / European J. Inr. Immunol. Diseases in Obstetrics and Gynaecology. – 2001. – Vol. 4, 5. – Suppl.

7. Роговская С. И. Результаты ВПЧ-тестирования Abbot у женщин с разной цитологической картиной шейки матки / С. И. Роговская, П. И. Некрасов, С. А. Узденова // Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики : материалы III Московского форума, Москва, 16-18 октября 2013 г. – М., 2013. – С. 13.

8. Роль профилактических осмотров и первичного приема врача в женской консультации в выявлении субклинических и латентных форм папилломавирусной инфекции шейки матки и их мониторинг / А. Г. Кедрова, С. А. Леваков, Н. Н. Челнокова [и др.]. // Гинекология. – 2011. – № 14 (1). – С. 56–62.

9. Сухих Г. Т. Профилактика рака шейки матки : руководство для врачей / Г. Т. Сухих, В. Н. Прилепская. – Изд. 3-е. – М. : МЕДпресс-информ, 2012. – 192 с.

10. Эпидемиология, молекулярная биология, патофизиология и принципы иммунотерапии папилломавирусной инфекции / О. А. Мынбаев, М. Ю. Елисеева, Дж. Доорбар [и др.] // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. – 2009. – № 8 (3). – С. 69–79.

11. Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening; randomized controlled trial / G.

- Ronco, J. Cuzick, P. Pierotti [et al.] // *BMJ*. – 2007. – Vol. 335, № 7609. – P. 28.
12. Bosch F. X. Cancer Epidemiology and Registration Unit, IDIBELL, Institut Catala de Oncologia, Hospitalet del Llobregat, Barcelona, Spain / F. X. Bosch, X. Castellsague, S. de Sanjose // *British Journal of Cancer*. – 2008. – Vol. 98. – P. 15–21.
13. Clearance of human papillomavirus in women treated for cervical dysplasia / E. E. Moore, J. A. Danielewski, S. M. Garland [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 117, № 1. – P. 101–108.
14. Distribution of human papillomavirus 58 and 52 E6/E7 variants in cervical neoplasia in Chinese women / T. Ding, X. Wang, F. Ye [et al.]. // *Gynecol. Oncol.* – 2010, Dec. – Vol. 119 (3). – P. 436–43.
15. Gyllensten U. HPV test shows low sensitivity of Pap screen in older women / U. Gyllensten, M. Lindell, I. Gustafsson [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2010, Jun. – Vol. 11 (6). – P. 509–510.
16. High prevalence of human papillomavirus type 58 in patients with cervical pre-malignant lesions in southern Brazil / S. Paesi, E. S. Pretto, F. Barea [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2009. – Vol. 81. – P. 1270–1275.
17. High-risk human papillomavirus DNA load in a population-based cervical screening cohort in relation to the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer / A. T. Hesselink, J. Berkhof, D. A. Heideman [et al.] // *Int J Cancer*. – 2009. – Vol. 124. – P. 381.
18. Is Human Papillomavirus Viral Load a Clinically Useful. Predictive Marker? A Longitudinal Study / C. Constandinou-Williams, Stuart I. Collins, Sally Roberts [et al.] // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2010. – Vol. 19. – P. 832–837.
19. p16INK4a immunohistochemistry improves interobserver agreement in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia / R. Klaes, A. Benner, T. Friedrich [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2002. – Vol. 26, № 11. – P. 1389–1399.
20. Prevalence and viral load of oncogenic human papillomavirus types associated with cervical carcinoma in a population of North Italy / F. Broccolo, S. Chiari, A. Piana [et al.] // *J Med Virol.* – 2009, Feb. – Vol. 81 (2). – P. 278–287.
21. Self-sampling and HPV testing or ordinary Pap-smear in women not regularly attending screening: a randomised study / I. Wikström, M. Lindell, K. Sanner [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 2011. – Vol. 105. – P. 337–339. – doi:10.1038/bjc.2011.236.

22. What are the key statistics about cervical cancer? [Электронный ресурс]. – <http://www.cancer.org/cancer/cervicalcancer/detailedguide/cervical-cancer-key-statistics>.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ СИНДРОМА ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА ПЛОДА (Обзор литературы)

Т. П. Яремчук

Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии факультета последипломного образования (зав. – профессор В. И. Пирогова), Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов.

Синдром воспалительного ответа плода (fetal inflammatory response syndrome – FIRS) был определен в 90-х годах XX столетия профессором R. Romero как перинатальная патология, которая развивается внутриутробно преимущественно у недоношенных детей. Этот синдром диагностируется в случаях преждевременных родов с интактными плодовыми оболочками, при преждевременном разрыве плодовых оболочек, а также при вирусных инфекциях, таких как цитомегаловирусная инфекция [1]. Это – последняя стадия восходящей внутриутробной инфекции, когда плод инфицируется микроорганизмами и поражается бактериальными эндотоксинами, которые присутствуют в околоплодных водах, с последующим системным воспалительным клеточным и гуморальным ответом на инфекцию [1-7].

FIRS является аналогом синдрома системного воспалительного ответа взрослого человека (SIRS), несмотря на различия в состоянии иммунной системы. Системный воспалительный ответ плода прогрессирует с развитием дисфункции органов и систем организма, развитием септического шока и внутриутробной гибели плода при отсутствии немедленного родоразрешения [8]. Патогенез полиорганной недостаточности при сепсисе плода представлен по F. Gotsch, R. Romero, J. Kusanovic (2007) на рисунке 1 [1].

Синдром воспалительного ответа плода – субклиническое состояние, сложное для диагностики вследствие существования окружающей среды – матки и околоплодных вод, которые делают невозможным обследование

функций органов и систем плода до рождения. Исключение составляет оценка сердечного ритма плода на основе кардиотокографии (КТГ), которая позволяет диагностировать гипоксию плода [1, 2, 9-11].

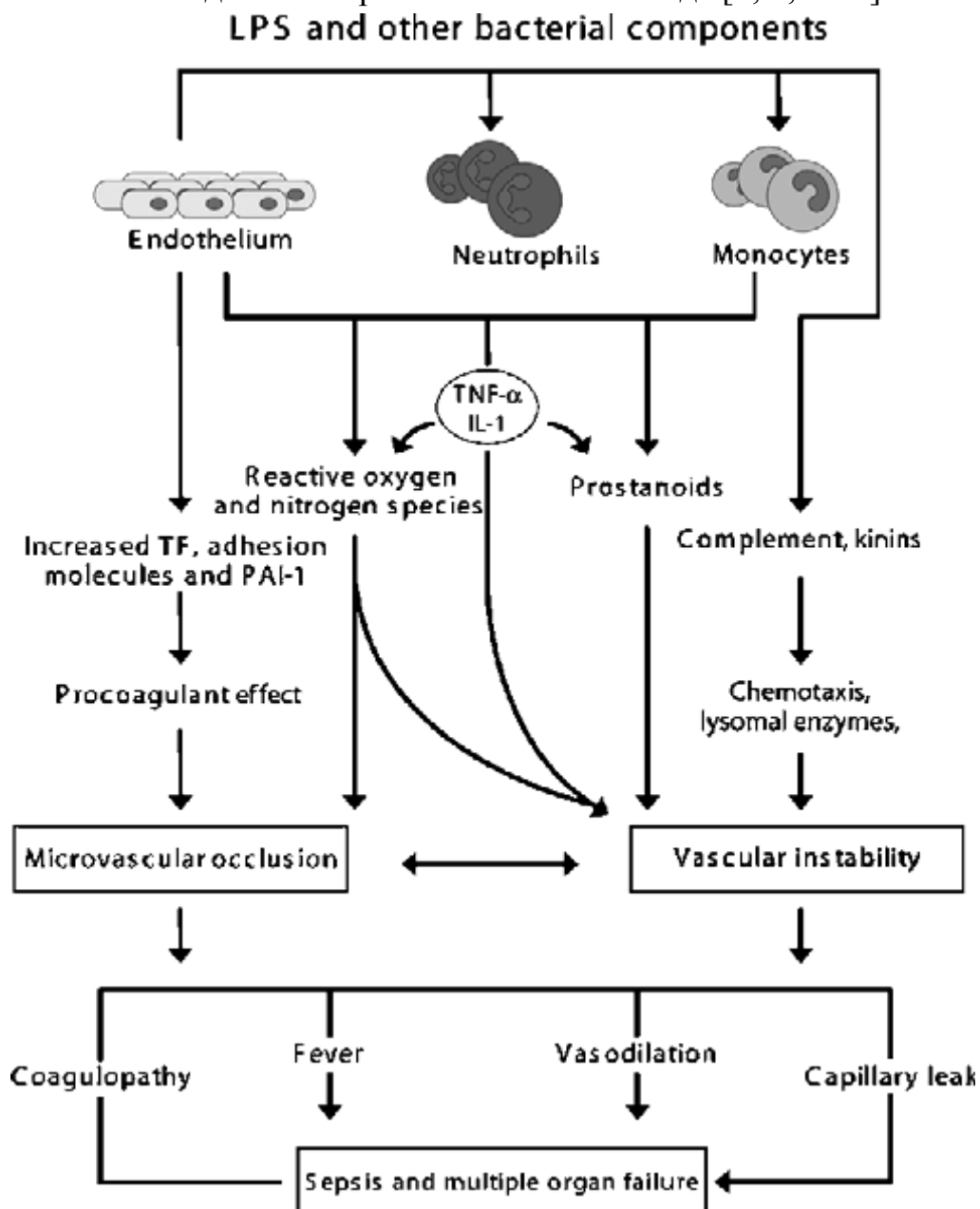


Рис. 1. Схема развития полиорганной недостаточности при сепсисе плода по F. Gotsch, R. Romero, J. Kusanovic (2007).

Определены следующие особенности синдрома воспалительного ответа плода:

1. IL-6 является медиатором ответа организма плода на инфекцию и повреждение тканей [1, 2, 9-11].
2. Маркером системного воспалительного ответа плода определено повышение концентрации плодового плазменного IL-6 больше 11 pg/ml.

3. Диагностические критерии SIRS не подходят для плода, так как состояние жизненно важных органов и систем плода, кроме частоты сердечных сокращений и параметров КТГ, невозможно определить до рождения ребенка.

4. Фуникулит и хориоваскулит являются маркерами FIRS. В то же время инфицирование плода может произойти, минуя плаценту, через инфицированные околоплодные воды. Новорожденные с фуникулитом имеют повышенный риск неонатального сепсиса, бронхопульмональной дисплазии и мозговых кровоизлияний [1, 2, 12-19].

Органами-мишенями для FIRS являются гемопоэтическая система, тимус, сердце, легкие, почки и головной мозг [1]. FIRS влияет на состояние гемопоэза и характеризуется изменениями количества гранулоцитов и эритроцитов. Количество эритроцитов повышено, что объясняется действием ИЛ-6. Нейтрофилия наблюдается у 2/3 инфицированных плодов, нейтропения – у 7%. Средняя концентрация гранулоцит-колониестимулирующего фактора в крови значительно повышена. Наблюдается активизация нейтрофилов и моноцитов, однако содержание лимфоцитов и моноцитов не отличается от показателей неинфицированных недоношенных новорожденных [1, 2].

Плоды с FIRS имеют эндокринные проявления стресса – выявлена корреляция между уровнем кортизола плазмы и концентрацией ИЛ-6 в крови [1, 2, 17]. У плодов с FIRS наблюдается дерматит. Экспрессия TLR-2 и TLR-4 повышена в эпидермисе плодов в случаях хориоамнионитов. TLR-2 и TLR-4 рецепторы выявлены в мононуклеарных воспалительных инфильтратах кожи [1, 2]. Toll-like receptors (TLRs) – это группа трансмембранных распознающих рецепторов. У человека идентифицировано 10 разных TLRs [3, 15, 17]. TLR-2 распознают пептидогликаны, липопропротеиды и зимосан, то есть распознают грам«+» бактерии, микоплазмы и грибы. TLR-4 распознают присутствие липополисахаридов, которые продуцируют грам«-» бактерии.

Имеются изменения в органах и клетках иммунной системы. Внутриматочная инфекция приводит к инволюции тимуса у недоношенных детей. При субклинических хориоамнионитах у недоношенных детей с очень малой массой тела выявлены малые размеры тимуса вследствие действия стероидов и провоспалительных цитокинов [1, 2].

IL-6 определён маркером системного воспалительного ответа плода. Содержание других мощных провоспалительных медиаторов, таких как TNF- α , IL-1 β , IL-8, IP-10 (CXCL10), MCP-1 и G-CSF, GM-CSF, повышено в крови у плодов с FIRS. Эти и другие цитокины выявляются в околоплодных водах. TNF- α и IL-6 также продуцируются лейкоцитами сосудов пуповины. В то же время содержание противовоспалительных цитокинов в крови – IL-10, IL-13 и IL-1Ra также повышено у плодов с системным воспалительным ответом. Концентрация IL-10 в крови повышена достоверно. Значительное повышение уровня этого цитокина в крови считается плохим прогностическим признаком относительно выживания инфицированных недоношенных детей. Однако, абсолютное содержание цитокинов у плодов значительно меньше выявляемого у взрослых людей с сепсисом. Содержание α -, β -, γ -глобулинов в крови уменьшено более чем на 90%. Полинуклеарные лейкоциты в околоплодных водах имеют плодное происхождение [1, 2, 4, 16, 17].

Выявлено существенное отличие экспрессии генов иммунных клеток у недоношенных новорожденных с FIRS от показателей детей без системного воспалительного ответа на момент родов. 541 лейкоцитарный ген дифференциально от нормы экспрессируется у плодов с системным воспалительным ответом [4].

Исследования выявили изменения функционального состояния лейкоцитов плода при его внутриутробном инфицировании и развитии системной воспалительной реакции. В лейкоцитах пуповинной крови новорожденных с FIRS выявлено значительное повышение активности трансмиттера глюкозы 3 (SLC2A3), регуляторной субъединицы 3D протеин-фосфатазы (PPP1R3D), гексокиназы (HK3), фосфоглицерат-мутаза 1 (PGAM1) и фруктозо-бифосфат-альдозаза (ALDOA). В противоположность этому, активность генов, которые являются медиаторами сигнальной трансдукции и внутриклеточной трансферазной активности, была снижена при FIRS [4].

Снижение активности CCR6, TRAF5, и В-лимфоид-тирозин-киназы (BLK) может играть роль в угнетении лимфоцитарного ответа с наблюдаемым снижением в антиген-процессинге и презентации антигенов так же, как и IL-16. Снижение регуляции двух дополнительных генов с активностью протеин-тирозин/серин/триптофан-фосфатазы (DUSP14 и STYX) при развитии FIRS свидетельствует об общем снижении активности дефосфорилирования лейкоцитов пуповинной крови.

Снижение внутриклеточной фосфатазной активности может быть одним из механизмов, которым клетки регулируют потенциальное усиление прерывания сигналов, которое осуществляется увеличением уровня MYD88 и g-протеин-рецептора сигнальной молекулы (GNA15) [4].

Рецептор лейкотриена B₄ (LTB₄R, также обозначаемый BLT1) – высоко специфичный рецептор на поверхности нейтрофилов, моноцитов и некоторых лимфоцитов. Связывание этого рецептора с лейкотриеном B₄ или другими агонистичными лигандами приводит к повышению хемотаксиса, обмена кальция и адгезии лейкоцитов. При системном воспалительном ответе плода имеются свидетельства снижения экспрессии LTB₄R на лейкоцитах и моноцитах при стимуляции LPS и TNF-α. Лейкотриены также участвуют в процессах FIRS, SIRS и сепсиса взрослого человека через модуляцию молекулы ALOX5AP (также обозначаемой FLAP), которая принимает непосредственное участие в синтезе лейкотриена. У новорожденных с FIRS выявлено повышение ALOX5AP в лейкоцитах так же, как и при педиатрическом сепсисе [4].

Функции лейкоцитов при FIRS не ограничены лейкотриен-индуцированными адгезией и миграцией. Нейтрофилы содержат несколько антимикробных пептидов, которые являются протеинами малой молекулярной массы с расширенным спектром активности против бактерий, вирусов и грибов. Колгранулины (calgranulins) являются фагоцит-специфичными пептидами с множеством функций, включая антимикробную активность, усиления миграции и хемотаксиса и активизацию адгезивных молекул. Активизация колгранулина C (S100A12) выявлена при системной воспалительной реакции плода, при педиатрическом сепсисе и в исследованиях у взрослых людей с септическими состояниями. Концентрация протеина S100A12 также повышена в околоплодных водах у новорожденных с фуникулитом. Повышение содержания колпротектина, гетеродимера колгранулина A (S100A8 также обозначенный MRP8) и B (S100A9, также обозначенный MRP14) ассоциировано с внутриамниальной инфекцией при преждевременных родах и преждевременном разрыве плодовых оболочек. Как провоспалительный медиатор S100A9 индуцирует экспрессию CD11b и играет роль в повышении адгезии нейтрофилов. Лейкоциты недоношенных новорожденных свидетельствуют о наличии нарушения количества CD11b в ответ на повышение S100A9.

Системный воспалительный ответ плода ассоциирован с фенотипическими и метаболическими изменениями плодовых иммунных клеток. Фуникулит ассоциирован с достоверным повышением МСВ рецепторов CD14, CD64 и CD66b на гранулоцитах и МСВ рецептора CD64 на моноцитах, полученных из крови пуповины. Интрацеллюлярная продукция кислорода и оксидативный стресс выше в моноцитах пуповинной крови новорожденных с фуникулитом [4].

FIRS также характеризуется дисрегуляцией про- и противовоспалительного ответа. Нарушается антиген-процессинг и презентация антигена системой гистосовместимости МНС II. Изменения экспрессии генов наблюдаются на всех основных этапах системы. Уровень γ -интерферон-индуцированной лизосомальной тиол-редуктазы (GILT/IFI30) повышается при FIRS. Этот фермент имеет витальное значение в редукции дисульфидных связей в деградации протеинов в антиген-презентирующих клетках (APC). Последствием этого является угнетение антиген-процессинга и антиген-презентации [4].

Количество генов системы гистосовместимости МНС II также значительно снижено у недоношенных новорожденных с FIRS. Критические компоненты МНС антигенной презентации – количество антиген-презентирующих молекул HLA-DPB1, HLA-DQB1 и HLA-DRA, так же как молекул HLA-DR и CD74, уменьшено, судя по уровню mRNA в лейкоцитах пуповинной крови. В дополнение, процесс презентации антигенов поврежден снижением количества HLA-DMB, который является важным компонентом МНС пептидов. Уровень ингибитора HLA-DMB активности (HLA-DOB) также ниже. Наблюдаемые изменения в экспрессии MHC2TA, транскрипционного регулятора МНС II экспрессии генов, могут играть ключевую роль в значительных изменениях HLA mRNA. Аналогичные изменения выявлены в уровнях mRNA у взрослых людей с SIRS/сепсисом. IL-10 повышается при FIRS, и это объясняется как вспомогательный фактор в HLA-DR реорганизации [4].

Противовоспалительная часть иммунного ответа является решающей в регуляции интраамниального воспаления. Дополнительные повреждения в организме плода вызывают присутствие компенсаторного противовоспалительного ответа у новорожденных с FIRS. Фундаментальные рецепторы генов сигнального пути В клеток CD79A и CD79B (Ig α и Ig β) уменьшены в лейкоцитах пуповинной крови. Эти 2 молекулы играют важную роль в активации В клеток. Уровень этих

молекул выше в В клетках пуповинной крови доношенных детей. Количество CD19, рецептора В клеток, который участвует в сигнальном пути их пролиферации, также уменьшено в лейкоцитах при развитии FIRS. Также угнетена активизация NF-κB молекул. Уменьшение CD22 и CD72 в лейкоцитах у новорожденных с FIRS может быть одним механизмом угнетения B19 сигнального пути, так как CD22 является ингибитором рецепторов В клеток, тогда как CD72 предупреждает дифференциацию наивных В клеток в плазматические клетки. Дисрегуляция клеток иммунной системы проявляется повышением концентрации IL-10, IL-13 и IL-1Ra в крови при FIRS. Высокие концентрации IL-10 и IL-1Ra ассоциированы с неблагоприятным окончанием септического процесса у новорожденных и высоким риском неонатальной смертности [4, 19-25].

При FIRS происходят изменения кардиальной регуляции. Кардиотоксическое действие эндотоксинов общеизвестно. Эхокардиографические исследования выявили кардиомиопатические изменения, особенно в желудочках сердца, которые развиваются у инфицированных плодов с внутриматочной инфекцией. Плодовый сепсис вызывает миокардиальную депрессию вследствие действия микробных токсинов и цитокинов, которая может привести к внутриутробной гибели плода. Плоды не могут модифицировать их кардиальный комплаэнс для поддержания объема желудочков и фракции выброса. Это вызывает развитие гипотензии, снижение мозговой перфузии и ишемию мозга плода. Эти патологические изменения являются предрасположением к развитию перивентрикулярной лейкомаляции и перинатального повреждения мозга плода [1, 2, 26, 27].

Амниотическая жидкость вдыхается плодом и при физиологической беременности обогащает дистальную часть дыхательных путей и альвеол [1, 2]. Инфицированные околоплодные воды вызывают воспаление лёгких плода. У недоношенных детей воспаление легких плода ускоряет их созревание, но следствием этого является редукция количества альвеол с увеличением их размеров, угнетение микроваскулярного развития и утолщение альвеолярных стенок, то есть развитие бронхопальмональной дисплазии (БПД). В развитии БПД принимают участие провоспалительные цитокины околоплодных вод – IL-1β и IL-8. Новорожденные дети в сроке гестации 24-34 недели с последующим развитием БПД также имели значительно выше уровень IL-6 в плазме пуповинной крови [1, 2, 13, 28-31].

У плодов с FIRS имеет место нарушение функции почек, которое проявляется маловодием. Установлена корреляция между маловодием и высокой частотой плодовой инфекции у женщин с преждевременным разрывом плодовых оболочек. Маловодие может быть следствием нарушения образования мочи на фоне нарушения кровообращения в почках плода [1, 2].

Внутриматочная инфекция приводит к перинатальной травме мозга плода. Это подтверждается следующими доказательствами: 1. FIRS опережает спонтанные преждевременные роды; 2. Клинически явный и патогистологически подтверждённый хориоамнионит ассоциирован с повышенным риском мозговых кровоизлияний у плодов; 3. Внутриматочная инфекция приводит к повреждению белого вещества мозга; 4. Перивентрикулярная лейкомаляция ассоциирована с внутриматочной инфекцией у женщин со спонтанными преждевременными родами; 5. Повышение концентрации цитокинов в околоплодных водах и плазме плода, плодовые васкулиты ассоциированы с внутрижелудочковыми кровоизлияниями (ВЖК), лейкомаляцией и церебральными повреждениями [1, 2, 32].

Ключевыми факторами повреждения мозга плода являются воспаление с повышенной продукцией цитокинов, оксидативный стресс, гипоксически-ишемические инсульты, повышение выделения пресинаптического нейротрансмиттера – глутаминовой кислоты и эксцитотоксический каскад. В мозге плода начинаются апоптотически-некротические процессы, которые приводят к гибели нейронов, чаще всего, на таламическом уровне [1, 2, 22, 30, 32].

Внутриматочная инфекция действует на незрелый мозг в двух направлениях: во-первых, липополисахариды микробов вызывают продукцию провоспалительных цитокинов астроцитами и микроглией, таких как TNF- α , которые повреждают клетки-предшественники олигодендроцитов и вызывают перивентрикулярную лейкомаляцию. Во-вторых, инфекция может вызывать тяжёлую циркуляторную децентрализацию кровообращения с церебральной гипоперфузией, которая приводит к ишемически-гипоксическому повреждению мозга плода [1, 2, 19, 30, 32].

Внутриматочная инфекция вызывает цитокиновый ответ на материнско-плодовой поверхности, и именно цитокины, особенно TNF- α , повреждают мозг плода. Цитокины переходят через плацентарный и

гематоэнцефалический барьер. TNF- α имеет цитотоксический эффект на олигодендроциты. IL-1 β нарушает пролиферацию и созревание олигодендроцитов. Выявлена корреляционная связь между повышением содержания провоспалительных цитокинов в мозге плода и формированием перивентрикулярной лейкомаляции [33-36]. Получены доказательства того, что плодовые васкулиты, инвазия микроорганизмов в стенку сосудов, хориальную пластину плаценты и пуповину ассоциированы с перивентрикулярной лейкомаляцией [37].

Перивентрикулярная лейкомаляция также может быть следствием воспалительного ответа плода на инфекцию [38, 39]. В эксперименте на беременных крысах было показано, что интраперитонеальное введение эндотоксина приводило к появлению цитокинов в фетальном мозге и повышению уровня фибриллярного протеина глии, который является маркером повреждения астроцитов, а также к снижению уровня протеина миелина, который является маркером повреждения олигодендроцитов. Активизация плодовых лейкоцитов наблюдается до рождения у тех детей, у которых после рождения МРТ-методом диагностируется перивентрикулярная лейкомаляция [38, 39]. Нейроинфекционный компонент характеризуется увеличением проницаемости гематоэнцефалического барьера и инвазией лейкоцитов в мозг плода [31].

Провоспалительные цитокины также продуцируются, главным образом, активизированной микроглией, макрофагами микроглии плода. Макрофаги могут быть активизированы различными стимулами, такими как системная инфекция, ишемия-гипоксия, эксцитотоксический инсульт и другими [36]. В зонах перивентрикулярной лейкомаляции выявлены активизированные Т-клетки. IL-2 и его рецепторы также найдены в повреждённых участках мозга умерших детей. IL-2 продуцируется активизированными Т-клетками и является токсичным для олигодендроцитов и миелина [32, 38].

Воспалительные механизмы взаимодействуют с коагуляционным каскадом. Коагуляция пролонгирует воспалительный процесс и повышает вероятность перивентрикулярной лейкомаляции. Врождённый и приобретенный компоненты перинатальной иммунной системы взаимодействуют при её развитии [32]. Патогенез развития перивентрикулярной лейкомаляции с участием коагуляционных механизмов представлен следующим образом: 1. Индукция плодовой гипотензии и ишемии мозга плода; 2. Стимуляция и выделение тканевого

фактора, который активизирует гемокоагуляционную систему и приводит к коагуляционному некрозу белого вещества; 3. Индукция выделения фактора активизации тромбоцитов (PAF), который действует как детергент мембран клеток, вызывая повреждение мозга; 4. Цитотоксический эффект TNF- α на олигодендроциты и миелин [2, 39].

Проявления системного воспалительного ответа в раннем неонатальном периоде и тяжесть состояния новорожденного ребёнка коррелируют с уровнем интерлейкина-8, концентрация которого в плазме крови больше 70 пг/мл является фактором риска развития полиорганной недостаточности и предиктором критического состояния новорожденного ребёнка в раннем неонатальном периоде [19-25].

ВЫВОДЫ

Синдром воспалительного ответа плода развивается вследствие его инфицирования при прогрессировании внутриматочной инфекции. Этот синдром диагностируется в случаях преждевременных родов с интактными плодовыми оболочками, при преждевременном разрыве плодовых оболочек и при вирусных инфекциях, таких как цитомегаловирусная инфекция [1].

Органами-мишенями для FIRS являются гемопоэтическая система, тимус, почки, кожа, сердце, лёгкие и мозг плода [1]. FIRS сопровождается глубокими нарушениями регуляторных механизмов иммунной системы, развитием полиорганной недостаточности с последующей внутриутробной гибелью плода [1, 2, 18]. FIRS является фактором риска перинатальной заболеваемости и смертности, а также развития бронхопупмональной дисплазии и перинатальной травмы мозга плода (перивентрикулярной лейкомаляции, внутрижелудочковых кровоизлияний, гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы). Это субклиническое состояние плода, сложное для диагностики до рождения ребёнка.

Длительная угроза преждевременного прерывания беременности, отсутствие стойкого эффекта сохраняющей терапии, преждевременный разрыв плодовых оболочек, длительный безводный период, спонтанные преждевременные роды с целыми околоплодными водами, ультразвуковая патология плаценты во II половине беременности, отягощённый воспалительными заболеваниями органов малого таза анамнез являются факторами риска субклинической внутриматочной инфекции и внутриутробного инфицирования плода, а также проявлениями данной

патологии. Этот контингент беременных и рожениц подлежит тщательному клиническому наблюдению, ультразвуковому и КТГ-мониторингу состояния плода с целью своевременной диагностики дистресса плода и своевременного родоразрешения. Особое значение приобретает эхографическое определение показателей внутрисердечной гемодинамики плода как метода диагностики нарушений сердечной деятельности гипоксического и септического генеза.

Для своевременной диагностики синдрома воспалительного ответа плода и прогнозирования состояния недоношенных новорожденных целесообразно определять концентрацию IL-6 и IL-8 в пуповинной крови сразу после рождения ребёнка. Концентрация IL-6 в плазме пуповинной крови 11 пг/мл и больше является маркером синдрома воспалительного ответа плода. Концентрация IL-8 больше 70 пг/мл является показателем септического состояния и предиктором полиорганной недостаточности новорожденного ребёнка.

ЛИТЕРАТУРА

1. The Fetal Inflammatory Response Syndrome / F. Gotsch, R. Romero, J. Kusanovic [et al.] // *Clin. Obstet. Gynec.* – 2007. – Vol. 50, № 3. – P. 652–683.
2. Polin R. A. Fetal and Neonate Physiology / R. A. Polin, W. W. Fox, S. H. Abman // Philadelphia: WB Saunders. – 2011. – P. 155–172.
3. Blandgard A. Use of the polymerase chain reaction for detection of *Mycoplasma fermentans* and *Mycoplasma genitalium* in the urogenital tract and amniotic fluid / A. Blandgard, W. Hamrick, L. Duffy // *Clin. Inf. et Dis.* – 2003. – Vol. 17 (Suppl). – S272–S279.
4. Madsen-Bouterse S. A. Transcriptome of the Fetal Inflammatory Response Syndrome / S. A. Madsen-Bouterse, R. Romero, A. L. Tarca // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2010, Jan. – Vol. 63 (1). – P. 73–92.
5. Jobe A. H. Antenatal infection/inflammatory and postnatal lung maturation and injury / A. H. Jobe, M. Ikegami // *Respire. Res.* – 2001. – Vol. 2. – P. 27–32.
6. Nevonham J. P. The fetal maturational and inflammatory responses to different routes of endotoxin infusion in sheep / J. P. Nevonham, T. J. Moss, B. W. Kramer // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol. 186. – P. 1062–1068.
7. The fetal inflammatory response syndrome / R. Gomez, R. Romero, F. Ghezzi [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1998. – Vol. 179. – P. 191–202.

8. Two thirds of human fetuses with microbial invasion of amniotic cavity have a detectable systemic cytokine response before birth / R. Gomez, F. Ghezzi, R. Romero [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1997. – Vol. 176. – P. 514.
9. Inflammation in preterm and term labour and delivery / M. Romero, J. Espinoza, I. F. Goncalves [et al.] // *Semin. Fetal Neonatal Med.* – 2006. – Vol. 11. – P. 317–326.
10. The preterm parturition syndrome / M. Romero, J. Espinoza, J. P. Kusanovic [et al.] // *BJOG.* – 2006. – Vol. 113 (Suppl.3). – P. 17–42.
11. The role of inflammation and infection in premature birth / M. Romero, J. Espinoza, I. F. Goncalves [et al.] // *Semin. Reprod. Med.* – 2007. – Vol. 25. – P. 21–29.
12. Fetal exposure to an intra-amniotic inflammation and the development of cerebral palsy at the age of three years / B. H. Yoon, R. Romero, J. S. Park [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2000. – Vol. 182. – P. 675–681.
13. A systemic fetal inflammatory response and the development of bronchopulmonary dysplasia / B. H. Yoon, R. Romero, K. S. Kim [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1999. – Vol. 181. – P. 773–779.
14. The relationship among inflammatory lesions of the umbilical cord (funisitis), umbilical cord plasma, interleukin 6 concentration, amniotic fluid infection and neonatal sepsis / B. H. Yoon, R. Romero, J. S. Park [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2000. – Vol. 183. – P. 1124–1129.
15. Funisitis and chorionic vasculitis the histological counterpart of the inflammatory response syndrome / P. Pacora, T. Chaiworapongsa, E. Maynon [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonat. Med.* – 2002. – Vol. 11. – P. 18–25.
16. Fetal origin of amniotic fluid polymorphonuclear leukocytes / J. E. Sampson, R. P. Theve, R. N. Blatman [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1997. – Vol. 176. – P. 77–81.
17. An increase fetal plasma cortisol but no dehydroepiandrosterone sulfate followed by the onset of preterm labor in patients with preterm premature rupture of membranes / B. H. Yoon, R. Romero, J. K. Jun [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1998. – Vol. 179. – P. 1107–1114.
18. Яремчук Т. П. Синдром запальної відповіді плода / Т. П. Яремчук // *Педіатр., акуш. та гін.* – 2013. – № 5. – С. 97–105.
19. Сергеева В. А. Роль фетального воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции в развитии критических состояний у новорожденных : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.08 / Сергеева В. А.

; ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская гос. педиатр. мед. академия». – Санкт-Петербург, 2011. – 35 с.

20. Влияние фетального воспалительного ответа на постнатальную адаптацию новорождённых / В. А. Сергеева, Н. П. Шабалов, Ю. С. Александрович [и др.] // Российский медико-биологический вестник. – 2010. – № 4. – С. 34–45.

21. Влияние фетального воспалительного ответа на тяжесть течения раннего неонатального периода у новорождённых с внутриутробным инфицированием / В. А. Сергеева, Ю. С. Александрович, Н. П. Шабалов [и др.] // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2011. – № 1. – С. 80–88.

22. Сергеева В. А. Влияние цитокинового профиля сыворотки крови на выраженность синдрома полиорганной недостаточности при неонатальном сепсисе / В. А. Сергеева, С. Н. Нестеренко, С. А. Сумин [и др.] // I Межрегиональная конференция «Современные технологии в перинатологии»: тезисы докл. – Белгород, 2007. – С. 216–219.

23. Dollner H. Early diagnostic markers for neonatal sepsis: comparing C-reactive protein, interleukin-6, tumour necrosis factor receptors and adhesion molecules / H. Dollner, L. Vatten, R. Austgulen // J. Clin. Epidemiol. – 2001. – Vol. 54. – P. 1251–1257.

24. Oberholzer A. Interleukin 10: a complex role in the pathogenesis of sepsis syndrome and its potential as an antiinflammatory drug / A. Oberholzer, C. Oberholzer, L. L. Moldawer // Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 30. – P. S58–S63.

25. Early prediction of sepsis induced disseminated intravascular coagulation with interleukin-10, interleukin-6 and RANTES in preterm infants / P. C. Ng, K. Li, T. F. Leung [et al.] // Clin. Chem. – 2006. – Vol. 52. – P. 1181–1189.

26. Infection-related perinatal brain injury: the pathogenetic role of impaired fetal cardiovascular control / Y. Garnier, A. B. Coumans, A. Jensen [et al.] // J. Soc. Gynec. Invest. – 2003. – Vol. 10. – P. 450–459.

27. Population cohort associating chorioamnionitis, cord inflammatory, cytokines and neurologic outcome in very preterm extremely low birth weight infants / T. Koukova, R. Herva, M. Perhoma [et al.] // Pediatr. Res. – 2006. – Vol. 59. – P. 478–583.

28. Grezzi F. Elevated interleukin-8 concentration in amniotic fluid of mothers whose neonates subsequently develop bronchopulmonary dysplasia / F. Grezzi, R. Gomez, R. Romero [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol. – 1998. – Vol. 78. – P. 5–10.

29. Remenghi L. A. Infection/inflammation a complex hot topic in perinatal brain white matter damage etiology : In: Perinatal brain damage: from pathogenesis to neuroprotection / L. A. Remenghi, Ph. Evrard, E. Mercuri. – John Libbey Eurotext, 2008. – P. 99–102.
30. Perinatal brain damage: from pathophysiology to prevention / A. Jensen, Y. Garniev, J. Middelani [et al.] // E. J. Obst. Gynec. and Reproductive Biology. – 2003. – Vol. 110. – P. 70–79.
31. Elevated interleukin-8 concentration in amniotic fluid of mothers whose neonates subsequently develop bronchopulmonary dysplasia / F. Grezzi, R. Gomez, R. Romero [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol. – 1998. – Vol. 78. – P. 5–10.
34. Adinolfi M. Infections diseases in pregnancy, cytokines and neurological impairment: an hypothesis / M. Adinolfi // Dev. Med. Child Neurol. – 1993. – Vol. 35. – P. 549–553.
35. Cytokine induction on fetal rat brains and brain injury in rats after maternal lipopolysaccharide administration / S. Cai, S. I. Pan, Y. Pang [et al.] // Pediatr. Res. – 2000. – Vol. 47. – P. 64–72.
36. Perinatal brain damage: from pathogenesis to neuroprotection / G. Favrais, L. Titomanlio, V. Degos [et al.]. – John Libbey Eurotext, 2008. – P. 219–230.
37. Dammann O. Inflammatory brain damage in preterm newborns – dry numbers, wet lab and causal inference / O. Dammann, A. Leviton // Early Hum. Dev. – 2004. – Vol. 79. – P. 1–15.
38. Intrauterine T-cell activation and increased proinflammatory cytokine concentration in preterm newborns with cerebral lesions / P. J. Duggan, E. F. Maalouf, T. Walts [et al.] // Lancet. – 2001. – Vol. 358. – P. 1699–1700.
39. Leviton A. Coagulation, inflammation and risk of perinatal brain white matter damage / A. Leviton, O. Dammann // Pediatr. Res. – 2004. – Vol. 55. – P. 541–545.

**МАТЕРИАЛЫ МЕЖДУНАРОДНОГО
МЕДИЦИНСКОГО ФОРУМА
«РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ:
ПРОБЛЕМЫ, ПУТИ,
РЕШЕНИЯ И ДОСТИЖЕНИЯ»
*6-8 мая 2014 года, г. Судак***

МОЖЛИВОСТІ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ ДОПЛЕРОГРАФІЇ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ РАКА ШИЙКИ МАТКИ

О. О. Бакай, Т. С. Головка, Л. І. Воробйова, С. В. Неспрядько, І. В. Гончарук

Національний інститут раку, м. Київ.

Мета роботи – визначити можливості комплексної сонографії із застосуванням кольорового та енергетичного доплерівського картування (КДК, ЕДК) та спектрометрії для діагностики раку шийки матки.

Матеріал та методи

Проведено комплексне ультразвукове обстеження 68 хворих на рак шийки матки ІА-ІV стадії. Контрольна група склала 20 практично здорових осіб.

Всім пацієнткам проводили комплексне ультразвукове обстеження із застосуванням ЕДК, КДК та спектральної доплерометрії. Ультразвукова семіотика співставлена з клінічним перебігом захворювання та даними морфологічного дослідження.

Результати та обговорення

Незмінена шийка матки мала однорідну структуру, чіткі рівні контури, при КДК, ЕДК спостерігали поодинокі судинні локуси, максимальна систолічна швидкість (V_{\max}) – 10-15 см/с, індекс резистентності (RI) – 0,65-0,75. У хворих на рак шийки матки при ІА стадії ехографічна картина та показники кровотоку були такими ж, іноді визначалося локальне підсилення кровотоку. При ІВ в шийці визначали гіпоехогенні зони з чіткими контурами переважно в ділянці трансформації, зовнішнього зіву та вздовж цервікального каналу, які не виходили за межі шийки матки, при КДК, ЕДК в цих зонах спостерігали збільшення кількості та атиповий характер судин, V_{\max} – 15-24 см/с, RI – 0,53-0,62. При ІІА стадії процес поширювався за межі шийки матки, V_{\max} – 18-24 см/с, RI – 0,43-0,6. При поширених формах при КДК, ЕДК реєстрували значне збільшення кількості судин, які були розташовані хаотично, мали неправильну, звиту форму, при ІІВ стадії V_{\max} становила 18-35 см/с, RI – 0,4-0,6; при ІІІА-В стадії V_{\max} – 20-60 см/с, RI – 0,3-0,6; при ІV стадії V_{\max} – 30-85 см/с, RI – 0,2-0,4.

Висновки

Застосування комплексної сонографії є високоінформативним для діагностики раку шийки матки.

УРОВЕНЬ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ИММУННЫХ КОМПЛЕКСОВ И ИХ МОЛЕКУЛЯРНЫЙ СОСТАВ У ЖЕНЩИН С ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИЕЙ В УСЛОВИЯХ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ

В. В. Бибик

Государственное учреждение «Луганский государственный медицинский университет», г. Луганск.

Предраковые состояния являются актуальной проблемой современной медицины в связи с прогрессирующим увеличением количества женщин с данной патологией, заболеваемостью лиц молодого, наиболее трудоспособного возраста, высокой вероятностью малигнизации. Установлено, что в патогенезе многих заболеваний, в том числе репродуктивной сферы, наблюдается развитие как количественных, так и функциональных иммунологических нарушений. Наряду с этим конкретные изменения иммунологического гомеостаза у женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (ЦИН) остаются недостаточно изученными, в частности, в современной научной литературе отсутствуют данные об уровне циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и их молекулярном составе у женщин, имеющих ЦИН.

Целью исследования было изучение концентрации ЦИК и их молекулярного состава у женщин с ЦИН.

Материал и методы

Диагноз ЦИН I ст. был установлен у 40 (33,3%) женщин, ЦИН II ст. – у 42 (35,0%) женщин и ЦИН III ст. – у 38 (31,7%) пациенток. Уровень ЦИК в сыворотке крови определяли методом преципитации в растворе полиэтиленгликоля (ПЭГ) с молекулярной массой 6000 D. Молекулярный состав ЦИК анализировали с помощью метода дифференцированной преципитации в 2,0%, 3,5% и 6,0% растворе ПЭГ, при этом определяли содержание мелко- (<11S), средне- (11S-19S) и крупномолекулярных (>19S) иммунных комплексов.

Результаты и обсуждение

При проведении иммунологического исследования до начала лечения было установлено, что общий уровень ЦИК у женщин с наличием ЦИН I ст. превышал соответствующий показатель нормы в среднем в 1,32 раза и составил $(2,48 \pm 0,04)$ г/л ($p < 0,05$), у больных ЦИН II ст. – в среднем в 1,79 раза и равнялся $(3,36 \pm 0,07)$ г/л ($p < 0,001$), у женщин, страдающих ЦИН

III ст. – в среднем в 2,10 раза и составил $(3,95 \pm 0,05)$ г/л ($p < 0,001$). Содержание среднемoleкулярной фракции ЦИК у женщин с наличием ЦИН I ст. превышало соответствующий показатель нормы в среднем в 1,83 раза ($p < 0,001$), у больных ЦИН II ст. – в среднем в 2,55 раза ($p < 0,001$), у женщин с ЦИН III ст. – в среднем в 2,92 раза ($p < 0,001$). В относительном исчислении уровень данной фракции превышал норму в среднем в 1,42 раза ($p < 0,05$), в 1,44 раза ($p < 0,01$) и в 1,47 раза ($p < 0,001$) соответственно. Уровень мелкомoleкулярных ЦИК в абсолютном исчислении у пациенток с ЦИН I ст. был выше нормы в 1,52 раза ($p < 0,001$), у женщин с наличием ЦИН II ст. – в 2,14 раза ($p < 0,001$), у больных ЦИН III ст. – в 2,68 раза ($p < 0,001$). В относительном исчислении уровень данной фракции превышал соответствующий показатель нормы в 1,18 раза ($p < 0,05$), у больных ЦИН II ст. – в 1,21 раза ($p < 0,05$), у женщин с ЦИН III ст. – в 1,35 раза ($p < 0,05$); в относительном исчислении – в 1,46 раза ($p < 0,01$), в 2,12 раза ($p < 0,001$) и в 2,62 раза соответственно ($p < 0,001$). Уровень крупномoleкулярных ЦИК в сыворотке крови у женщин с наличием ЦИН был незначительно снижен или равнялся норме.

Выводы

Таким образом, у женщин с ЦИН до начала лечения отмечается увеличение уровня ЦИК в сыворотке крови, преимущественно за счет наиболее токсигенных средне- и мелкомoleкулярных фракций. Следует отметить, что степень изменения данных показателей коррелировала со степенью ЦИН. Полученные данные позволяют считать патогенетически обоснованным и клинически перспективным применение иммунотропных препаратов в комплексе лечения женщин, страдающих ЦИН.

ТРАНСМІСІЯ СТРЕПТОКОКА ГРУПИ В ВІД МАТЕРІ ПЛОДУ І НОВОНАРОДЖЕНОМУ

О. В. Булавенко, М. А. Михальчук, Т. В. Перебендюк

*Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова,
м. Вінниця.*

Інвазивні інфекції стрептококів групи В (СГВ) (*Streptococcus agalactiae*) в більшості країн світу розглядаються в якості важливої соціально-економічної та медичної проблеми, оскільки можуть викликати різні патології вагітності, передчасні пологи, спричинити

внутрішньоутробне ураження плода та серйозні інфекційні ускладнення новонароджених: сепсис, пневмонію або менінгіт. На сьогодні в практичному акушерстві відсутні доступні інформативні неінвазивні прямі способи беззаперечного встановлення факту інтраамніального СГВ-інфікування плода. На жаль, лише після пологів за результатами гістологічного чи мікробіологічного дослідження посліду, оцінки стану новонародженого за шкалою Апгар та вияву IgM у новонародженого першого тижня життя можна припустити, яким шляхом відбулось його СГВ-інфікування – внутрішньоутробно або інтранатально. Оскільки новонароджені можуть набувати СГВ як під час вагітності, так і під час пологів, була поставлена мета оцінити частоту інтраамніальної й інтранатальної СГВ-колонізації плода та новонародженого на тлі проведення попереджувальних лікувально-профілактичних заходів за двома схемами – запропонованої та традиційної.

Матеріал та методи

Проаналізовано стан 123 новонароджених раннього неонатального періоду, народжених 98 СГВ-позитивними жінками віком від 35 до 39 років, котрі успішно отримали медичну допомогу з приводу лікування безпліддя методами допоміжних репродуктивних технологій у Київському міському центрі репродуктивної та перинатальної медицини (КМЦРПМ).

Усі без виключення СГВ-колонізовані вагітні для збереження і пролонгації вагітності після проведеного екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) отримували: утрожестан, фолієву кислоту і йодид калію, індивідуально за показниками до лікування додавали: вібуркол, актовегін, дипіридамомл, еноксипарин у дозі натрію, вітамін Е (токоферол) і аскорбінову кислоту. Далі до вагітних основної групи застосували схему К. С. Шкоби (2005), прийнявши її в якості традиційної: дуфастон, кратал, аспірин, канефрон, пренатал і микожинакс, а групи порівняння – розроблену нами: матерну, інтерферон 2α (віферон) і гінофлор, а у пологах – антибіотики згідно рекомендацій CDC (2002; 2011).

Для вияву стрептокока групи В у новонароджених вивчали мазки із заушної і шкірної складки в період пологів, мазки із заушної складки, з очей, вміст пупкової ранки і кишечника на 3 день життя. Проведено мікробіологічне дослідження посліду матерів, котрі народили СГВ-позитивних новонароджених з маніфестацією у СГВ-зумовлені захворювання.

Статистичну обробку отриманих даних провели в пакеті STATISTICA – 5.5. Достовірність різниці значень між незалежними якісними величинами визначали за формулою E. Weber (1961).

Результати та обговорення

Раніше нами показано, що розроблені нами лікувально-профілактичні заходи попередження інтраамніального СГВ-інфікування, поєднані із інтранатальними заходами, порівняно із традиційними, достовірно зменшують як частоту передачі стрептокока групи В від матері до новонародженого (21 (32,81%) випадок проти 52 (88,14%) випадків; $p < 0,001$ відповідно), так і частоту реалізації СГВ-колонізації новонароджених в СГВ-залежний патологічний процес у ранньому неонатальному періоді (11 (17,19%) випадків проти 38 (64,41%) випадків; $p < 0,001$ відповідно).

Далі проведено мікробіологічне дослідження послідів матерів, котрі народили хворих дітей: 11 із 64 – в групі порівняння та 38 із 59 – в основній групі. Встановлено, що у групі порівняння СГВ був висіяний із 9 (14,06%) послідів, а в 2 (3,13%) послідах СГВ не був виявлений. В основній групі СГВ був висіяний із 13 послідів (22,03%), а в 25 (42,37%) послідах СГВ не був висіяний. Порівняння отриманих результатів вказує на те, що у СГВ-позитивних вагітних після ЕКЗ колонізація новонароджених інтраамніальним шляхом відбувається практично з однаковою частотою: від 14,06% до 22,03% ($p > 0,05$) незалежно від застосованих схем лікування вагітних. В той час, за аналогічних умов колонізація новонароджених інтранатальним шляхом в групі порівняння відбувається з достовірно меншою частотою ($p < 0,001$) порівняно з основною групою, до вагітних котрих було застосовано традиційну схему: 3,13% проти 42,37%.

Висновки

Встановлена практично однакова ефективність використання обох схем для профілактики та лікування інтраамніального СГВ-інфікування плода і достовірно вища (в 13,5 разів) ефективність проведення запропонованих нами лікувально-профілактичних заходів під час пологів для попередження інтранатального СГВ-інфікування новонародженого.

ПРИМЕНЕНИЕ МИНИИНВАЗИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОК С ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Л. И. Воробьева, С. В. Неспрядько, И. В. Гончарук, В. В. Шептицкий
Национальный институт рака, г. Киев.

Применение миниинвазивных технологий в последние десятилетия качественно изменило уровень хирургической помощи пациенткам с гинекологическими заболеваниями. Заслуживает внимания применение лапароскопических операций у пациенток с онкогинекологической патологией. Выполнение лапароскопически ассистированных операций у пациенток с опухолями матки следует проводить с применением онкологических принципов абластики.

Цель исследования – улучшить результаты хирургического лечения больных с онкогинекологическими заболеваниями.

Материал и методы

В отделении онкогинекологии Национального института рака за период 2013-2014 гг. выполнено 12 лапароскопически ассистированных пангистерэктомий I типа (по классификации River, 1974). Возраст пациенток составлял от 37 до 69 лет. Всем пациенткам на догоспитальном этапе проводили обследование согласно стандартам лечения онкогинекологических больных. Операции выполняли под общим обезболиванием с применением стандартного лапароскопического оборудования.

Суть операции заключалась в том, что в брюшную полость вводили 3-4 стандартных троакара 5 мм и 10 мм. Ткани препарировали с помощью монополярной и биполярной коагуляции. Круглые и воронко-тазовые связки обрабатывали и пересекали по стандартной методике. Для обработки сосудов применяли титановые клипсы. Матку с придатками удаляли через влагалище, культю влагалища ушивали наглухо интраперитонеально. В брюшной полости оставляли один силиконовый дренаж. По гистологической структуре у прооперированных пациенток диагностирован: начальный рак эндометрия (T1aN0M0G1-2) – 7, рак шейки матки (Tis) – 3, атипичная гиперплазия эндометрия – 2. У 2 пациенток диагностирован пролапс гениталий, им дополнительно выполняли пластические операции на влагалище.

Результаты и обсуждение

Длительность операций составляла от 1,5 до 2,5 часов. Кровотечение во время операции составляло от 50 до 150 мл. Средний послеоперационный день составлял 3,7 суток. В послеоперационном периоде осложнений не выявлено. Ранняя активизация больных была достигнута путем малой травматичности операции.

Выводы

Применение лапароскопически ассистированных операций у онкогинекологических пациенток свидетельствует о преимуществе метода перед традиционными открытыми вмешательствами. Данная методика минимизирует период реабилитации, сопровождается низким уровнем осложнений, является перспективной в лечении ряда онкогинекологических заболеваний и требует дальнейшего накопления опыта и анализа полученных результатов.

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ, АССОЦИИРОВАННОМ С ГЕНЕТИЧЕСКИМИ ТРОМБОФИЛИЯМИ

К. В. Воронин, Т. О. Лоскутова, Н. В. Давиденко*

*Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия»; *Коммунальное учреждение «Центр первичной медико-санитарной помощи №3», г. Днепропетровск.*

Из года в год возрастает научно-практический интерес к проблемам патологии гемостаза во время беременности. Этот интерес сохраняется в акушерстве в связи с тем, что большинство заболеваний во время беременности и ее осложнений обусловлены или сопровождаются теми или иными изменениями в системе гемостаза. Многочисленные исследования продемонстрировали взаимосвязь генетической тромбофилии с невынашиванием беременности, преэклампсией, задержкой внутриутробного развития плода, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты. Адаптивные изменения гемостаза при физиологическом течении беременности, служащие для предотвращения избыточной кровопотери в родах, хорошо изучены. В связи с этим целью исследования явился анализ системы гемостаза у

женщин с невынашиванием беременности, ассоциированным с генетическими тромбофилиями.

Материал и методы

Было обследовано 104 беременные в первом, втором и третьем триместрах беременности. Основную группу составили 59 беременных с синдромом привычной потери плода. 53 женщины имели прерывания беременности в первом триместре, у 6 беременность прерывалась во втором и третьем триместрах. Диагноз синдрома потери плода ставился в соответствии с приказом МЗ Украины №624 от 03.11.2008 года. Контрольную группу (К) составили 45 соматически здоровых женщин с физиологическим течением беременности и неотягощенным акушерским анамнезом.

Диагностика полиморфизмов в геноме человека проводилась методом полимеразной цепной реакции с электрофоретической детекцией (выделение ДНК из лейкоцитов крови «ДНК-экспресс», Литех, Россия). Определение количества тромбоцитов проводили с помощью автоматического счетчика крови. Исследование функциональной активности тромбоцитов проводили на агрегометре AP 2110 «СОЛАР» (Белоруссия). Определение показателей системы гемостаза проводили на автоматическом коагулометре «Amelung Coagulometr KC 4A» (Trinity Biotech, Ирландия). Для диагностики тромбофилического состояния определяли растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) на основе фенантролинового теста с помощью диагностикума «РФМК-тест» фирмы «Технология-Стандарт» и уровня Д-димера иммуноферментным методом с использованием латекс-теста «Tina-quant a D-Dimer» («Roche Diagnostics», США) на системе «Roche/Hitachi Cobas c 6000».

Результаты и обсуждение

Беременные исследуемой группы были старше ($31,4 \pm 1,0$ года) по возрасту в сравнении с контролем ($25,1 \pm 0,8$ года, $p < 0,05$). Это связано с тем, что данная беременность наступила после нескольких неудачных беременностей и лечения бесплодия. Так, в группе исследования в среднем данная беременность была третьей (колебалась от второй до четырнадцатой), а ожидаемые роды были первыми у 75,3%. В контрольной группе, наоборот, данная беременность, в среднем, была первой, ожидаемые роды были первыми у 71,4% женщин.

По данным анамнеза установлено, что из соматических заболеваний у пациенток исследуемой группы преобладали: заболевания

сердечнососудистой системы – у 29 (49,2%), варикозная болезнь вен нижних конечностей – у 21 (35,6%), заболевания желудочно-кишечного тракта – у 14 (24,0%), эндокринная патология (патология щитовидной железы) имела место у 14 (24,0%) пациенток. Гинекологический анамнез был осложнен воспалительными заболеваниями в 18,6% случаев, бесплодием – у 22,0%, лейомиомой тела матки – у 9 (15,3%) пациенток.

Наследственный анамнез у пациенток исследуемой группы был отягощен: гипертонической болезнью – 39,0% (К – 25,0%), заболеваниями сердца – 39,0% (К – 21,0%), сахарным диабетом – 30,4% (К – 10,7%), сердечнососудистыми катастрофами (инсульты, инфаркты) – 13,0% (К – 7,1%), варикозной болезнью нижних конечностей – 35,0%. Перечисленное выше подтверждает наследственную предрасположенность к патологии эндотелия и системы гемостаза у беременных исследуемой группы, которая может проявляться при беременности акушерскими осложнениями.

Анализ частот генотипов и аллелей по FV, FII, FB G455A и MTHFR C677T показал, что они были по-разному распределены по типу в группах исследования. В группе с потерей беременности наблюдали патологические гомозиготные мутации по всем маркерам, тогда как в группе контроля этих мутаций не было, так, мутация пятого фактора Лейдена имела место в 6,8% случаев, протромбина – в 1,7% и фибриногена В – в 17,0%, нарушения фолатного обмена – в 33,0%. В группе с потерей беременности наблюдали повышение частот встречаемости гетерозиготных форм MTHFR 677C-T в 3 раза (76,5% против 23,5%), FB 455G-A – в 2 раза (28,8% против 19,0%). Не выявили различий в частотах распределения гетерозиготных форм FV (15,2% против 14,3%), FII (25,4% против 38,1%) в группе с невынашиванием беременности и контроле соответственно.

Изучение показателей сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза крови у обследованных беременных обеих групп в первом триместре беременности показало, что уже в этом сроке, несмотря на отсутствие достоверных различий в количестве тромбоцитов, появляются изменения их функциональных свойств: увеличение спонтанной агрегации в группе женщин с тромбофилией в 1,06 ($p < 0,0001$) раза по сравнению с контрольной группой, индекса адгезивности тромбоцитов – в 1,07 ($p < 0,0001$) раза. В основной группе количество тромбоцитов было ниже такового в контроле в 1,06 ($p < 0,03$) раза. В процессе беременности

отмечено падение уровня тромбоцитов в основной группе по сравнению с первым триместром в 1,10 ($227,53 \pm 3,13 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,0001$) раза; спонтанная агрегация тромбоцитов увеличилась и была больше в 1,1 ($15,70 \pm 0,04\%$, $p < 0,001$) раза.

Изучение показателей коагуляционного звена гемостаза в первом триместре позволило определить следующие отличия: в основной группе в сравнении с группой контроля было меньше международное нормализованное отношение в 1,06 раза ($0,90 \pm 0,04$ против $0,95 \pm 0,03$, $p < 0,0001$), уровень фибриногена был больше в 1,21 раза ($4,50 \pm 0,15$ г/л против $3,72 \pm 0,11$, $p < 0,04$), уровень РФМК был в 1,06 ($p < 0,0001$) раза выше, а уровень Д-димера – в 2,81 раза выше ($1,48 \pm 0,11$ против $0,64 \pm 0,13$, $p < 0,04$), чем в контрольной группе. В динамике беременности выявлено снижение международного нормализованного отношения в основной группе в сравнении с первым триместром в 1,06 ($0,96 \pm 0,10$, $p < 0,0001$) раза; укорочение протромбинового времени в 1,10 ($12,53 \pm 0,10$ сек., $p < 0,0001$) раза; укорочение активированного частичного тромбопластинового времени в 1,24 ($24,50 \pm 0,39$ сек., $p < 0,0001$) раза.

Выводы

Полученные результаты позволяют выявлять беременных с патологией системы гемостаза, которые формируют группу риска развития невынашивания беременности с целью пересмотра тактики ведения и наблюдения, что даст возможность пролонгировать беременность и снизить перинатальные риски и осложнения.

НЕКОТОРЫЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ЖЕНЩИН С ЭКТОПИЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ

Д. А. Говсеев

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков.

В последнее время в гинекологии активизировался интерес к изучению иммунного статуса у женщин с эктопией шейки матки. Основным кофактором в развитии заболеваний шейки матки является клеточный и гуморальный иммунитет. Определенную роль играют факторы неспецифической защиты – цитокины, которые являются главными участниками развития иммунного ответа на внедрение микроорганизмов, формирования воспалительной реакции, осуществления

противоопухолевого иммунитета. В связи с угнетением всех звеньев иммунитета, состояние местного иммунитета играет важную роль в патогенезе развития патологических изменений шейки матки.

Поэтому целью данного исследования была разработка новых путей оптимизации ведения больных с эктопией шейки матки на основе изучения изменений в иммунном статусе.

Материал и методы

Для достижения цели исследования нами было обследовано 75 женщин в возрасте 18-37 лет. Основную группу составили 45 женщин с эктопией шейки матки. Группу контроля составили 30 здоровых женщин.

Уровень содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и интерферона- γ в цервикальном секрете и сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем производства ЗАО «Вектор Бест» (Россия).

Результаты и обсуждение

При изучении цитокинового статуса было установлено, что цитокиновый дисбаланс у больных наблюдается как в цервикальном секрете, так и в сыворотке крови. Обращает внимание, что в сыворотке крови больных повышение уровня интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), фактора некроза опухоли α (ФНО α) было в меньшей степени, чем в цервикальном секрете. В сыворотке крови повышение ИЛ-1 β происходило в 4,1 раза, в цервикальном секрете – в 5,6 раза; ФНО α в сыворотке крови – в 2,5 раза, в цервикальном секрете – в 4,2 раза; ИЛ-6 в сыворотке крови – в 3,0 раза, в цервикальном секрете – в 3,4 раза.

Выводы

Таким образом, это свидетельствует о повышенной продукции провоспалительных цитокинов *in situ* и приводит к дисрегуляции иммунных реакций на местном уровне, вызывая агрессивные иммунные реакции и характерное хроническое течение эктопии. Возможно, применение медицинского озона в комплексе с радиоволновой деструкцией патологического очага у пациенток с эктопией шейки матки окажет положительный клинический эффект и позволит достичь стойкой нормализации иммунного статуса, а также повысит стабильность результатов у данной категории больных.

ВЛИЯНИЕ РАБОТЫ ГАЗОПЕРЕРАБАТЫВАЮЩЕГО КОМПЛЕКСА НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН

С. А. Зайналова, С. П. Синчихин, Л. В. Степанян

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Астраханская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Астрахань.

Вопрос о характере и частоте заболеваний у женщин, занятых в газоперерабатывающей промышленности, изучен недостаточно.

Цель исследования – изучить состояние соматического и репродуктивного здоровья женщин, работающих на Астраханском газоперерабатывающем заводе (АГПЗ).

Материал и методы

Всего при профилактическом осмотре обследовано 92 женщины, которые были разделены на две группы. Первую группу (63 человека) образовали работницы основных профессий – операторы технологических установок, лаборанты химического анализа, сотрудники контрольно-измерительных приборов. Вторую группу (32 человека) сформировали сотрудницы заводоуправления и хозяйственных цехов, расположенных на территории завода.

Результаты и обсуждение

Средний возраст обследованных составил 30,5 лет. Стаж работы в АГПЗ до 5 лет был у 15% и у 20% пациенток, от 5 до 10 лет – у 28% и у 18%, от 10 до 15 лет – у 57% и 62% женщин по группам соответственно.

Анализ данных акушерско-гинекологического анамнеза обследуемых показал, что у 87% женщин из 1-й группы и у 65% из 2-й группы ранее наблюдалась беременность. Осложненное течение гестационного периода и родов встречалось у 60% и 45% обследованных по группам соответственно. Неразвивающаяся беременность в анамнезе была у 6% женщин из 1-й группы и у 5% обследованных из 2-й группы. Артифициальные аборт и выкидыши встречались, соответственно, у 33% и 12% женщин 1-й группы и у 18% и 8% – 2-й группы.

Для контрацепции презерватив, внутриматочную спираль, гормональные и спермицидные средства использовали 13% и 15%, 18% и 12%, 20% и 35%, 3% и 6% женщин по группам соответственно.

Среди экстрагенитальной патологии в 1-й и 2-й группах наиболее часто встречались: заболевания желудочно-кишечного тракта, органов дыхания, щитовидной железы, почек и мочевыводящих путей – у 29% и 37%, у 17% и 8%, у 16% и 14%, у 8% и 10% обследованных по группам соответственно.

Первое место среди заболеваний женской половой сферы занимали дисфункции яичников и эндокринные формы бесплодия – у 32% и 29% обследованных по группам соответственно. Второе место по частоте встречаемости – хронические воспалительные заболевания половых органов: в 1-й группе – у 27% женщин, во 2-й – у 15%. На третьем месте отмечены доброкачественные новообразования матки (у 8% и 14% женщин по группам соответственно).

При исследовании крови у большинства работниц ГПЗ наблюдалось некоторое снижение показателей крови (количество эритроцитов, лейкоцитов, показатель гемоглобина).

Выводы

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что у женщин рабочих специальностей и служащих газоперерабатывающего комплекса имеется разная частота встречаемости акушерско-гинекологической и соматической патологии, а также репродуктивного поведения. Указанное следует учитывать врачам амбулаторного звена учреждений здравоохранения.

ОСОБЕННОСТИ ЭФФЕКТИВНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ОPIOИДНЫХ АНАЛЬГЕТИКОВ ПРИ ОБЕЗБОЛИВАНИИ РОДОВ

А. Г. Киселев, А. И. Шаповалова, А. А. Кондратьев

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта» Северо-Западного отделения Российской академии медицинских наук, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, г. Санкт-Петербург.

При обезболивании родов применение опиоидных анальгетиков широко распространено в практической медицине, однако влияние их на родовую деятельность до сих пор вызывает активную дискуссию.

Материал и методы

Нами проведен анализ 734 истории родов, проведенных с обезболиванием. Из них 234 – промедолом, 247 – фентанилом, 253 – трамалом. Для каждого вида обезболивания выделено 4 группы сравнения. 1-я группа была представлена женщинами, у которых проводили аналгезию в начале первого периода родов, в латентной фазе, до раскрытия маточного зева на 2 см. 2-я группа была образована роженицами, обезболивание родов у которых происходило на этапе раскрытия маточного зева 4 см, 3-я группа – при 6 см раскрытия и 4-я группа – сравнения, когда обезболивание проводили ближе к концу I периода родов, при 8 см раскрытия.

Результаты и обсуждение

Анализ базы данных с реконструкцией партограмм показал, что средняя продолжительность родов при обезболивании опиоидными анальгетиками составила $8,5 \pm 1,3$ часа: для первородящих – $9,5 \pm 1,7$ часов и $7,5 \pm 1,9$ часов – для повторнородящих, что достоверно отличалось от среднестатистического значения продолжительности родов. Так, средняя продолжительность родов после аналгезии промедолом составила $7,1 \pm 1,9$ часа, соответственно, $8,3 \pm 1,4$ часа для первородящих и $6,2 \pm 1,5$ часа для повторнородящих. Фентанил приводил к менее значительному изменению длительности родов: $9,2 \pm 1,2$ часа – для первородящих женщин и $7,9 \pm 0,9$ часа – для повторнородящих. При обезболивании опиоидным анальгетиком трамалом продолжительность родов составила в среднем $8,3 \pm 1,8$ часа: для первородящих – $9,4 \pm 1,2$ часа и $7,2 \pm 1,8$ часа – для повторнородящих. В первой и во второй группах при обезболивании темпы раскрытия маточного зева составили: при аналгезии промедолом – $2,40 \pm 0,02$ см в час и при использовании для обезболивания родов фентанила – $1,80 \pm 0,04$ см в час, а при использовании трамала скорость раскрытия составила $2,70 \pm 0,03$ см в час. В 3-й группе использование промедола при обезболивании родов приводило к ускорению темпа раскрытия маточного зева по сравнению с родами без обезболивания – в среднем $2,30 \pm 0,05$ см в час, по фентанилу – $2,80 \pm 0,08$ см в час. Следует отметить, что максимальный спазмолитический эффект при аналгезии обычно наблюдался в первый час после проведения обезболивания родов. Использование трамала приводило к уменьшению общей продолжительности родов, но ускорение динамики раскрытия было значительно менее выражено. Так, по трамалу средняя скорость раскрытия

составила $1,20 \pm 0,07$ см в час. Для 4-й группы фентанил и промедол «способствовали» более быстрому окончанию периода раскрытия. Скорость раскрытия по динамике родов у них составила $2,80 \pm 0,22$ см/час и $2,60 \pm 0,18$ см в час соответственно. При обезболивании трамалом эффект обезболивания приводил к относительному замедлению родовой деятельности и к практически полному отсутствию динамики раскрытия в течение 2 часов, так что средняя скорость раскрытия составляла $0,60 \pm 0,20$ см в час. Анальгетический эффект трамала у 12 женщин (70,6%) был явно недостаточен, но дополнительно введение препарата не проводилось. Продолжительность II и III периодов родов независимо от примененного анальгетика существенно не менялась, дополнительных особенностей течения родового акта и последового периода не отмечено.

Частота сердечных сокращений плода под влиянием обезболивания родов была несколько ниже средней: $142,0 \pm 3,2$ уд./мин. Достоверных различий в изменении частоты сердцебиения плода при использовании промедола и фентанила не было получено. Однако, при использовании трамала через 30 минут базальная частота плода составила $137,0 \pm 4,8$ уд./мин, а через 2-3 часа средняя частота сердцебиения плода составила $139,0 \pm 5,2$ уд./мин.

Динамика артериального давления у женщин при исходном значении $129,60 \pm 6,37/77,20 \pm 5,10$ мм рт. ст. после введения промедола изменилась с $128,30 \pm 3,70/75,30 \pm 4,60$ мм рт. ст. до $125,10 \pm 4,20/68,30 \pm 3,20$ мм рт. ст.; по фентанилу – с $138,70 \pm 5,30/92,40 \pm 4,80$ мм рт. ст. до $120,20 \pm 4,30/73,20 \pm 3,70$ мм рт. ст, а после введения трамала составила $124,50 \pm 4,80/65,30 \pm 3,20$ мм рт. ст.

Таким образом, опиоид, применяемый в качестве основного анальгетика при обезболивании родов, не вызвал явных осложнений в течении родового акта, существенно не изменял динамики родовой деятельности, приводя к некоторому ускорению периода раскрытия при раскрытии 2-4 сантиметра.

Выводы

Таким образом, результаты проведенного исследования показывают влияние опиоидной анальгезии на течение родового акта и характер родовой деятельности. Реализация обезболивания через изменение антиноцицептивного ответа стабилизирует гемодинамику матери и способствует более успешному окончанию родов для матери и плода.

КЛИНИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ ПАЦИЕНТОК С МИОМОЙ МАТКИ

С. Г. Магакян, С. П. Синчихин, Л. В. Степанян

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Астраханская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Астрахань.

Миома матки относится к наиболее часто встречающимся опухолям внутренних половых органов. В последние годы отмечается «омоложение» заболевания, что некоторые исследователи связывают с ростом частоты воспалительных заболеваний половых органов и ранним началом сексуальных отношений.

По нашим данным, миома матки чаще (до 65,0%) выявляется в возрасте 40-50 лет, когда клинические проявления заболевания заставляют женщину обращаться за медицинской помощью. Однако, в возрасте от 21 до 36 лет миома матки наиболее часто сочетается с бесплодием (до 21,0%), невынашиванием беременности (до 27,0%), дисфункцией яичников (до 29,0%).

Цель исследования – изучить клинико-анамнестические данные пациенток с миомой матки разных возрастных групп.

Материал и методы

По результатам ретроспективного анализа амбулаторных карт пациенток с миомой матки были сформированы две группы. 1-ю группу образовали женщины до 36 лет, которые хотели реализовать свою детородную функцию в будущем (n=47). 2-ю группу составили пациентки старше 36 лет, которые не рассматривали рождение детей в будущем (n=133).

Результаты и обсуждение

Результаты исследования показали следующее: при изучении репродуктивного анамнеза бесплодие отмечено у 22 (46,8%) пациенток 1-й группы и у 25 (18,8%) пациенток 2-й группы; невынашивание беременности – у 26 (55,3%) и у 39 (29,3%), самопроизвольные выкидыши – у 21 (44,7%) и у 19 (14,3%), аборты в анамнезе (2 и более) – у 25 (53,2%) и у 34 (25,6%), нарушения становления менструальной функции отмечены у 31 (66,0%) и у 32 (24,1%) пациенток соответственно по группам (p<0,01).

При изучении экстрагенитальных заболеваний у пациенток соответствующих групп было выявлено, что гипертоническая болезнь почти в 6 раз чаще регистрировалась у пациенток старше 36 лет (у 15 (31,9%) пациенток 1-й группы и у 100 (75,2%) пациенток 2-й группы ($p < 0,01$)). Заболевания мочеполовой системы встречались у 17 (36,2%) и у 27 (20,3%) пациенток, заболевания дыхательной системы – у 7 (14,9%) и у 42 (31,6%) соответственно по группам исследования ($p < 0,05$). Неврозы и неврозоподобные состояния отмечены у 30 (63,8%) и у 42 (31,6%) соответственно по группам ($p < 0,01$). При патологии других систем организма отличия были недостоверны.

Из гинекологического анамнеза было выявлено, что хроническим сальпингоофоритом страдали 21 (44,7%) и 37 (27,8%) пациенток соответственно ($p < 0,05$), заболеваниями влагалища и шейки матки – 37 (78,7%) и 46 (34,6%) ($p < 0,01$), хроническим эндометритом – 31 (66,0%) и 47 (35,3%) ($p < 0,01$), генитальным эндометриозом – 23 (49,0%) и 38 (28,6%) ($p < 0,05$) соответственно по группам. Фиброзно-кистозная мастопатия была отмечена у 14 (29,8%) и у 89 (66,9%) пациенток соответственно ($p < 0,01$).

Выводы

Таким образом, из представленных данных следует, что пациентки с миомой матки по своему составу неоднородны, с возрастом отмечается накопление сопутствующей соматической и гинекологической патологии. Выявленные нами особенности следует учитывать в своей работе врачу женской консультации.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ МАТЕРИНСКИХ И ПЛОДОВЫХ ГЕННЫХ ТРОМБОФИЛИЙ ПРИ СИНДРОМЕ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

М. В. Макаренко, И. Ю. Кузьмина

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков.

Изучено состояние материнских и плодовых тромбофилий и их роль в этиологии развития синдрома задержки роста плода (СЗРП).

Материал и методы

Проведено обследование 174 беременных, разделенных на две группы: I – контрольная, в которую вошли 50 беременных, родивших детей без СЗРП; II группа – основная, состоящая из 124 беременных с СЗРП. В зависимости от степени задержки развития плода женщины

основной группы были разделены на 3 подгруппы: подгруппа с СЗРП первой степени (n=65); подгруппа с СЗРП второй степени (n=39); подгруппа с СЗРП третьей степени (n=20).

Результаты и обсуждение

При СЗРП I степени частота наследственных тромбофилий (НТ) у матери и плода одинакова (16,33% и 16,70% соответственно), в то время как при СЗРП II и III степени частота выявляемых НТ у матери существенно выше (93,11% и 55,60%; 100,00% и 60,00% соответственно). Наличие генетической тромбофилии у плода может предопределять его отставание в росте, но не влияет на тяжесть данного внутриутробного нарушения. Первое место по частоте встречаемости среди всех форм генетических тромбофилий и у беременной, и у плода занимает мутация С677Т в гене метилентетрагидрофолатредуктазы. В контрольной группе и при СЗРП I степени тяжести частота данной мутации и у матери, и у плода практически не отличается и представлена только в гетерозиготном состоянии. При СЗРП II степени частота мутации в гене МТНFR у матери в 3 раза (93,18 и 33,33%) выше, а при СЗРП III степени – в 2 раза выше (100,00% и 50,00%), чем у плода.

Выводы

В развитии тяжелых форм СЗРП большое значение имеет материнская мутация в гене метилентетрагидрофолатредуктазы, преимущественно в гомозиготной форме.

ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ НОВОГО ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРЕПАРАТА ПЕРХЛЮЗОН® НА СОСТОЯНИЕ ПОТОМСТВА

**Е. И. Малыгина, Т. И. Виноградова, Н. В. Заболотных,
М. Л. Витовская, Р. А. Щеголева, Д. А. Ниаури, А. А. Муртузалиева**
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург.

По данным официальной статистики, в мире более 646 млн. женского населения инфицированы микобактериями туберкулеза.

Заболеваемость туберкулезом беременных и родильниц в 2,5 раза превышает общий показатель заболеваемости среди женщин и имеет тенденцию к нарастанию. Этот показатель в период беременности и первые 12 месяцев после родов в 2,7 раза выше, чем у всего женского населения страны. Внедрение в клиническую практику противотуберкулезных препаратов позволяет сохранить в большинстве случаев здоровье матери и новорожденного. Однако, имеющиеся знания по действию противотуберкулезных препаратов на развитие плода и здоровье новорожденного ребенка во многом противоречивы. В 2012 году в практическую фтизиатрию внедрен перхлозон® (тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат) – новый разрешенный для медицинского применения (ЛП-001899 от 09.11.2012) противотуберкулезный препарат, разработанный в ФГБУ «СПб НИИФ» МЗ РФ совместно с Иркутским институтом химии СО РАН. Разработка адекватных схем лечения беременных, больных туберкулезом, на основе сведений о механизмах и особенностях токсигенности перхлозона является на данном этапе оптимальным решением проблемы.

Цель исследования – в эксперименте на лабораторных животных изучить особенности эмбриотоксического и тератогенного действия перхлозона в интересах безопасной терапии туберкулеза в период беременности.

Материал и методы

Исследования проведены в соответствии с национальными и международными правилами доклинической оценки безопасности фармакологических средств на 294 здоровых половозрелых самцах и виргинных самках белых нелинейных крыс. Перхлозон вводили ежедневно однократно внутривентрикулярно в дозах 20 мг/кг, 60 мг/кг и 100 мг/кг во все периоды беременности: предимплантационный (с 1 по 6 дни), органогенеза (с 6 по 16 дни) и фетогенеза (с 16 по 19 дни). Дисперсию вариантов оценивали по коэффициенту вариации (CV), причинно-следственную связь – по коэффициенту регрессии (r).

Результаты и обсуждение

Показано, что эмбриотоксическое действие перхлозона реализуется преимущественно за счет восприимчивых к нему эмбрионов, доля которых в пометах меняется в разные периоды беременности. Пик восприимчивости совпадает с фазой органогенеза, когда происходит быстро прогрессирующее и неоднородное созревание плодов.

Неоднородность такого созревания на примере весовой динамики беременных самок в этот период в норме достигает 91,1%. Продолжительность такой восприимчивости, по данным весовой динамики беременных самок, не превышает первых шести дней от начала оплодотворения и заканчивается в начале органогенеза. Максимум индивидуальных отклонений от нормы на 72,7% происходит только после введения перхлозона в период с 1 по 6 дни беременности и скачкообразно снижается до уровня нормальной вариации (12,1%) при его введении с 6 по 16 дни. Доля отстающих в развитии особей, формирующих основную мишень токсигенности при средней дозе 60 мг/кг перхлозона, составляет 73,3% по выраженному весовому дефициту и 41,4% – по добавочной смертности.

В доимплантационном периоде и в периоде фетогенеза на фоне сниженной неоднородности ($CV=20\div 40\%$) доля восприимчивости по тем же показателям снижается в 2-4 раза. По сумме всех сроков и доз введения перхлозона его токсигенность зависит от коэффициента вариабельности на уровне $r=0,78$. Доля восприимчивых к перхлозону особей во все периоды эмбриогенеза обусловлена также числом плодов в помете. У многоплодных самок с числом желтых тел $\geq 13,80$ «перхлозонзависимая» смертность достигает 56,0%, а у малоплодных и нормоплодных самок с числом желтых тел $\leq 10,97$ такая смертность варьирует от 33,4% до 49,8%. Однако, в результате такой дифференцированной смертности конечная реализация желтых тел в виде живых плодов выравнивается до $5,33\div 6,17$ особей на самку. По сумме всех доз и сроков введения перхлозона между числом желтых тел и величиной добавочной смертности установлена высокая корреляция с коэффициентом $r=0,72$.

Длительное 30-дневное введение виргинным самкам даже большой дозы перхлозона не влияет на последующее развитие беременности и здоровье потомства. Очевидно, что эмбриотоксическое действие перхлозона не связано с реактивными изменениями в организме самок, а обусловлено его прямым действием на плод. Самцы, получавшие перхлозон в высокой дозе в течение 70 дней, не имели весового дефицита и морфологических изменений в яичках, семенных пузырьках, придатках и простате. У оплодотворенных ими самок патологических изменений в пометах не выявлено. Это также дополнительно подтверждает факт действия перхлозона только на плод, а не на организм родителей.

Тератогенное влияние перхлорона для всех доз и сроков его введения не выявлено: на формирование пола, развитие плаценты, репродуктивную функцию самок и самцов, на число отеков и подкожных кровоизлияний, а также на развитие внутренних органов. Слабовыраженные, в пределах $\pm 8,7\%$, изменения кранио-каудальных размеров плодов зарегистрированы только при введении большой (100 мг/кг) дозы перхлорона в период органогенеза. В таких же условиях встречались редкие и не жизнеопасные аномалии костной системы и оссификации.

Перхлорон не оказывал также влияния на генные мутации у двух тестовых линий сальмонелл (тест Эймса), не вызывал хромосомных аббераций в клетках костного мозга мышей и не индуцировал доминантные летальные мутации в зародышевых клетках мышей на различных стадиях сперматогенеза.

Выводы

По большинству показателей тератогенности перхлорон оказался безвредным. Весьма слабое и не жизнеопасное влияние он оказал только при использовании в больших дозах (100 мг/кг) в период органогенеза на кранио-каудальные размеры плодов. Результаты изучения эмбриотоксичности перхлорона дают основания полагать, что безвредное использование его для лечения туберкулеза во время беременности возможно на ее поздних сроках. На ранних сроках беременности следует ориентироваться на индивидуальные схемы с учетом комплекса дополнительных медицинских и социальных показаний.

ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ФОСФОЛИПИДОВ, АРГИНИНА И ПРОБИОТИКОВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ СИФИЛИСОМ БЕРЕМЕННЫХ

В. И. Пирогова. Т. П. Яремчук

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов.

Основными фосфолипидами (ФЛ) плаценты являются холин-глицерофосфолипид (53,2%), сфингомиелин (21,7%) и этаноламин-глицерофосфолипид (14,6%). Физиологическая беременность характеризуется повышением содержания ФЛ в плаценте с I триместра до конца гестации. До 32 недель беременности наблюдается низкая

концентрация ФЛ в плаценте. Молекулярные пробы человеческой плаценты богаты n-6 и n-3 полиненасыщенными жирными кислотами. Вся фракция полиненасыщенных жирных кислот составляет 38,4-39,9% тотальных плацентарных ФЛ. ФЛ являются основой развития нервной ткани мозга и сетчатки плода, основой синтеза стероидных гормонов плаценты. Мозг плода аккумулирует 80% ФЛ между 26 и 40 неделями гестации. Метилированные ФЛ являются составной частью рецепторной системы растущих нейронов симпатического звена вегетативной нервной системы плода.

ФЛ-трансфер-протеин (PLTP) является основным регулятором трансфера ФЛ через плаценту и реверсного транспорта холестерина через плацентарный барьер. PLTP также является регулятором обмена липопротеинов высокой плотности в плаценте, которые служат основным источником холестерина. Не выявлено корреляции между содержанием ФЛ в крови матери и плода в норме и при акушерской патологии (преэклампсии, синдроме задержки развития плода (СЗРП)). Внутриутробная задержка развития плода развивается вследствие фетального стресса или нарушения транспорта ФЛ.

Сифилис сопровождается развитием специфического виллузита или плацентита. Установлено, что воспаление плаценты (виллузит, васкулит) активизирует обмен ФЛ в тканях ворсин и нарушает его с образованием окисленных ФЛ и присутствием оксидов холестерина – оксистеролов. Оксистеролы активизируют процессы воспаления в плаценте через TLR-4-зависимую активизацию NF-κB. Окисленные ФЛ являются модуляторами воспалительных процессов в плаценте. Они образуются из дериватов липопротеинов и клеточных мембран и накапливаются в месте воспаления или повреждения сосуда. Окисленные ФЛ влияют на такие клеточные функции как продукция хемокинов и экспрессия адгезивных молекул. Окисленные ФЛ действуют как лиганды распознающих рецепторов, выявляют патоген-ассоциированные молекулы для клеток врождённого иммунитета. Окисленные ФЛ в низких концентрациях в циркуляторном русле плаценты имеют анти-LPS-функции и предупреждают развитие системного воспаления, действуя на TLR-4-лиганды, тогда как провоспалительный эффект окисленных ФЛ развивается локально в месте их накопления. Они индуцируют продукцию провоспалительных цитокинов и воспалительные изменения в эндотелиальных клетках сосудов.

Инфицирование плода при сифилисе происходит гематогенным путём через пуповину с первичным развитием сифилитического гепатита. У больных сифилисом выявлено снижение содержания ФЛ в крови. Выявленные изменения содержания и обмена ФЛ при виллузитах, васкулитах и плацентитах, внутриутробное инфицирование плода и пенициллинотерапия являются показаниями и обоснованием назначения фосфолипидов в комплексной терапии больных сифилисом беременных. Препараты фосфолипидов в малых количествах переходят трансплацентарно от матери к плоду и могут быть препаратами для лечения плода как «пациента» при сифилитической инфекции. Для гепатопротекторного, мембранстабилизирующего и восстанавливающего метаболизм ФЛ лечения при сифилисе показано лечение препаратами энерлив и глутаргин.

Сифилитический плацентит и внутриутробное инфицирование плода приводит к развитию хронической гипоксии, о которой свидетельствуют кардиотокография, доплерометрия кровотока в сосудах пуповины и плода, СЗРП, низкая оценка по шкале Апгар новорожденных от нелеченных и пролеченных матерей и наличие у новорожденных проявлений ишемически-гипоксического поражения центральной нервной системы. Улучшение транспорта кислорода от матери к плоду на фоне специфического или профилактического лечения беременных связано с оптимизацией кровотока в плацентарных сосудах. Основным регулятором повышения кровотока в плаценте признан оксид азота (NO).

Плацентарный метаболизм NO состоит в его синтезе из L-аргинина под действием оксид-азот-синтетазы, которая имеет кальций-зависимые и кальций-независимые изоформы. Обе формы фермента присутствуют в ворсинах хориона. Наивысшая активность метаболизма наблюдается в I триместре беременности. Полиамины аргинина и цитруллина (основные метаболиты NO в плаценте) также определяются в ворсинах плаценты. Нарушения системы метаболизма «аргинин–оксид азота» в плаценте наблюдаются при преэклампсии и СЗРП. При сифилисе развивается хроническая гипоксия плода и СЗРП в большинстве клинических случаев. Аргинин имеет антигипоксический, мембранстабилизирующий, антиоксидантный, гепатопротекторный эффект, улучшает состояние эндотелия сосудов, уменьшает ишемию миокарда и улучшает коронарное кровообращение. Препараты аргинина широко используются в акушерской

практике. Поэтому применение препаратов тивортин и глутаргин у беременных с сифилисом есть патогенетически обоснованным.

Сифилис характеризуется присутствием тяжёлого дисбактериоза кишечника и влагалища. В мазках у беременных всех групп доминирует грамм «-» микрофлора, во влагалищных посевах – патогенная грамм «+» и условно-патогенная грамм «-» микрофлора в высоких концентрациях. Это является обоснованием применения пробиотиков в комплексной терапии больных сифилисом беременных.

Материал и методы

Материалами исследования были показатели клинического течения беременности и родов у 60-и больных сифилисом беременных, которые в 2011-2013 годах находились на лечении в Львовском областном дерматовенерологическом диспансере и рожали в родильных стационарах г. Львова и Львовской области: 30 беременным на фоне пенициллинотерапии назначался тивортин по 1 грамму 4 раза в сутки 2 недели и энерлив по 1 капсуле 3 раза в сутки 3 недели; также 30 беременным на фоне пенициллинотерапии назначался глутаргин по 1 таблетке (750 мг) 2 раза в сутки 2 недели и энерлив по 1 капсуле 3 раза в сутки 3 недели. Вагисан назначался по 1 капсуле в сутки 2 недели. Лактомун назначался по 1 капсуле 2 раза в сутки 2 недели. В 37-38 недель беременности для подготовки к родам беременным повторно назначался тивортин по 1 грамму 4 раза в сутки 2 недели и энерлив по 1 капсуле 3 раза в сутки в течение 2-х недель. Также назначался пробиотик. Перед родами беременным по показаниям проводилось бактериологическое исследование биотопа влагалища, при необходимости с последующим восстановительным лечением. Лечение беременных в дерматовенерологическом диспансере, диспансеризация в женской консультации и родоразрешение в акушерских стационарах проводилось в соответствии с действующими Клиническими протоколами Приказов Министерства здравоохранения Украины.

Результаты и обсуждение

Применение препаратов тивортина, энерлива и вагисана (лактомуна) или глутаргина, энерлива и вагисана (лактомуна) на фоне специфического и профилактического лечения беременных существенно улучшило перинатальные показатели при сифилисе. О нормализации функций системы мать-плацента-плод свидетельствуют нормализация показателей кардиотокографии и доплерометрии кровотока в сосудах пуповины и

плода, увеличение показателей массы плода при рождении, уменьшение количества родов незрелым плодом, достоверное увеличение показателей оценки по шкале Апгар, отсутствие проявлений ишемически-гипоксического поражения центральной нервной системы, отсутствие случаев тяжёлых гипербилирубинемий, нормализация морфологической и микроскопической структуры плаценты, нормализация показателей микроциркуляции в плаценте.

Выводы

Проведение комплексного лечения больных сифилисом, когда беременным на фоне пенициллинотерапии назначается эрерлив, тивортин или глутаргин, пробиотики вагисан или лактомун, существенно улучшает перинатальные показатели и может быть рекомендовано для широкого применения в практической деятельности врачей.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАЗРЫВА АНЕВРИЗМЫ СИНУСА ВАЛЬСАЛЬВЫ У БЕРЕМЕННОЙ

**Л. Е. Селина², В. Н. Конкин², Н. В. Маслова², О. Д. Константинова¹,
О. А. Кузина¹, Е. П. Кастрова¹**

¹Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Оренбургская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ²Государственное автономное учреждение здравоохранения «Оренбургская областная клиническая больница №2», г. Оренбург.

Аневризма синуса Вальсальвы (АСВ) – редкая патология, представляющая собой выпячивание (мешкообразной или пальцеобразной формы) аортальной стенки синуса Вальсальвы (СВ). Первое описание этой патологии принадлежит Ж. Норе (1839), а в отечественной литературе – Ф. М. Опенховскому (1894). Наиболее часто АСВ является врожденной патологией, которая составляет 0,1-3,5% среди всех врожденных пороков сердца. Аневризма может исходить из любого синуса Вальсальвы, однако наиболее часто (75-95%) – из правого коронарного синуса. Частота локализации аневризмы в некоронарном синусе составляет 5-25%. АСВ часто осложняется разрывом с последующим прорывом в предлежащие отделы сердца. Так, аневризма некоронарного СВ прорывается в правое

предсердие и, в очень редких случаях, в правый желудочек. До разрыва АСВ в подавляющем большинстве случаев протекают бессимптомно.

Приводим клиническое наблюдение разрыва АСВ, осложнившегося развитием острой правожелудочковой недостаточности у женщины во время беременности.

Больная С., 26 лет. Ds: II беременность, 34-35 недель. ОАА. Рубец на матке после операции Кесарева сечения (2005 г.). Острая сердечная недостаточность. Врожденный порок сердца. Разрыв аневризмы синуса Вальсальвы со сбросом крови из аорты в правое предсердие. Легочная гипертензия. Относительная недостаточность трикуспидального клапана III ст.

Больная поступила в отделение патологии беременности с целью лечения угрозы преждевременных родов. Ночью отмечено ухудшение состояния больной: появились одышка в покое (занимала положение ортопноэ), непродуктивный сухой кашель; не спала всю ночь.

При коллегиальном осмотре пациентки решено провести эхокардиографию в экстренном порядке.

В результате исследования выявлено: врожденный порок сердца. Аневризма некоронарного синуса Вальсальвы. Разрыв аневризмы со сбросом крови из восходящей аорты в правое предсердие. Увеличение размеров полостей обоих предсердий. Митральная, трикуспидальная регургитация.

На основании соматического состояния и данных исследования, больной по жизненным показаниям необходимы экстренное родоразрешение и операция на сердце – ушивание аневризмы синуса Вальсальвы, устранение фистулы в условиях аппарата искусственного кровообращения (АИК).

Больная переведена в кардиохирургическое отделение.

По жизненным показаниям проведена операция кесарево сечение. За головку извлечен живой недоношенный мальчик 2726 г, 52 см на 5/7 баллов по Апгар. В связи с развившимся гипотоническим кровотечением у женщины с тяжелой кардиальной патологией, требующей оперативного лечения на фоне АИК, решено расширить объем операции до надвлагалищной ампутации матки без придатков. Кровопотеря – 1200 мл.

Вторым этапом произведена операция – ушивание аневризмы синуса Вальсальвы, устранение фистулы в условиях АИК.

Послеоперационный период осложнился анемией тяжелой степени (Hb – 72 г/л), по поводу чего производилось переливание эритроцитарной взвеси.

В течение трех дней женщина находилась в палате интенсивной терапии, затем переведена в послеоперационную палату. Проводилась антибиотикотерапия, антикоагулянтная, метаболическая, обезболивающая терапия.

На 13-е сутки выписана в удовлетворительном состоянии на долечивание в местный санаторий. После курса реабилитации вернулась домой к новорожденному ребенку.

ЛЕЧЕНИЕ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ЖЕНЩИН

А. В. Чайка, С. А. Айкашев, С. А. Перекрестов, О. А. Чурилова

*Научно-исследовательский институт медицинских проблем семьи
Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького,
г. Донецк.*

Персистирующая папилломавирусная инфекция – актуальная проблема современной гинекологии, поскольку именно при персистенции резко возрастает риск развития рака шейки матки.

Задача исследования – разработка оптимальной схемы для элиминации вируса папилломы человека и профилактики его персистенции в урогенитальном тракте женщин.

Материал и методы

Базовой терапией был аллокин-альфа, действующим веществом которого является цитокиноподобный пептид аллоферон, обладающий противовирусной, выраженной иммунокорректирующей и противоопухолевой активностью и существенно снижающий иммуносупрессивные функции вируса папилломы человека. Аллокин-альфа назначался 79 женщинам с персистенцией папилломавируса по традиционной схеме (6 инъекций) в сочетании с радиоволновой хирургией (коагуляция, эксцизия, конизация шейки матки, в зависимости от результатов биопсии) и вагинальными суппозиториями далмаксин (для ускорения репарации). Критериями эффективности были элиминация папилломавируса высокоонкогенного риска со слизистой оболочки цервикального канала при 3-х кратной

полимеразной цепной реакции. Срок диспансерного наблюдения составил от 12 до 18 месяцев.

Результаты и обсуждение

Суммарная эффективность по этиологической санации папилломавирусной инфекции шейки матки в течение трех месяцев была достигнута у 61 пациента (77,2% случаев).

Выводы

Результаты исследования свидетельствуют об эффективном применении аллокина-альфа с целью элиминации и профилактики персистенции вируса папилломы человека высокоонкогенного риска.

ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО КАНДИДОЗНОГО ВУЛЬВОВАГИНИТА

А. В. Чайка, С. А. Айкашев, С. А. Перекрестов, О. А. Чурилова

*Научно-исследовательский институт медицинских проблем семьи
Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького,
г. Донецк.*

Кандидозный вульвовагинит – наиболее частая причина обращения к гинекологу. В 80-92% случаев его возбудителем является *Candida albicans*, хотя нередко выявляются другие представители рода *Candida*. Возрастающее количество рецидивирующих форм (более 4-х эпизодов за год) – результат длительного приема антибиотиков, оральных контрацептивов, ношение белья из синтетических тканей.

Задача исследования – разработка оптимальной схемы для лечения рецидивирующего генитального кандидоза у женщин репродуктивного возраста.

Материал и методы

Диагноз группы исследования (34 женщины от 18 до 49 лет) базировался на оценке данных анамнеза, субъективных и объективных клинических признаках, результатах лабораторного обследования. Схема лечения состояла из препарата флюзак-150 (трехкратно через 2 дня), вагинальных суппозиторийев сантеквин (1 раз в сутки в течение 6 дней) и пробиотика.

Результаты и обсуждение

Улучшение состояния большинство пациенток отметили уже на 3-4 день: уменьшилось количество выделений, а также зуд, жжение в области гениталий. Эффективность лечения определялась через 8-10 дней на основании результатов тех же клинико-лабораторных обследований. При выписке было рекомендовано продолжить курс пробиотиков, а также свечи сантеквин (1 раз в сутки, 3 дня) после менструации в течение 3-х циклов. Срок наблюдения составил 6 месяцев, за который только у 1 женщины возник эпизод рецидива.

Выводы

Результаты исследования свидетельствуют об эффективном использовании препарата флюзак-150 в комплексе с вагинальными суппозиториями сантеквин для лечения и профилактики рецидивирующего кандидозного вульвовагинита.

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЖЕНЩИН ПО ТРИМЕСТРАМ БЕРЕМЕННОСТИ

А. И. Шаповалова, А. Г. Киселев

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта» Северо-Западного отделения Российской академии медицинских наук, г. Санкт-Петербург.

Изучение особенностей эмоционального состояния включает субъективную оценку самочувствия, активности, настроения, чувства напряжения, тревоги, уверенности, возбуждения и чувства одиночества, состояния депрессивности, невротизма, агрессии и фрустрации с использованием психологических опросников и оценки в баллах. При беременности такие исследования малочисленны и не дают единого представления о динамике изменений эмоционального состояния по триместрам беременности. Кроме того, современная статистическая обработка данных методом многомерного корреляционного анализа по Пирсону с построением многомерной модели причинно-следственных отношений в форме иерархического кластера или дендрограммы позволяет наглядно видеть структуру и изменения этой структуры при описании эмоционального состояния женщины.

Материал и методы

Обследовано 48 женщин вне беременности, 56 женщин в первом триместре беременности. По нашим данным, у небеременных женщин показатель самочувствия составил $14,9 \pm 1,3$ и находился в диапазоне среднего и выше среднего уровня по оценочной шкале, при этом значения стандартной ошибки достаточно высокие, что свидетельствует о вариативности самооценки. В первом триместре беременности показатель самочувствия низкий – $10,3 \pm 0,9$ балла и достоверно отличается от показателя у небеременных женщин ($p=0,02$). Значение стандартной ошибки низкое, следовательно, ощущение снижения самочувствия, в плане самооценки эмоционального состояния при беременности, характерно для большинства обследованных беременных.

Результаты и обсуждение

Эмоциональное состояние активности у небеременных высокое – $15,1 \pm 0,7$. В первом триместре беременности активность умеренно снижается, составляя $11,1 \pm 1,2$. Изменение настроения в начале беременности не получило достоверного уровня, составляя $13,7 \pm 3,6$ и $12,2 \pm 2,5$ соответственно. Уровень эмоционального напряжения у небеременных можно считать низким ($8,9 \pm 0,8$), а низкое значение стандартной ошибки означает, что большинство обследованных женщин не испытывает напряжения. У беременных на раннем сроке напряженность высокая ($18,6 \pm 2,8$), различие достоверно в 99,9%. Однако, значение стандартной ошибки высокое, что показывает разброс в оценке ощущений, таким образом, осознание состояния беременности является большим эмоциональным стрессом для женщины. Состояние тревожности у небеременных среднее ($10,5 \pm 1,2$) и повышается при беременности до $13,9 \pm 1,0$ (достоверность различия 95%). Значение стандартных ошибок показывает четкость тенденций. Состояние уверенности высокое ($17,8 \pm 5,6$) у небеременных и снижается при беременности до $14,2 \pm 4,2$, но из-за высоких стандартных ошибок в выборках различия недостоверны. Возбудимость у беременных выше, составляя $13,2 \pm 1,3$ против $9,3 \pm 1,1$ (различие достигает 99%). Имеются четкие тенденции к проявлению состояния возбудимости, учитывая низкое значение стандартной ошибки. Ощущение одиночества имеет среднее значение вне беременности ($29,3 \pm 7,7$), а при беременности в первом триместре – $24,7 \pm 6,9$, различие не достоверно. Депрессивность составила $40,0 \pm 6,4$ и $63,6 \pm 6,0$ соответственно. То есть, с момента возникновения беременности, уровень негативных

переживаний повышается. При этом уровень достоверности различия составляет 99%. Уровень невротизации у беременных серьезно возрастает с низкого ($15,4 \pm 3,8$) до среднего уровня ($30,4 \pm 4,4$) с вероятностью 99%. По сравнению с небеременными, у беременных женщин, находящихся в первом триместре беременности, несколько возрастает уровень агрессивности – с $10,5 \pm 1,2$ до $13,7 \pm 1,1$ (различия достоверны на 95% уровне). Степень фрустрации имеет динамику с $8,4 \pm 1,0$ до $9,3 \pm 0,9$, различия недостоверны, оставаясь достаточно низкими, следовательно, состояние неудовлетворенности жизнью не связано с беременностью. В целом, получено много достоверных данных о различии выраженности психических состояний между беременными и небеременными женщинами – 8 из 12 возможных. Существенное различие в 99% достигают 3 из них: напряжение, депрессивность, невротизм. По сущности, беременность – это стресс. Первый триместр характеризуется возрастанием негативных тенденций в эмоциональном состоянии женщины. Получено 36 из 112 возможных взаимосвязей показателей эмоциональных состояний у небеременных (21 с 95% достоверностью и 15 с 99%) и 30 (17 и 13 соответственно) у беременных в первом триместре.

Выводы

По данным кластерного анализа в начале беременности происходит дезинтеграция системы эмоциональных состояний – переживания женщин становятся более изолированными друг от друга. При этом ядром кластера (4 связи) для небеременных является состояние уверенности. Чем выше состояние уверенности, тем лучше настроение и ниже уровень фрустрации, депрессивности и одиночества. Состояние одиночества связано с уровнем невротизма, а настроение – с самочувствием. Ядро связей кластера при беременности в первом триместре составило состояние напряжения (4 связи), связанное с уровнем эмоционального возбуждения, самочувствием, агрессивностью и невротизацией. Самочувствие связано с настроением. Чем выше уровень невротизации, тем выше тревожность беременных. Полученные данные позволяют учитывать изменение эмоциональных состояний в первом триместре беременности при работе психолога и выборе адекватной психологической и медикаментозной коррекции при проведении терапии.

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНЫЕ ТРУДЫ МЕЖДУНАРОДНОГО МЕДИЦИНСКОГО ФОРУМА «РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ: ПРОБЛЕМЫ, ПУТИ, РЕШЕНИЯ И ДОСТИЖЕНИЯ»

Л. Р. Абдрахманова, Л. Е. Терегулова, Д. М. Мусина Изоантигеноиммунная тромбоцитопения при резус- изоиммунизации и отягощенном анамнезе.....	3
Р. М. Банахевич, К. Б. Акімова, А. В. Єчин, О. А. Вдовіченко, К. О. Парієнко Особливості оперативних втручань у жінок з постгістеректомічним пролапсом.....	6
А. А. Бирюков, С. А. Яковенко Новый метод селекции сперматозоидов методом вязкой среды.....	12
К. В. Воронин, А. М. Алале, В. И. Чуйко, В. А. Кривой, В. В. Резниченко Этиотропная коррекция влагалищного дисбиоза в программе подготовки к плановому кесаревому сечению и профилактики гнойно-септических осложнений.....	24
О. О. Єгоров Особливості перебігу пологів у жінок після органозберігаючого лікування передраку і початкових стадій раку шийки матки.....	30
И. И. Иванов, М. В. Черипко, Н. В. Косолапова, Е. Н. Прочан Тактика ведения женщин с гиперпластическими процессами эндометрия Клиническая лекция.....	34
І. В. Кравчук Кількісне визначення генотипів вірусу папіломи людини високого канцерогенного ризику як маркер прогресії цервікальних інтраепітеліальних неоплазій.....	43
М. В. Криштопа, А. С. Фуксзон Современная терапия и профилактика инфекций мочевыводящих путей у женщин.....	49
О. М. Куса Морфологічні зміни посліду як маркери діагностики внутрішньоутробного інфікування.....	54

С. А. Ласачко Доказательная фитотерапия дисгормональных заболеваний молочных желез.....	63
В. А. Линде, Л. Р. Томай, В. О. Гунько, Т. Н. Погорелова, Н. В. Ермолова Модификация протеомного спектра перитонеальной жидкости при эндометриозе	71
В. В. Литвинов, А. Н. Сулима, С. А. Яковенко Отдельные главы истории экстракорпорального оплодотворения в мире и в Крыму: аргументы и факты.....	75
Е. Д. Мирович, Ю. В. Бевзенко, П. Ф. Шаганов, С. В. Зелюк Результаты различных методов апикальной фиксации при пролапсе тазовых органов у женщин трудоспособного возраста.....	88
Е. Д. Мирович, Е. Е. Мирович, В. А. Митюков, С. А. Петренко Опыт органосохраняющего хирургического лечения миомы матки.....	96
Е. Д. Мирович, Е. Е. Мирович, Н. А. Чурикова, П. Ф. Шаганов Гистерорезектоскопия после временной окклюзии маточных сосудов.....	104
Е. Е. Мирович, Е. Д. Мирович, П. Ф. Шаганов Сравнительная оценка результатов лапароскопической и лапаротомической гистерэктомии с тазовой лимфаденэктомией при раке эндометрия I стадии.....	107
Л. Г. Назаренко, Е. В. Тарусина Низкий рост женщины в контексте акушерского и перинатального риска.....	114
Т. Р. Стрельцова, Л. П. Гавриш, Р. М. Банахевич, К. Б. Акімова, К. О. Парієнко Особливості гормональної контрацепції у ВПЛ-інфікованих жінок репродуктивного віку з патологією шийки матки.....	122

В. А. Струкова, О. Д. Константинова, Л. А. Первушина, В. А. Козлова, А. А. Попов, Е. С. Фурер Оценка эффективности применения пробиотика «Споробактерин жидкий» в реабилитации женщин после длительной внутриматочной контрацепции.....	129
В. Г. Сюсюка, О. В. Плотник, С. Д. Тржецинський, Е. В. Комарова, Е. В. Пейчева, І. А. Мащенко, М. О. Михайленко Застосування «Нормотону» у комплексній терапії вагітних з невиношуванням.....	132
А. В. Чайка, С. А. Айкашев, М. Ю. Бусурин, В. Г. Воробьёва, С. С. Фролов, Т. С. Побержина Психофизический дискомфорт и рецептивное оптическое пространство у женщин с предменструальным синдромом.....	145
В. И. Черний, В. С. Костенко, Е. А. Бернадинер Оптимизация интенсивной терапии артериальной гипертензии у беременных и родильниц с тяжелой преэклампсией.....	148
П. Ф. Шаганов Анализ причин возникновения спаечного процесса органов малого таза у гинекологических больных репродуктивного возраста.....	154
В. В. Шерер, С. В. Тимофеева Сравнительная характеристика современных методов скрининга ВПЧ-инфекции и рака шейки матки (по данным современной литературы).....	158
Т. П. Яремчук Современные аспекты синдрома воспалительного ответа плода (Обзор литературы).....	165

МАТЕРИАЛЫ МЕЖДУНАРОДНОГО
МЕДИЦИНСКОГО ФОРУМА
«РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ:
ПРОБЛЕМЫ, ПУТИ, РЕШЕНИЯ И ДОСТИЖЕНИЯ»

- О. О. Бакай, Т. С. Головки, Л. И. Воробьева, С. В. Неспрядько, И. В. Гончарук
Можливості ультразвукового дослідження із використанням
доплерографії для діагностики рака шийки матки..... 180
- В. В. Бибик
Уровень циркулирующих иммунных комплексов и их молекулярный
состав у женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией
в условиях первичной медико-санитарной помощи..... 181
- О. В. Булаченко, М. А. Михальчук, Т. В. Перебендюк
Трансмісія стрептокока групи В від матері плоду і
новонародженому..... 182
- Л. И. Воробьева, С. В. Неспрядько, И. В. Гончарук, В. В. Шептицкий
Применение миниинвазивных технологий в лечении пациенток
с онкогинекологическими заболеваниями..... 185
- К. В. Воронин, Т. О. Лоскутова, Н. В. Давиденко
Состояние системы гемостаза при невынашивании беременности,
ассоциированном с генетическими тромбофилиями..... 186
- Д. А. Говсеев
Некоторые иммунологические нарушения у женщин
с эктопией шейки матки..... 189
- С. А. Зайналова, С. П. Синчихин, Л. В. Степанян
Влияние работы газоперерабатывающего комплекса
на состояние здоровья женщин..... 191
- А. Г. Киселев, А. И. Шаповалова, А. А. Кондратьев
Особенности эффективного применения опиоидных анальгетиков
при обезболивании родов..... 192

С. Г. Магакян, С. П. Синчихин, Л. В. Степанян Клинические различия пациенток с миомой матки.....	195
М. В. Макаренко, И. Ю. Кузьмина Сравнительный анализ частоты материнских и плодовых генных тромбофилий при синдроме задержки роста плода различной степени тяжести.....	196
Е. И. Малыгина, Т. И. Виноградова, Н. В. Заболотных, М. Л. Витовская, Р. А. Щеголева, Д. А. Ниаури, А. А. Муртузалиева Доклиническое изучение влияния нового противотуберкулезного препарата Перхлозон® на состояние потомства.....	197
В. И. Пирогова, Т. П. Яремчук Обоснование применения фосфолипидов, аргинина и пробиотиков в комплексном лечении больных сифилисом беременных.....	200
Л. Е. Селина, В. Н. Конкин, Н. В. Маслова, О. Д. Константинова, О. А. Кузина, Е. П. Кастрова Клинический случай разрыва аневризмы синуса Вальсальвы у беременной.....	204
А. В. Чайка, С. А. Айкашев, С. А. Перекрестов, О. А. Чурилова Лечение персистирующей папилломавирусной инфекции женщин.....	206
А. В. Чайка, С. А. Айкашев, С. А. Перекрестов, О. А. Чурилова Лечение рецидивирующего кандидозного вульвовагинита.....	207
А. И. Шаповалова, А. Г. Киселев Особенности изменения психоэмоционального состояния женщин по триместрам беременности.....	208

НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ

**РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ:
ПРОБЛЕМЫ, ПУТИ, РЕШЕНИЯ И ДОСТИЖЕНИЯ**

**СБОРНИК НАУЧНЫХ ТРУДОВ
И МАТЕРИАЛОВ МЕЖДУНАРОДНОГО
МЕДИЦИНСКОГО ФОРУМА
г. Судак, 6-8 мая 2014 г.**

Ответственный за выпуск – Е. Н. Прочан

Сдано в печать 25.04.2014 г. Подписано в печать 28.04.2014 г.
Гарнитура «Times New Roman». Формат 60x84¹/₁₆. Бумага офсетная.
Печать – цифровая. Объем 13,5 п. л.
Тираж 300 экз.

Издательство и печать «ОДЖАКЪ».
г. Симферополь, ул. Трубаченко, 23А,
www.osaq.prom.ua

Свидетельство о внесении субъекта издательской деятельности в
Государственный реестр издателей, изготовителей и распространителей
издательской продукции
ДК № 1404 от 25.06.2003 г.