

7. Dhara, S. S.; Riley, R. (Ed.) (2011). Jet Ventilation and Anaesthesia – A practical guide to understanding jet ventilation and its current applications in clinical anaesthetic practice Australasian Anaesthesia 2011. Invited papers and selected continuing education lectures, 79–92.

8. Hunsaker, D. H. (1994). Anesthesia for microlaryngeal surgery: the case for subglottic ventilation. Laryngoscope, 104 (8 Pt 2 suppl 65), 1–30.

9. Kalezić, N. et al. (2013). Subglottic high frequency jet ventilation in management of bilateral vocal fold paralysis: A case report. HealthMed, 7 (4), 1262.

10. Samarütel, J. (2011). 20 Years of Experience with Normofrequent subglottic/intratracheal Jet Ventilation. Joined Papers on Jet Ventilation, Edited by Baer GA. Tampere, Tampere University Press, 43–44.

11. Davies, J. M. et al. (2009). The Hunsaker Mon-Jet tube with jet ventilation is effective for microlaryngeal surgery. Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie, 56 (4), 284–290. doi: 10.1007/s12630-009-9057-2

12. Hu, A. et al. (2012). Hunsaker Mon-Jet tube ventilation: a 15-year experience. Laryngoscope, 122 (10), 2234–2239. doi: 10.1002/lary.23491

Дата надходження рукопису 16.01.2015

Дубров Сергій Олександрович, доктор медичних наук, професор, кафедра анестезіології та інтенсивної терапії, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, пров. Лабораторний, 14-20, м. Київ, Україна, 01133

E-mail: sergii.dubrov@gmail.com

Покришень Денис Олегович, лікар-анестезіолог, відділення анестезіології, ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України», вул. Зоологічна, 3, м. Київ, Україна, 03057

E-mail: denpdoden@yahoo.com

УДК 618.131/.138-007.43/.44-036.87-092-07-089-036.83

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.37474

ВИБІР ГОРМОНАЛЬНОЇ КОНТРАЦЕПЦІЇ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ІНФІКОВАНИХ ВІРУСОМ ПАПІЛОМИ ЛЮДИНИ

© Т. Р. Стрельцова, Д. А. Хасхачих, Т. В. Демченко

Проведені дослідження, щодо вибору гормональної контрацепції у жінок репродуктивного віку, інфікованих вірусом папіломи людини (ВПЛ) та патологією шийки матки. Результати досліджень показали, що зниження кількості естрогенових рецепторів у нормальному епітелії необхідно розглядати як предиктор розвитку передракових процесів шийки матки у ВПЛ-інфікованих жінок з патологією шийки матки. Використання мікродозованих оральних контрацептивів зі вмістом етинілестрадіолу 15–20 мкг, можна рекомендувати як оптимальний метод гормональної контрацепції

Ключові слова: вірус папіломи людини, гормональна контрацепція, комбіновані оральні контрацептиви

Aim and Methods. To address the issue of selection of hormonal contraception in women of reproductive age who are infected with human papilloma virus (HPV) were carried out immunohistochemical studies of the tissues of the cervix to determine the level of estrogen (ER) and progesterone receptor (PR) and their ratio at 120 women diagnosed with HPV-high risk types (16,18, 32,33 types) and 120 healthy women who is OK with different content of ethinyl estradiol.

Results and conclusions. The results showed that the use of ultra-low-dose oral contraceptives containing 15–20 mcg of ethinyl estradiol can be recommended as the optimal method of hormonal contraception in women of reproductive age who are infected with human papilloma virus (HPV)

Keywords: human papilloma virus, hormonal contraception, combined oral contraceptives

1. Вступ

Враховуючи широке застосування оральних контрацептивів (ОК) серед жінок репродуктивного віку та значне розповсюдження вірусу папіломи людини, актуальним залишається питання вибору комбінованих ОК у жінок з патологією шийки матки та ВПЛ-інфекцією.

2. Постановка проблеми

Незважаючи на наявність розроблених засобів профілактики раку шийки матки, ця патологія займає

одне з перших місць серед онкозахворювань у жінок репродуктивного віку. Враховуючи широке застосування комбінованих ОК, необхідно визначити найбільш раціональні види гормональної контрацепції для жінок, що інфіковані ВПЛ з урахуванням стану епітеліального шару шийки матки та імунологічного гомеостазу.

3. Літературний огляд

В останні роки в Україні, значно виросло число жінок, які застосовують комбіновані оральні контра-

цептивні (КОК). Це обумовлено їх високою контрацептивною ефективністю та лікувальними неконтрацептивними властивостями цих препаратів. Водночас, враховуючи сучасні соціальні реалії, спостерігається значне поширення ВПЛ серед жінок репродуктивного віку та зростання передракових процесів на шийці 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. Незважаючи на сучасні дослідження, серед науковців немає однозначного погляду на вплив ОК на розвиток передракових процесів та раку шийки матки [1, 2].

Проведена значна кількість досліджень, що присвячена вивченню впливу ОК на стан епітелію шийки матки, піхви і особливості місцевої та загальної імунної відповіді [4, 5]. Більшість дослідників констатують наявність гіперплазії епітелію шийки матки та зниження місцевої та загальної імунної відповіді [6]. Наведені результати були отримані при застосуванні ОК з досить, високими дозами етінілестрадіолу (35–50 мкг) і гестагенами також у досить високих дозах. Крім того, деякі автори не виявили негативного впливу ОК на канцерогенез та імунітет [6].

4. Дослідження методів гормональної контрацепції

Дослідження виконувалось впродовж 2010–2014 років на базі центру патології шийки матки КЗ «ДМКЛ № 9» ДОР» м. Дніпропетровськ.

Із дослідження були вилучені: жінки, у яких були протипоказання щодо застосування, або алергічні 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 (К) склали 30 здорових жінок не інфікованих ВПЛ, які не отримували гормональну контрацепцію.

Досліджувану групу (А) склали 120 жінок з діагностованою ВПЛ-інфекцією високоонкогенних типів (16,18, 32,33 типи), розподіл на групи проводився за методом простої рандомізації за поінформованим узгодженням. Сформована група ІА – 30 жінок, які не застосовували комбіновані ОК, ІІА група – 30 жінок, які використовували монофазні низькодозовані комбіновані ОК з вмістом етінілестрадіолу 30 мкг та 150 мкг дезогестрелу; ІІІА група – 30 жінок з, які приймали мікродозовані комбіновані ОК з вмістом етінілестрадіолу 15–20 мкг та 150 мкг дезогестрелу.

Усі жінки, які приймали участь у дослідженні, використовували комбіновані ОК у стандартному режимі (21 день прийому КОК та 7 днів – перерва). Усі дослідження проводились згідно діючим наказам МОЗ України. 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.

5. Апробація результатів дослідження.

За віком жінки у контрольній та досліджуваніх групах були розподілені майже однаково. 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 ІА. 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.

Серед перенесених гінекологічних захворювань переважали запальні захворювання шийки матки та піхви. Звертає на себе увагу велика частота цервікальної інтраепітеліальної неоплазії 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 рецепторного апарату у біоптатах шийки матки встановлені особливості співвідношення естрогенових (ER) та прогестеронових рецепторів (PR) в залежності від застосування різних видів комбінованих оральних контрацептивів (табл. 1).

Враховуючи естрогензалежність епітелію шийки матки, висока частота виявлення естрогенових рецепторів відмічалась у біоптатах неушкодженого епітелію та при фонових процесах на шийці матки. Значне зниження естрогенових рецепторів було діагностовано у біоптатах тканин шийки матки, які уражені ВПЛ, що пов'язано з інтеграцією вірусної ДНК у геном клітини та порушенням експресії рецепторних білків (табл. 1). Звернуло на себе увагу зниження кількості ER після тривалого прийому високо дозованих ОК. Після прийому мікродозованих комбінованих ОК, навпаки, відбувалося підвищення частоти виявлення ER, що є результатом мінімального впливу на гормональний фон цієї групи препаратів.

Ступінь важкості цервікальної інтраепітеліальної неоплазії напряму корелює з кількістю ER. Для визначення прогресування диспластичних ушкоджень цервікального епітелію проведено дослідження експресії ER та PR у обстежених жінок.

Таблиця 1

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

Показники	Контроль	ІА (n=30)		ІА (n=30)		ІІА (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. (%)	2,9	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	90,0**	90,0	83,3**	100	50,0*
PR у незміненому епітелії (%)	4,1	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	0,3	0,18	1,0*
Відношення ER/PR в незміненому епітелії	31,0	9,33	6,5**	6,75	8,0	4,33	29,0*

Примітка: * – відмінність до та після спостереження вірогідна, при $p < 0,05$

** – відмінність вірогідна при порівнянні з групою контролю, при $p < 0,05$

Як показано у табл. 1, частота виявлення PR у фолікулярній фазі менструального циклу у здоровому епітелію шийки матки та при фонових процесах не перевищувала 20 %. Слід звернути увагу на вірогідне зниження кількості PR у клітинах незміненого епітелію шийки матки серед жінок, які тривало застосовували мікродозовані комбіновані ОК (ІІІ 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 ІІІ 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 епітелій шийки матки 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 ІІІА 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 позитивний вплив на стан шийки матки мікродозованих ОК.

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 (ІІІ група), у яких ER/PR збільшилося з 0,18 до 1 ($p < 0,05$). 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.

При проведенні загальнокореляційного аналізу було виявлено 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 ($r = 0,59$, $p < 0,05$).

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 людського організму з ВПЛ. Впровадження імуногістохімічних досліджень експресії стероїдних рецепторів у епі-

телії шийки матки дозволить надійно прогнозувати імовірність прогресування клітин, уражених ВПЛ-інфекцією, у дисплазію та рак шийки матки.

6. Висновки

Застосування мікродозованих оральних контрацептивів зі вмістом етинілестрадіолу 15–20 мкг, забезпечують збереження нормального відношення експресії ER/PR, завдяки мінімального впливу на імунну систему, зберігаючи фізіологічні процеси елімінації поверхневих шарів (не відрізняються від жінок, що не використовують гормональну контрацепцію), що призводить до зменшення частоти дисплазії епітелію шийки матки.

Таким чином, використання мікродозованих оральних контрацептивів зі вмістом етинілестрадіолу 15–20 мкг, можна рекомендувати як оптимальний метод гормональної контрацепції у жінок репродуктивного віку інфікованих вірусом папіломи людини.

Література

1. Серов, В. Н. Гинекологическая эндокринология [Текст] / В. Н. Серов, В. Н. Прилепская, Т. В. Овсянникова. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 528 с.
2. Планування сім'ї [Текст] / під ред. Н. Я. Жилки, І. Б. Вовк. – К.: Наука, 2006. – 536 с.
3. Сенчук, Ф. Я. Контрацепция (возможности и опасности) [Текст] / Ф. Я. Сенчук, Б. М. Венцовский, И. Б. Вовк, И. А. Доскоч. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 224 с.
4. Сметник, В. П. Неоперативная гинекология [Текст] / В. П. Сметник, Л. Г. Тимулович. – М.: МИА, 1997. – 591 с.

5. Шипицына, Е. В. Применение теста Фемофлор для оценки микробиоценоза влагалища [Текст] / Е. В. Шипицына, З. М. Мартикайнен, Н. Е. Воробьева // Журн. акушерства и женских болезней. – 2009. – № 3. – С. 44–50.

6. Santin, A. D. HPV 16/18 E7-pulsed dendritic cell vaccination in cervical cancer patients with recurrent disease to standard treatment modalities [Text] / A. D. Santin // Gynecologic Oncology. – 2006. – Vol. 100, Issue 3. – P. 469–478. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.09.040

References

1. Serov, V. N. (2006). Gynecologycheskay endocrinologiya [Gynaecological endocrinology]. MEDpress-inform, 528.
2. Gilka, N. Ya. (Ed.) (2006). Planuvany cimii [Family planning]. Kiev: Nauka, 536.
3. Senchuk, F. Ya., Venckovskiy, B. M., Vovk, I. B., Doscoch, I. A. (2005). Kontracepcia (vozmognosti i opasnosti) [Contraception (opportunities and threats)]. Moskow, Russia: MEDpress-inform, 224.
4. Smetnik, V. P., Timulovich, L. G. (1997). Neoperativnaya gynekologiya [Non-operative gynecology]. Moskow, Russia: MIA, 591.
5. Shipicina, E. V., Martikainen, N. E., Vorobe'va, N. E. (2009). Primenenie testa Femafloor dlya ocenki mikrobiocenosa vlagalisha [The application of the test Femafloor for the evaluation of vaginal microbiocenosis]. Journal Obstetrics and women's diseases, 3, 44–50.
6. Santin, A. D. (2006). HPV 16/18 E7-pulsed dendritic cell vaccination in cervical cancer patients with recurrent disease to standard treatment modalitie. Gynecologic Oncology, 100 (3), 469–478. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.09.040

*Рекомендовано до публікації: д-р мед. наук, професором Потановим В. О.
Дата надходження рукопису 12.01.2015*

Стрельцова Тетяна Романівна, кандидат медичних наук, асистент, кафедра акушерства і гінекології, Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», вул. Дзержинського, 9, м. Дніпропетровськ, Україна, 49044

Хасхачих Дмитро Анатолійович, кандидат медичних наук, асистент, кафедра акушерства і гінекології, Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», вул. Дзержинського, 9, м. Дніпропетровськ, Україна, 49044
E-mail: doc-dhas@yandex.ru

УДК 577:[616-018.2:616-092]

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.37581

РОЛЬ ОБМЕННЫХ ПРОЦЕССОВ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ РАЗНОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ В ЖЕЛУДКЕ

© С. Б. Павлов

Соединительная ткань существенным образом вовлечена в патологические процессы в желудке. При поверхностном воспалении процессы синтеза и деградации коллагена находятся в некотором равновесии, а увеличение интенсивности патологического процесса приводит к нарушению этого равновесия. Содержание свободного и пептидно-связанного окситропина в сыворотке крови и содержание раково-эмбрионального антигена повышаются с увеличением тяжести патологического процесса в желудке

Ключевые слова: соединительная ткань, метаболизм, деградация, биосинтез, коллаген, окситропин, желудок, тяжесть патологического процесса