

УДК 618.145-007.61-092-07-085

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГОРМОНОТЕРАПИИ ПРИ АТИПИЧЕСКОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ У БОЛЬНЫХ С МИКРОСАТЕЛЛИТНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТЬЮ И МЕТИЛИРОВАНИЕМ ГЕНА ESR

ЩЕРБИНА Н.А., КАРТАШОВА М.А.

г. Харьков

Цель и задачи исследования: изучить клиническую эффективность гормонотерапии АГЭ в зависимости от возраста больных, наличия микросателлитной нестабильности (MSI) и метилирования гена ESR.

Материалы и методы исследования

Обследовано 67 больных с АГЭ в возрасте от 35 до 69 лет с морфологически верифицированным диагнозом. У всех больных в ткани методом полимеразно-цепной реакции было изучено наличие MSI и метилирование гена ESR, а гормонотерапия проведена согласно протоколу МОЗ Украины № 676 от 31.12.2004 г.

Результаты исследования и их обсуждение

Частота ациклических кровянистых выделений до начала лечения была одинаковой и не зависела от наличия у пациентов MSI, эпигенетического нарушения гена ESR. После окончания лечения лучший эффект достигнут при наличии у пациентов эпигенетических нарушений гена ESR (частота жалобы уменьшилась в 3,5 раза), а худший – в группе больных с сочетанием фенотипа MSI+ и нарушением экспрессии гена ESR (частота жалобы уменьшилась в 1,5 раза). У больных с метилированием гена ESR рецидив АГЭ был отмечен в 28,6% случаев. Худшие результаты были достигнуты в группе пациентов с фенотипом MSI+ (66,6%), а в случае сочетания у больных MSI и метилирования гена ESR частота рецидивов составила 50,0%.

Выводы

Независимо от возраста эффективность стандартной гормонотерапии АГЭ достоверно снижается при диагностировании у больных MSI, метилирования гена ESR или их сочетания, что требует своевременной коррекции терапии или использования более радикальных методов лечения.

УДК 612.015.3:577.115.3] 612.11: 618.14-005.1-055.25

ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ АРАХІДОНАТУ ТА ЗМІНИ АГРЕГАТНОГО СТАНУ КРОВІ У ДІВЧАТОК ІЗ РЕЦИДИВАМИ АНОВУЛЯТОРНИХ ПУБЕРТАТНИХ МАТКОВИХ КРОВОТЕЧ

ЮЗЬКО О.М., ХОДАН А.Г., БОДНАРЮК О.І.

м. Чернівці

Проблема збереження і зміцнення репродуктивного здоров'я в Україні має важливе соціальне та економічне значення. Однією з причин цього є зростання порушень становлення менструальної функції серед дівчат пубертатного віку та недостатня ефективність лікування порушень статевого дозрівання в підлітковому віці, в тому числі пубертатних маткових кровотеч [1,2,8]. Незважаючи на те, що розлади менструальної функції в популяції рееструються не частіше одного відсотка, в структурі захворюваності дівчат вони за-

ймають провідне місце. Їх частота серед гінекологічної патології дівчат-підлітків становить від 8-10 до 25% [3,6]. Пубертатні маткові кровотечі у сучасних підлітків характеризуються затяжним перебігом із частими рецидивами (до 30%) і тривалою втратою працездатності [4,7]. На думку О.В. Уварової (2004), «можливою причиною рецидивів є недооблік ініціюючого й основного факторів патогенезу захворювання, тому що нерідко клініцисти при веденні дівчаток з матковими кровотечами зупиняються на етапі досягнення гемостазу, тим самим підмінюють захворювання всієї репродуктивної системи одним із симптомів — матковою кровотечею» [5]. Зміни у системі регуляції агрегатного стану крові при рецидивах пубертатних маткових кровотеч органічно включені в єдиний патогенетичний комплекс із змінами у нервовій та ендокринній системах, тому вивчення цих патобіохімічних дефектів має значну теоретичну і практичну важливість, визначаючи нові напрямки патогенетичної терапії та профілактики рецидивів ановуляторних пубертатних маткових кровотеч.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження метаболізму арахідонату та системи регуляції агрегатного стану крові проводилось у 90 дівчаток із пубертатними матковими кровотечами, які знаходились на стаціонарному лікуванні в гінекологічному відділенні клінічного пологового будинку № 1 м. Чернівці. Контрольну групу склали 20 дівчаток із фізіологічним перебігом менструального циклу.

Для визначення рівня простагландинів кров збирали вранці натще з ліктьової вени хворих в охолоджені пробірки з трилоном Б. Одразу після взяття кров центрифугували при 3000 об./хв. протягом 30 хв. для отримання плазми. Плазму розфасовували в стерильні одноразові пластикові пробірки та заморожували при -30о С. Концентрації простагландину E2 (ПГЕ2), простагландину F2a (ПГФ2a), 6-кето-ПГФ1a та тромбоксану B2 (TxB2) в плазмі крові визначали радіоімунологічно за допомогою наборів реактивів фірми “Amersham”, Англія, екстракцію проводили на колонках C2 або C8 “Amprer”, Англія, етилацетатом з радіометрією проб на комплексах апаратури “Гама-1” і “Гама-12”.

Для вивчення агрегатного стану крові як стабілізатор використовували 3,8% розчин цитрату натрію (1:9). Стан тромбоцитарно-судинного гемостазу оцінювали за відсотком адгезивних тромбоцитів (В.П. Мищенко и соавт., 1980), а також за індексом спонтанної агрегації тромбоцитів (A.Tacolla et al., 1980). Загальний коагуляційний потенціал крові (час рекальцифікації плазми, протромбіновий та тромбіновий час (ТЧ), активований парціальний тромбoplastиновий час), фібринолітичну активність плазми, потенційну активність плазміногену, рівень фібриногену у плазмі, активність антитромбіну III, концентрацію розчинних комплексів фібрин-мономерів у крові та продуктів деградації фібрин/фібриногену в сечі, а також урокіназну активність сечі визначали за допомогою реактивів науково-виробничої фірми “Simko-Ltd”, Львів.

Статистична обробка матеріалів проводилась за допомогою комп'ютерних програм “Excel-2010” та “STATISTICA 9.0” (Statsoft, Inc.), „Biostatistics v.4.03 for Windows”.

Результати дослідження та їх обговорення

Згідно наших досліджень у хворих з рецидивами ановуляторних пубертатних маткових кровотеч зміни загального коагуляційного потенціалу характеризувались скороченням часу рекальцифікації плазми на 17,81% відносно даних осіб контрольної групи, протромбінового часу на 9,60% та значного подовження тромбінового часу (в 1,56 рази відносно контрольних даних). Подовження ТЧ є результатом порушення процесу поляризації фібрин-мономерів, що характерно для внутрішньосудинного згортання крові. Нами відмічено зростання розчинних комплексів фібрин мономерів у плазмі крові у (у 2,65 рази відносно даних осіб контрольної групи) та поява у сечі продуктів деградації фібрин/фібриногену. Активність фібрин стабілізуючого фактору при цьому не відрізнялась від контрольних даних, що вказує на розвиток лише початкових етапів внутрішньосудинної гемокоагуляції. Проаналізувавши виявлені зміни у всіх ланках системи регуляції агрегатного стану крові ми виявили, що у дівчаток основної групи найбільших перетворень зазнає тромбоцитарно-судинна ланка – відсоток адгезивних тромбоцитів (ВАТ) був в 1,34 рази меншим за контрольний рівень, а індекс їх спонтанної агрегації (ІСАТ) у середньому сягав величин в 2,52

рази нижчих за дані осіб контрольної групи. Зменшення ICAT та VAT у хворих з даною недугою переконливо свідчить про зниження активності тромбоцитів. Таким чином, зміни загального потенціалу гемокоагуляції у дівчаток з пубертатними матковими кровотечами мають складний і неоднозначний характер: активація внутрішнього шляху утворення протромбіназного комплексу відбувається за відсутності змін з боку зовнішнього шляху згортання крові і супроводжується пригніченням фібриногенезу та гіпофібриногенемією. Підтвердженням переважання у хворих з рецидивами ановуляторних пубертатних маткових кровотеч процесів гіпокоагуляції служили і отримані нами дані результатів дослідження антикоагулянтної, фібринолітичної систем та антиплазмінового потенціалу крові. У дівчаток із даною недугою сумарна фібринолітична активність плазми крові була на 23% вищою, ніж у контролі. Варто зазначити, що інтенсивність неферментативного фібринолізу зростала в 1,83 рази, тоді як ферментативна фібринолітична активність підвищувалась лише на 14,91%. Отже, у дівчаток з рецидивом маткової кровотечі відбувалось порушення структури сумарної фібринолітичної системи активності плазми крові – частка неензиматичного лізису фібрину суттєво збільшувалась. Потенційна активність плазміногену при цьому не змінювалась, тоді як інтенсивність Хагеман-залежного фібринолізу зростала, і на 13,05% перевищувала дані осіб контрольної групи ($p < 0,001$).

При дослідженні ейкозаноїдної регуляції тромбоцитарно-судинного гемостазу при ановуляторних пубертатних маткових кровотечах нами встановлено, що порушення в системі первинного гемостазу у дівчаток з даним захворюванням, можливо, пов'язане із змінами окислювального метаболізму арахідонової кислоти з перевагою синтезу судиннорозширюючого ПГЕ2 (в 1,79 раз) та антиагрегантного простагліцину, що порушує процес адгезії та агрегації тромбоцитів.

Висновки

При рецидивах ановуляторних маткових кровотеч у дівчат спостерігаються зміни окислювального метаболізму арахідонової кислоти з перевагою синтезу ПГЕ2 та антиагрегантного ПГІ2, які суттєво порушують процес адгезії та агрегації тромбоцитів.

Надмірна активація фібринолізу, зниження функціональної активності тромбоцитів та внутрішньосудинна гемокоагуляція, що відбувається за пригнічення фібриногенезу внаслідок накопичення в плазмі крові розчинних комплексів фібрин-мономеру, зумовлена активацією Хагеман-залежного фібринолізу, збільшенням інтенсивності неензиматичного лізису фібрину і підвищенням ферментативної фібринолітичної активності внаслідок активації інкреторної функції нирок.

При ановуляторних пубертатних маткових кровотечах у плазмі накопичується велика кількість похідних порушеного обміну речовин, серед яких чимало розчинних комплексів фібрин-мономерів, які є маркерами хронічного ДВЗ-синдрому та мають негативний вплив на скорочувальну здатність матки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андрієць О. А. Роль ендокринної патології в розвитку гінекологічних захворювань у дівчат / О. А. Андрієць, І. Д. Шкробанець, Ю. В. Цисар // *Здоров'я жінки*. – 2011. – №4 (60). – С.167-169.
2. Вдовиченко Ю. П. Оптимізація медико-соціальної допомоги зі збереження репродуктивного здоров'я дівчаток-підлітків / Вдовиченко Ю. П., Т. М. Тітенко // *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. – 2006. – №3. – С. 96-97.
3. Вовк І. Б. Своєчасна діагностика і терапія пубертатних маткових кровотеч у дівчат за поради репродуктивного здоров'я / І. Б. Вовк // *Нова медицина*. – 2003. – №5. – С. 46-48.
4. Диннік В. О. Пубертатні маткові кровотечі: клініка, патогенез, лікування, прогноз: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук / В. О. Диннік. – Київ, 2010. – 40 с.

5. Уварова Е.В. Принципы междисциплинарного решения проблемы маточных кровотечений пубертатного периода / Е.В.Уварова, Н.М.Веселова // Вопросы современной педиатрии. – 2007. – Т.6, №1. – С.76-79.
6. Hickey M. Menstrual disorders in adolescence: investigation and management / M. Hickey // Human Reproduction Update. – 2003. – Vol. 9, № 5. – P. 493-504.
7. Shayya R. Reproductive endocrinology of adolescent polycystic ovary syndrome / R.Shayya, R.Chang // BJOG. – 2010 – Vol.117 – P.150-155.
8. Zacharin M. Disorders of ovarian function in childhood and adolescence: evolving needs of the growing child. An endocrine perspective / M. Zacharin // BJOG. – 2010 – Vol.117 – P.156-162.

УДК618/177-089/888/11

ВИКОРИСТАННЯ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ ПРИ ЛІКУВАННІ БЕЗПЛІДДЯ В УКРАЇНІ

ЮЗЬКО О.М., ЮЗЬКО Т.А., РУДЕНКО Н.Г.

м. Чернівці

На сьогоднішній день в умовах демографічної кризи гостро постає питання допомоги при безплідному шлюбі [2,4]. Недостатня ефективність методів відновлення фертильності людини стимулювала розвиток нових технологій. Для багатьох жінок допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) є останньою надією на материнство [1,5]. Нові репродуктивні технології включають індукцію овуляції, внутрішньоматкову інсемінацію, запліднення *in vitro* (ЗІВ), інтрацитоплазматичну ін'єкцію сперматозоїда в яйцеклітину (ІКСІ), донацію яйцеклітин і сперматозоїдів, сурогатне материнство. Доказами актуальності та важливості ДРТ та їх практичної реалізації є велика кількість сімейних пар, які знайшли щастя мати дітей [3,6].

Матеріал і методи дослідження

Проведено аналіз статистичних звітів – форми №41 здоров («Звіт про допоміжні репродуктивні технології», затверджено наказом МОЗ України 10.12.2001 №489 та зареєстрованого в Міністерстві юстиції 25.12.2001 за № 1068/6259) Центру медичної статистики МОЗ України.

Результати дослідження та їх обговорення

За даними державних статистичних звітів в Україні у 2013 році було зареєстровано 45573 випадків жіночого (78,2%) та 12704 випадків чоловічого безпліддя (21,8%). Зареєстровано вперше в житті випадків жіночого безпліддя 12448, а чоловічого – 3851 (в 2012 році відповідно: 12579 та 3712 випадків).

За 2001-2005 роки частота жіночого та чоловічого безпліддя реєструється майже на одному рівні, як у жінок, так і у чоловіків. З 2006 році спостерігається зростання частоти реєстрації випадків чоловічого безпліддя майже у 2 рази. Але частота поширеності жіночого безпліддя продовжує залишатися вище чоловічого (у 2013 році – в 4,25 рази). В 2013 році показник частоти випадків жіночого безпліддя склав 4,04 (в 2012 – 3,91), чоловічого – 0,95 (в 2012 – 0,89), показник зареєстрованих вперше в житті випадків жіночого безпліддя склав 1,10 (в 2012 – 1,10), а чоловічого 0,29 (в 2012 – 0,28).

Поширеність безпліддя на окремих територіях України коливається у значних межах. Найвищий рівень діагностики жіночого безпліддя у 2012 році був зареєстрований у Запорізькій – 19,14 (в 2012 – 17,24 на 1000 жінок фертильного віку), Вінницькій – 4,62 (в 2012 – 4,40), Сумській – 4,58 (в 2012 – 4,23) та Херсонській – 4,34 (2012 – 4,10) областях. Найнижчий рівень діагностики жіночого безпліддя був у Рівненській – 2,18 (в 2012