

# ՄԱՆԿԱԲԱՐՁՈՒԹՅՈՒՆ, ԳԻՆԵԿՈԼՈԳԻԱ ԵՎ ՆԵՈՆԱՏԱԼՈԳԻԱ

գիտագործնական հանդես

«Մանկաբարձություն, գինեկոլոգիա և նեոնատալոգիա»  
գիտագործնական հանդես

Գլխավոր խմբագիր  
Ռազմիկ Արշալույսի Աբրահամյան

Խմբագրական խորհուրդ  
Վալերի Վ.Աբրահամյան, Կարեն Ռ.Բաբայան, Արա Ս.Բաբայան,  
Գագիկ Ա.Բեգլարյան, Բեռնար Բլան, Ալեքսանդր Ս.Գասպարյան,  
Դերենիկ Ջ.Դումանյան, Արչիլ Գ.Խոնասուրիձե, Նելլի Գ.Խոստիկյան,  
Վիլեն Պ.Հակոբյան, Արմեն Ռ.Մելիքյան, Արա Մ.Մինասյան,  
Զիգուրու Միսազո, Ռուֆինա Պ.Միրիմանովա, Գագիկ Գ.Մխչյան,  
Գագիկ Ա.Ջիլավյան, Թամարա Ֆ.Սարգսյան, Մեդեա Մ.Վարդանյան,  
Գոհար Պ.Քյալյան, Հարություն Մ.Քուչկյան, Գեորգի Գ.Օկոն

Պատասխանատու քարտուղար  
Գոհար Գ.Ջրբաշյան

Տեխնիկական խմբագիրներ  
Գ.Ս.Ավագյան, Գ.Վ.Փանաջյան, Կ.Է.Ադամյան,  
Մ.Ս.Հակոբյան, Ս.Ս.Մաթևոսյան, Լ.Հ.Բաբախանյան

Թարգմանիչ  
Մ.Ն.Վարդանյան

Հիմնադիրներ՝  
«Պերինատոլոգիայի, մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի ինստիտուտ» ԲԲԸ և  
«Մանկաբարձ-գինեկոլոգների և նեոնատոլոգների ասոցիացիա» ՀԿ

Հրատարակիչ՝  
«Պերինատոլոգիայի, մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի ինստիտուտ» ԲԲԸ  
գրանցման վկայականի համարը՝ 01 Ա No. 004011  
Հասցե՝ ք. Երևան, Մարգարյան 6/2, հեռ.՝ 34-18-83, 39-89-39  
Հանձնված է հրատարակության՝ 10.06.09  
Ստորագրված է տպագրության՝ 23.06.09  
Տպաքանակը՝ 250, ծավալ՝ 44 էջ  
Համարի պատասխանատու՝ Ռ.Ա.Աբրահամյան  
Ձևավորում՝ «Ավտոգրաֆ» հրատարակչության  
Տպագրված է «Վարդ Հրատ» տպագրատանը

Հղումներն անսագրին պարտադիր են:

Ամսագրում հրապարակված նյութերը կարող են  
չարտատպվել խմբագրական խորհրդի տեսակետները:

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

ԳԻՏԱԳՈՐԾՆԱԿԱՆ ՀՈԴՎԱԾՆԵՐ

А.Г.Арутюнян, Особенности иммунного статуса у больных с дисплазией шейки матки.....4

Г.А.Степанян, Оценка эффективности различных методов коррекции минеральной плотности костной ткани у женщин с постменопаузальным остеопорозом .....12

ԳՐԱՎԱՆՈՒԹՅԱՆ ՏԵՍՈՒԹՅՈՒՆ

М.М.Манвелян, Г.Г.Окоев, Предимплантационная генетическая диагностика.....17

Р.Р.Абрамян, Материнская смертность при гнойно-воспалительных заболеваниях у родильниц.....21

ԱՊԱՅՈՒՑՈՂԱԿԱՆ ԲԺՇԿՈՒԹՅԱՆ ԷԶԵՐ

Կելլի Օ’Յենլի, Գոհար Փանաջյան, Կարեն Ադամյան, Միրենան նորություններում.....27

Գ.Վ.Փանաջյան, Կրծքագեղձի կլինիկական հետազոտության դերը կրծքագեղձի քաղցկեղի վաղ հայտնաբերման գործում. արդի որոշ նկատառումներ և առաջարկներ.....30

Կ.Է.Ադամյան, Վաղաժամ ծննդաբերություն. ապացուցողական բժշկության նոր մոտեցումները.....37

ԳԻՏԱԳՈՐԾՆԱԿԱՆ ՀՈԴՎԱԾՆԵՐ

А.Г.Арутюнян

Особенности иммунного статуса у больных с дисплазией шейки матки

Кафедра акушерства и гинекологии

N1 Ереванского государственного медицинского университета им. Мхитара Гераци

Центр планирования семьи и сексуального здоровья

Цель исследования: Изучение особенностей иммунного статуса у женщин с дисплазией шейки матки в зависимости от гистологического варианта дисплазии и возраста пациентки.

Материал и методы исследования: Обследованию подверглись 82 пациентки в возрасте от 17 до 60 лет с выявленной дисплазией шейки матки. Наибольшее количество женщин были репродуктивного возраста (средний возраст 37,8 лет). Все пациентки были разделены на 2 группы в зависимости от возраста: I группа – моложе 30 лет (n=42) и II группа – старше 30 лет (n=40). Произведено цитологическое, кольпоскопическое, морфологическое, иммунологическое исследование. Для определения ДНК HPV вирусов «высокого риска» использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Результаты исследования: Выявлена четкая взаимосвязь между степенью тяжести дисплазии и частотой выявления HPV высокого риска. При возрастании тяжести дисплазии увеличивается число пациенток с 16 типом HPV. У больных II клинической группы (старше 30 лет) исходно наблюдалось снижение основных показателей Т-клеточного звена иммунитета, и состояние иммунологической реактивности зависело от гистологического варианта.

Заключение: Наиболее выраженная иммуносупрессия наблюдалась у больных старшей возрастной группы. Более чем у половины всех пациенток установлен повышенный уровень иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM.

Ключевые слова: дисплазия шейки матки, иммунный статус, иммунодефицитное состояние, вирус папилломы человека.

В последние годы установлено, что при различных формах дисплазии шейки матки имеет место иммунодефицитное состояние, особенно если это связано с наличием вируса папилломы человека (ВПЧ) [1, 2, 3]. Вызывает интерес взаимосвязь изменений в иммунном статусе с наличием клинических проявлений иммунной недостаточности и характер этих взаимосвязей у больных с предраковыми состояниями шейки матки.

Цель исследования

Изучение особенностей иммунного статуса у женщин с дисплазией шейки матки в зависимости от гистологического варианта дисплазии и возраста пациентки.

Материал и методы исследования

Обследованию подверглись 82 пациентки в возрасте от 17 до 60 лет с выявленной дисплазией шейки матки. Наибольшее количество женщин были репродуктивного возраста (сред-

ний возраст 37,8 лет). Все пациентки были разделены на 2 группы в зависимости от возраста: I группа – моложе 30 лет (n=42) и II группа – старше 30 лет (n=40).

Произведено цитологическое, кольпоскопическое, морфологическое, иммунологическое исследование. Для определения ДНК HPV вирусов «высокого риска» использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Цитологическое исследование. Использовался материал из цервикального канала, переходной зоны и эктоцервикса. Мазки окрашивались по Лейшману.

Цитологические критерии дисплазии основывались на степени выраженности дискариоза, изменений со стороны ядер. В зависимости от выраженности дискариоза в клетках различали легкую (CIN I), умеренную (CIN II) и тяжелую (CIN III) дисплазии.

Особое внимание обращалось на наличие в

материале койлоцитов (клеток с наличием просветления вокруг ядер), что косвенно свидетельствует о наличии папилломавирусной инфекции.

Кольпоскопическое исследование проводилось при первичном обращении больной путем простой (обзорной) и расширенной кольпоскопии после дополнительной обработки раствором Люголя и проведения пробы Шиллера.

Морфологическое исследование. У пациенток производилась прицельная биопсия шейки матки под контролем кольпоскопа скальпелем или широкой петлей с обращением особого внимания на широкое иссечение патологического очага, по возможности, в пределах здоровых тканей.

Иммунологическое исследование. Оценка иммунологического статуса включала в себя оценку гуморального иммунитета и иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови.

Имунофенотипирование включало определение основных субпопуляций лимфоцитов с использованием метода проточной цитофлюориметрии.

Процент антигенположительных клеток, экспрессирующих дифференцировочные антигены, определяли в “гейте” лимфоцитов на проточном цитофлюориметре “FACScan” (Becton Diskinson, США).

Для оценки гуморального иммунитета определяли концентрацию иммуноглобулинов G, A, M в сыворотке крови с использованием моноспецифических сывороток методом радиальной иммунодиффузии в геле по Manchini.

Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), использовали для определения ДНК HPV вирусов высокого риска» 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68.

Применялась методика, включающая этапы экстракции геномной ДНК; амплификации

ДНК; детекции результатов амплификации.

Методом полимеразной цепной реакции многократно умножаются фрагменты геномной ДНК бактерий или вирусов, присутствующих в пробах. Благодаря этому методу, в результате амплификации, удается увеличить количество последовательностей в миллион и более раз.

Для выявления и дифференциации ДНК вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59, 66), нами была использована мультипраймерная система, позволяющая одновременно амплифицировать множество фрагментов, и с помощью полученных ампликонов анализировать ДНК, выделенную из мазков одной пациентки, на присутствие 12 различных типов ВПЧ.

**Результаты исследования и обсуждение**

Анализ анамнестических данных показал, что среди пациенток отягощенная наследственность (по женской линии) выявлялась у женщин I и II группы в 33,3% и 32,5% случаев соответственно.

Различные экстрагенитальные заболевания были установлены у 23,8% пациенток I группы и у 27,5% II группы. Среди них наибольший процент составляли желудочно-кишечная патология (9,6%), заболевания гепато-билиарной (5,6%) и мочевыделительной (3,7%) систем.

На сегодняшний день существуют литературные данные, свидетельствующие, что систематическое курение способствует прогрессии CIN и является кофактором, повышающим онкогенный потенциал HPV (Bonn A.P. et al., 1999), так как происходит накопление канцерогенных продуктов курения. В результате опроса установлено курящих женщин в I группе 21,4%, во II – 15,0%.

При оценке перенесенных гинекологических заболеваний установлена высокая частота воспалительных процессов органов малого таза (42,8% и 42,3%), среди них установлен гени-

тальный герпес в 4,6% (I группа) и 5,6% (II группа), который сочетался с HPV. Наряду с высоким инфицированием у обследуемых больных имела место эндокринная патология: миома матки (8,8% и 9,3%), генитальный эндометриоз или сочетанная патология (4,3% и 5,2%).

Обращает на себя внимание высокая частота диагностированной в прошлом патологии шейки матки: псевдоэрозия, эндоцервикоз, эктропион более чем у трети больных I группы (34,5%) и более чем у двух третей во II группе (74,6%). Только в 50% случаев проводилось лечение у этих больных. И это свидетельствует, с одной стороны, о рецидивирующем характере патологии шейки матки, с другой – о последовательном переходе фоновых состояний в дисплазию, особенно, на фоне инфицирования.

У подавляющего большинства обеих групп менструации начались вовремя (96,4% и 95,6% соответственно) и срок менархе в среднем составлял 13,11 лет. При первичном обследовании у большинства менструальный цикл оставался клинически регулярным (78,5% и 77,5%), исключая пациенток в менопаузе. Из нарушений менструального цикла в обеих группах отмечались нерегулярные менструации (7,1% и 5,0%) с задержкой до 30 дней.

В анамнезе у обследуемых обеих групп в 78,5%

и 60,0% имелись роды. Обращает на себя внимание наличие у всех обследуемых большого количества искусственных прерываний беременности (3 и более).

В результате обследования 82-х женщин методом ПЦР, ДНК ВПЧ высокого риска обнаружено более чем у трети больных (27, 36,4%). При этом была выявлена четкая взаимосвязь между степенью тяжести дисплазии и частотой выявления HPV высокого риска (табл. 1). Так, если при CIN I ВПЧ высокого риска выявлен у 19% пациенток, то при CIN II – у трети больных (30,4%), а при CIN III – у каждой второй (51,8%) (p<0,05).

При этом видно, что при возрастании тяжести дисплазии увеличивается число пациенток с 16 типом HPV, что еще раз подтверждает роль ВПЧ высокого риска в канцерогенезе предрака и рака шейки матки.

При определении частоты ВПЧ в зависимости от возраста нами не было выявлено достоверной (p>0,05) разницы в частоте обнаружения ДНК ВПЧ у пациенток групп до 30 лет и старше 30 лет. Оценка иммунологического статуса проводили при первичном обследовании при изучении исходных показателей (табл. 2). Выяснилось, что все средние значения (по группам) находились в пределах физиологической нормы, за исключением CD8+.

**Таблица 1. Результаты ПЦР диагностики у женщин с дисплазией шейки матки**

Гистоморфологический диагноз	Число случаев	Типы ВПЧ			Всего (в %)
		16	18	31,33,35,52,58	
CIN I	21	1	2	1	19,0
CIN II	23	4	1	2	30,4
CIN III	30	13	2	1	51,8
Итого	74	18	5	4	
		27			36,4

Таблица 2. Изменение показателей иммунологического статуса у больных с дисплазией шейки матки

Показатели	Норма	I группа (до 30 лет)(n=42)	II группа (старше 30 лет) (n=40)
Лейкоциты, абс.	5800-10000	5910 ± 210	5870 ± 200
Лимфоциты, %	19-37	29,0 ± 1,09	28,1 ± 0,86
Лимфоциты, абс.	1200-3000	1690 ± 80	1620 ± 70
CD3, %	60-75	64,96 ± 2,21	60,4 ± 2,11
CD4, %	35-46	35,44 ± 1,65	34,15 ± 1,37
CD8, %	25-30	26,57 ± 1,4	22,25 ± 1,38
CD4/CD8	1,2-2,4	1,4 ± 0,1	1,67 ± 0,14
CD20, %	5-15	7,09 ± 0,93	6,52 ± 0,79
HLA-DR, %	7-15	9,79 ± 0,83	9,05 ± 0,58
CD38, %	24-40	33,35 ± 2,4	32,95 ± 1,68
CD25, %	0-5	1,83 ± 0,37	2,1 ± 0,44
CD16, %	10-20	18,83 ± 1,34	19,06 ± 1,61
CD95, %	23-60	43,46 ± 4,09	47,4 ± 3,67
IgG, ME\iM	140-150	154,7 ± 9,27	153,8 ± 8,29
IgA, ME\mw	110-120	105,6 ± 8,1	113,8 ± 9,37
IgM, ME\мл	150-160	141,7 ± 12,97	174,3 ± 17,76

Так, если в I группе содержание CD8+ клеток приближалось к нижним границам нормы (26,57±1,4), то во II группе этот показатель был значительно ниже нормы и составлял 22,25±1,38 (p<0,05).

В группе женщин моложе 30 лет наблюдалась незначительно сниженная продукция иммуноглобулинов А и М, что указывает на функциональную недостаточность соответствующих Влимфоцитов и/или Т- хелперов.

Важным являлось изучение состояния иммунного статуса у пациенток в зависимости от гистологического варианта дисплазии.

В результате цитологического и гистоморфологического исследований у больных I клинической группы были выделены CIN I – 17 человек, CIN II – 10 человек и CIN III – 11 человек. Средние показатели относительного и абсолютного количества лимфоцитов периферической крови (табл. 3) находились в пределах нормы и не различались в подгруппах с

разными гистологическими вариантами. Число CD8+ лимфоцитов в подгруппе CIN II статистически достоверно (p<0,05) ниже, чем в подгруппах CIN I и CIN III и составило 20,91±2,28%.

В этой же подгруппе (CIN II) по сравнению с подгруппами CIN I и CIN III незначительно было повышено число лимфоцитов, экспрессирующих активационные антигены CD38 (36,87±4,32%) и CD25 (2,76±0,67%).

По остальным параметрам подгруппы не различались между собой.

У больных старше 30 лет (II клиническая группа) в зависимости от гистоморфологического варианта различали CIN I – у 4х, CIN II – у 13 и CIN III – у 19 человек.

В периферической крови при CIN II и CIN III статистически достоверно (p<0,05) снижено относительное число CD3+ клеток и CD8+ лимфоцитов (табл. 3).

Таблица 3. Изменение показателей иммунологического статуса у больных с дисплазией шейки матки в зависимости от гистологического варианта

Показатели	Гистологический вариант	I группа (до 30 лет) (n=42)	II группа (старше 30 лет) (n=40)
Лейкоциты, абс.	CIN I	6070 ± 440	5100 ± 500
	CIN II	5870 ± 380	6030 ± 370
	CIN III	5730 ± 320	5810 ± 220
Лимфоциты, %	CIN I	27,12 ± 1,97	28,0 ± 1,05
	CIN II	29,5 ± 1,7	27,92 ± 1,73
	CIN III	32,39 ± 2,23	28,56 ± 1,46
Лимфоциты, абс.	CIN I	1600 ± 140	1570 ± 230
	CIN II	1760 ± 160	1610 ± 120
	CIN III	1780 ± 130	1630 ± 110
CD3, %	CIN I	67,72 ± 4,09	69,42 ± 2,57
	CIN II	65,08 ± 4,33	57,38 ± 3,59
	CIN III	70,38 ± 4,13	58,94 ± 3,33
CD4, %	CIN I	34,24 ± 2,66	35,78 ± 3,28
	CIN II	35,03 ± 3,62	31,18 ± 2,51
	CIN III	37,06 ± 3,85	34,94 ± 1,9
CD8, %	CIN I	28,56 ± 1,86	25,33 ± 2,01
	CIN II	20,91 ± 2,55	23,32 ± 2,27
	CIN III	28,02 ± 3,08	20,64 ± 2,32
CD4/CD8	CIN I	1,17 ± 0,12	1,31 ± 0,12
	CIN II	1,79 ± 0,15	1,4 ± 0,16
	CIN III	1,52 ± 0,28	1,9 ± 0,23
CD20, %	CIN I	8,93 ± 2,15	6,13 ± 1,6
	CIN II	6,44 ± 0,72	6,75 ± 0,94
	CIN III	6,1 ± 1,05	6,81 ± 1,55
HLA-DR, %	CIN I	11,06 ± 1,87	10,45 ± 0,64
	CIN II	8,99 ± 1,0	8,6 ± 0,93
	CIN III	8,59 ± 1,16	9,23 ± 1,05
CD38, %	CIN I	33,04 ± 4,24	37,05 ± 3,36
	CIN II	36,87 ± 4,32	35,45 ± 2,76
	CIN III	31,93 ± 4,46	30,12 ± 2,47
CD25, %	CIN I	1,09 ± 0,25	3,82 ± 2,98
	CIN II	2,76 ± 0,67	1,69 ± 0,44
	CIN III	2,5 ± 1,19	1,67 ± 0,48
CD16, %	CIN I	19,4 ± 1,65	18,4 ± 3,0
	CIN II	15,32 ± 2,25	24,79 ± 2,72
	CIN III	19,59 ± 3,97	16,69 ± 2,41

Продолжение таблицы на следующей странице.



Показатели	Гистологический вариант	I группа (до 30 лет) (n=42)	II группа (старше 30 лет) (n=40)
CD95, %	CIN I	46,1 ±5,9	43,4
	CIN II	45,69 ±8,98	48,96 ±8,32
	CIN III	35,63 ±8,32	45,72 ±4,76
IgG, ME\мл	CIN I	135,2 ±10,94	158,8 ±26,29
	CIN II	171,5 ±29,5	162,5 ±15,97
	CIN III	159,6 ±9,89	146,8 ±12,06
IgA, ME\мл	CIN I	110,2 ±14,0	90,25 ±27,78
	CIN II	106,8 ±14,81	100,6 ±14,06
	CIN III	107,3 ±19,52	127,7 ±16,25
IgM, ME\мл	CIN I	129,0 ±10,56	126,0 ±39,47
	CIN II	132,0 ±16,66	208,1 ±41,39
	CIN III	177,5 ±45,95	173,1 ±23,7

При CIN II наблюдался незначительный подъем экспрессии антигена CD16. Все остальные показатели клеточного иммунитета находились в пределах нормы.

Изменения со стороны гуморального звена иммунитета обнаружены только в подгруппе больных с CIN III, которые выражались повы-

шением продукции IgM.

Таким образом, у больных II клинической группы (старше 30 лет) исходно наблюдалось снижение основных показателей Т-клеточного звена иммунитета, и состояние иммунологической реактивности зависело от картины гистологического исследования.

Таблица 4. Распределение больных (до и старше 30 лет) по отношению показателей иммунного статуса к средним показателям нормы (количество больных и %)

Показатели	I группа (до 30 лет)(n=42)			II группа (старше 30 лет) (n=40)		
	Ниже нормы	Норма	Выше нормы	Ниже нормы	Норма	Выше нормы
CD3, %	14 (33,33%)	16 (38,09%)	12 (28,57%)	18 (45,0%)	18 (45,0%)	4 (10,0)
CD4, %	23 (54,76%)	11 (26,19%)	8 (19,04%)	23 (57,5%)	12 (30,0%)	5 (12,5%)
CD8, %	21 (50,0%)	8 (19,04%)	13 (30,95%)	27 (67,5%)	8 (20,0%)	5 (12,5%)
CD4/CD8	16 (38,09%)	22 (52,38%)	4 (9,52%)	4 (35,0%)	21 (52,5%)	5 (12,5%)
CD20, %	16 (38,09%)	23 (54,76%)	3 (7,14%)	15 (37,5%)	24 (60,0%)	1 (2,5%)
HLA-DR, %	11 (26,19%)	28 (66,66%)	3 (7,14%)	13 (32,5%)	24 (60,0%)	3 (7,5%)
CD38, %	11 (26,19%)	17 (40,17%)	14 (33,33%)	7 (17,5%)	22 (55,0%)	11 (27,5%)
CD25, %	0	38 (90,47%)	4 (9,52%)	0	35 (87,5%)	5 (12,5%)
CD16, %	6 (14,28%)	15 (35,71%)	21 (50,0%)	6 (15,0%)	17 (42,5%)	17 (42,5%)
CD95, %	4 (19,04%)	13 (61,9%)	4 (19,04%)	3 (14,2%)	14 (66,6%)	4 (19,0%)
IgG, ME\мл	17 (40,47%)	6 (14,28%)	19 (45,23%)	20 (20,0%)	4 (10,0%)	16 (40,0%)
IgA, ME\мл	31 (73,8%)	1 (2,38%)	10 (23,8%)	24 (60,0%)	3 (7,5%)	13 (32,5%)
IgM, ME\мл	29 (69,04%)	0	13 (30,95%)	24 (60,0%)	5 (5,0%)	14 (35,0%)

Несмотря на то, что средние значения по группам находились в пределах нормы, индивидуальный анализ показателей иммунограммы позволил выявить некоторые особенности (табл. 4).

Так, снижение относительного содержания CD3+ лимфоцитов в I группе больных наблюдалось у 33,3%, а во II – у 45% пациенток.

Далее, в обеих группах более чем в 50% случаев снижено число CD4+ лимфоцитов. И, наконец, у женщин моложе 30 лет уровень CD8+ лимфоцитов снижен у 50%, а старше 30 – у 67,5%.

**Заключение**

Таким образом, наиболее выраженная иммуносупрессия наблюдалась у больных старшей возрастной группы.

Повышение уровня Т-лимфоцитов с фенотипом CD8+ клеток имело место у 30,9% больных I клинической группы и у 12,5% – второй. Изменение соотношения субпопуляций CD4+ и CD8+ Т- лимфоцитов приводило к снижению иммунорегуляторного индекса в обеих возрастных группах (38,0% и 35,0% соответственно).

У трети всех больных снижено количество лимфоцитов, экспрессирующих В клеточный антиген CD20, а также активационные антигены CD38 и HLA-DR. Снижение уровня В лимфоцитов и HLA-DR+ клеток может свидетельствовать о недостаточности иммунного ответа на чужеродный антиген.

Содержание CD16+ клеток: повышено у 50% и

42,5% соответственно, в пределах нормы у 35,5% и 42,5% соответственно и ниже нормы у 14,2% и 15,0% соответственно. Отличительной особенностью CD16+ клеток является их способность лизировать клетки-мишени без предварительной сенсibilизации.

По всей вероятности, в условиях дефицита CD4+ Т-лимфоцитов увеличивается количество CD16+ клеток и это увеличение носит компенсаторный характер, играющий значительную роль в противоопухолевой и противовирусной защите. Одним из факторов, участвующих в регуляции кооперативных межклеточных взаимодействий, является трансмембранный рецептор CD38, способный передавать положительные и отрицательные сигналы, определяющие пролиферацию и дифференцировку Т- и В- лимфоцитов [4]. По-видимому, выявленное нами повышение содержания CD38 клеток (33,3% и 27,5% соответственно) отражает мобилизацию функциональных резервов иммунной системы этих больных.

Более чем у половины всех пациенток установлен повышенный уровень иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM.

**Литература**

1. Дубенский В.В., Кузнецов В.П., Беляев Д.Л., Слюсарь Н.Н. Эффективность иммунокоррекции цитокинами при лечении папилломавирусной инфекции // Вестник дерматол. и венерол. - 2002. - N3. - С.62-64.
2. Иванова И.М., Лишук В.Д., Исакова Л.И. Комплексная терапия субклинических проявлений папилломавирусной инфекции у женщин с патологией шейки матки. // Акуш. и гинекол. Спец. выпуск. - 1998. - С.50.
3. Подистов Ю.И. Эпителлиальные дисплазии шейки матки (диагностика, лечение). Автореф. дисс. ... д.м.н. - М., 2005.
4. Yanagisawa Y., Akiyama Y., Iida S., Ito E. et al. Methylation of the hMLHI promoter in familial gastric cancer with microsatellite instability // Int. J. Cancer. - 2000. - Vol.85. - P.50753.

**ԱՄՓՈՓՈՒՄ**

**Իմուն համակարգի կարգավիճակն արգանդի պարանոցի դիսպլազիայով հիվանդների մոտ**

Ա. Գ. Չարոթյունյան (Երևանի Մխիթար Չերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի թիվ 1 ամբիոն, Ընտանիքի պլանավորման և սեռական առողջության կենտրոն)

**Հետազոտության նպատակը.** Արգանդի պարանոցի դիսպլազիայով կանանց մոտ հետազոտել իմուն կարգավիճակի առանձնահատկությունները՝ կախված դիսպլազիայի հիստոլոգիական տարբերակից և հիվանդի տարիքից:

**Հետազոտության նյութն ու մեթոդաբանությունը.** Հետազոտության է ենթարկվել 17-60 տարեկան 82 կին՝ արգանդի պարանոցի դիսպլազիա ախտորոշումով: Հիվանդները բաժանվել են տարիքային 2 խմբի՝ I խումբը մինչև 30 տարեկան (n=42) և II խումբը 30-ից բարձր տա-

րիքի (n=40): Կատարվել են ցիտոլոգիական, կոլպոսկոպիկ, մորֆոլոգիական, իմունոլոգիական հետազոտություններ: Բարձր ռիսկի HPV վիրուսի ԴՆԹ որոշելու նպատակով օգտագործվել է պոլիմերազային շղթայական ռեակցիան:

**Ֆետազոտության արդյունքները.** Հայտնաբերվել է հստակ փոխկապվածություն դիսպլազիայի ծանրության աստիճանի և բարձր ռիսկի HPV-ի հայտնաբերման հաճախականության միջև: Դիսպլազիայի ծանրության աստիճանի բարձրացմանը զուգընթաց մեծանում է HPV-ի 16 տիպով հիվանդների քանակը: II կլինիկական խմբի հիվանդների մոտ (30 տարեկանից բարձր) ի սկզբանե դիտվել է իմունիտետի T-բջջային օղակի հիմնական ցուցանիշների իջեցում և իմունոլոգիական ռեակտիվականությունը կախված է եղել հիստոլոգիական ախտորոշման պատկերից:

**Եզրակացություն.** Առավել արտահայտված իմունասուպրեսիա դիտվել է բարձր տարիքային խմբի հիվանդների մոտ: Հետազոտված կետից ավելի հիվանդների մոտ դիտվել է IgG, IgA, IgM իմունագլոբուլինների բարձր մակարդակ:

**Դիմնական բաներ.** արգանդի պարանոցի դիսպլազիա, իմուն կարգավիճակ, իմունադեֆիցիտ վիճակ, պապիլոմավիրուսային վարակ:

**SUMMARY**

**Peculiarities of Immune Status among Women with Cervical Dysplasia**

A.G.Harutyunyan (Chair of Obstetrics and Gynecology NI, YSMU after M.Heratsi, Center for Family Planning and Sexual Health)

**Objectives:** Investigation of the peculiarities of the immune status among women with cervical dysplasia in relation with the histological type of dysplasia and women's age.

**Material and methodology:** 82 patients from 17 to 60 years of age with confirmed cervical dysplasia had been examined. The majority of women were of reproductive age (mean age – 37,8 years). All patients had been divided into 2 groups based on age: I group – less than 30 years of age (n= 42) and the II group-more than 30 years of age (n=40). Cytological, colposcopic, morphological and immunological investigations had been performed. The Polymerase Chain Reaction (PCR) had been applied for the identification of DNAs of the “high risk” HPV viruses,

**Results:** A clear dependence had been detected between the degree of dysplasia and the frequency of identifying “high risk” HPV vaccines. With the increasing severity of dysplasia, the number of patients with Type 16 HPV is increased. A preliminary decrease of the main parameters of the T-cell immunity was recorded among patients from clinical group II (more than 30 years of age) and the status of the immune reactivity was dependent on the histological type of the dysplasia.

**Conclusion:** A more vivid immune suppression was detected among older patients. More than half of all patients had increased levels of IgG, IgA and IgM.

**Key words:** cervical dysplasia, immune status, immune deficiency, Human papilloma virus (HPV).

Г.А.Степанян

**Оценка эффективности различных методов коррекции минеральной плотности костной ткани у женщин с постменопаузальным остеопорозом**

Институт перинатологии, акушерства и гинекологии, поликлиника N 8 г.Еревана

**Цель исследования:** Оценка эффективности различных методов коррекции минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у женщин с постменопаузальным остеопорозом.

**Материал и методы исследования:** Под наблюдением находились 67 пациенток с постменопаузальным остеопорозом. Все пациентки были разделены на 4 группы. Контрольную первую группу составили 21 пациентка, не принимавшие антирезорбтивную терапию. Вторую группу составили 14 пациенток, принимавших бивалос, в III и IV группу входили 15 и 17 пациенток, принимавших соответственно бонвива и заместительную гормональную терапию (ЗГТ) (фемостон). В качестве основного критерия эффективности терапии постменопаузального остеопороза мы использовали изменения МПКТ по абсолютному показателю, выраженному в процентах от исходных данных. Динамика МПКТ ретроспективно оценивалась методом DEXA, исходно и через год от начала лечения. Полученные данные сравнивались с результатами динамики МПКТ в контрольной группе.

**Результаты исследования:** Непосредственные результаты лечения оказались благоприятными у женщин во всех трех группах, и особенно у пациенток, получавших бивалос, тогда как в контрольной группе отмечалась потеря костного вещества.

**Заключение:** Полученные данные свидетельствуют о том, что выраженный прирост МПКТ в области L2-L4 и шейки бедра наблюдался как на фоне приема негормональных препаратов (бонвива, бивалось), так и на фоне приема ЗГТ, т.е. данные виды лечения оказывают выраженный протективный эффект на костную ткань.

**Ключевые слова:** постменопаузальный остеопороз, минеральная плотность костной ткани (МПКТ), DEXA, комбинированная заместительная гормональная терапия, бифосфонаты (бонвива), стронций ранелат (бивалос).

Остеопороз – системное заболевание скелета, характеризующееся уменьшением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани, что приводит к повышению ломкости костей и, следовательно, к повышению риска переломов. По данным ВОЗ, остеопороз во всем мире занимает четвертое место после сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний и заболеваний органов дыхания [4]. Чрезвычайно высокая распространенность остеопоротических переломов (позвоночник и шейка бедра) в популяции, приводящих не только к снижению качества жизни пациентов, но и к увеличению смертности, ставит остеопороз в число приоритетных проблем современной медицины.

Особое место в структуре остеопороза занимает постменопаузальный остеопороз, составляющий 85% в структуре первичного остеопороза [3]. Постменопаузальный остеопороз (ПО) является мультифакторным заболеванием, в основе которого лежит прогрессирующая потеря костной ткани, которая на-

чинается после естественной или хирургической менопаузы. В развитии ПО ведущую роль играют половые гормоны и генетические факторы [4].

Нелеченый постменопаузальный остеопороз является одной из основных причин инвалидизации женщин старших возрастных групп. Около 20% женщин умирают в течение 6 месяцев после перелома шейки бедра в результате серьезных осложнений, а около 50% пострадавших становятся инвалидами [5, 6]. Пожизненный риск переломов костей у 50 летних белых женщин составляет 30-40%, наибольшее число остеопоротических переломов случается после 65 лет [2].

Основной задачей лечения остеопороза является нормализация процесса костного ремоделирования за счет подавления костной резорбции и стимуляции сниженного костеобразования, что приводит к увеличению минеральной плотности кости (МПК) или ее стабилизации, улучшению качества кости и снижению частоты переломов [1].

Для лечения постменопаузального остеопороза применяют антирезорбтивные средства, стимуляторы костеобразования, препараты с многоплановым действием на костную ткань и препараты с двойным механизмом действия (подавление резорбции и стимуляция костеобразования).

К антирезорбтивным средствам относятся препараты половых гормонов, кальцитонин, бисфосфонаты, СЭРМ.

Препараты, стимулирующие костеобразование представлены соединениями фтора, фрагментами паратгормона (1-34 ПТГ и 1-38 ПТГ), соматотропным гормоном, анаболическими стероидами.

Препараты с многоплановым действием на костную ткань включают витамин D и его активные метаболиты (остеоинон и др.).

Препарат с двойным механизмом действия – стронция ранелат (бивалос) обладает уникальной способностью регенерировать кость благодаря разобщению процессов костеобразования и резорбции.

**Цель исследования**

Оценка эффективности различных методов коррекции минеральной плотности костной ткани у женщин с постменопаузальным остеопорозом.

**Материал и методы исследования**

Под наблюдением находились 67 пациенток с постменопаузальным остеопорозом. Все пациентки были в естественной постменопаузе в возрасте от 48 до 69 лет (средний возраст 59,0±4,8 лет), средняя продолжительность постменопаузы составила 8,2±0,96 года.

Минеральная плотность костной ткани в обследуемых группах определялась методом двухэнергетической рентгеновской остеоденситометрии в области поясничных позвонков L2-L4 и шейки бедренной кости (песк). Диагностика остеопороза осуществлялась согласно

критериям ВОЗ (1994).

Критерии включения: женщины в естественной постменопаузе не старше 69 лет, с доказанным постменопаузальным остеопорозом: снижением МПКТ на (-2,5) SD и более по Т-критерию в поясничном отделе позвоночника и/или проксимальном отделе бедренной кости по данным двухэнергетической рентгеновской остеоденситометрии.

С целью коррекции МПКТ часть пациенток с постменопаузальным остеопорозом на момент включения в исследование применяли гормональные и негормональные препараты, обладающие как антирезорбтивным, так и многоплановым действием на костную ткань. Представляется крайне важным и интересным проведение ретроспективной оценки реакции костной ткани при различных вариантах лечения постменопаузального остеопороза.

Пациентки с постменопаузальным остеопорозом были распределены по группам, в соответствии с проводимой терапией на момент включения в исследование.

Первую группу (сравнения) составили 21 пациентка, не принимавшие ранее антирезорбтивную терапию. Пациентки II группы (14 человек) в течение года на момент включения в исследование ежедневно получали по 2г препарата стронция ранелат-бивалос, который обладает двойным механизмом действия: подавления резорбции и стимуляции костеобразования.

Среди бисфосфонатов, используемых пациентками III группы, был ибандронат-Бонвива – новый лекарственный препарат класса бисфосфонатов, антирезорбтивная активность которого в 10 раз выше, чем у алендроната. На момент включения в исследование данный препарат принимали 15 пациенток, 150мг, один раз в месяц, в течение года.

Пациентки группы IV (17 женщин) для лечения постменопаузального остеопороза применяли

**Таблица 1. Динамика МПКТ на фоне терапии постменопаузального остеопороза гормональными и негормональными препаратами в сопоставлении с группой сравнения**

Исследуемый сегмент скелета		МПКТ			
		I группа (сравнения)	II группа (бивалос)	III группа (бонвива)	IV группа (ЗГТ)
Поясничный отдел позвоночника	Фон (г/см <sup>2</sup> )	0,848 ± 0,010	0,825 ± 0,013	0,829 ± 0,016	0,835 ± 0,014
	Через год (г/см)	0,835 ± 0,008	0,878 ± 0,009	0,842 ± 0,018	0,872 ± 0,015
L2 - L4 (P**<0,05)	Изменение в %	-1,6 ± 0,032	6,5 ± 0,901	5,2* ± 1,001	4,5 ± 1,004
	Фон (г/см <sup>2</sup> )	0,780 ± 0,006	0,751 ± 0,005	0,758 ± 0,006	0,767 ± 0,009
Шейка бедра (P**<0,05)	Через год (г/см)	0,777 ± 0,009	0,773 ± 0,002	0,777 ± 0,009	0,783 ± 0,011
	Изменение в %	-0,415 ± 0,165	3,0 ± 0,520	2,6* ± 0,478	2,1 ± 0,405

p<0,05 в сравнении с исходными данными  
\*\* - сопоставление с группой сравнения

препарат фемостон 1/5 (17б- эстрадиол + дидрогестерон) по схеме непрерывной комбинированной заместительной гормональной терапии. Всем пациенткам во время лечения был назначен препарат кальций-D3, (500 мг кальция и 200 МЕ витамина D3) 2 раза в день.

**Результаты исследования и обсуждение**

Анализ полученных данных показал, что у пациенток I группы (n=21) не принимавших препараты для лечения постменопаузального остеопороза, при ретроспективном сравнении с предыдущим денситометрическим исследованием выявлена тенденция к снижению МПКТ в течение года в области поясничного отдела позвоночника L2-L4 в среднем на 1,6%, а в шейке бедра на – 0,4% (табл. 1).

У всех пациенток I группы, получавших бивалос, динамика МПКТ ретроспективно оценивалась методом dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) исходно и через год от начала лечения. Отмечался прирост МПКТ в области поясничного отдела позвоночника L2-L4 на +6,5%, в области шейки бедра на +3,0%.

При ретроспективном сравнении денситометрических исследований до начала лечения и через год после приема препарата бонвива у

пациенток III группы отмечался прирост МПКТ в области поясничного отдела позвоночника L2-L4 на +5,2%, в области шейки бедра на +2,6%.

У пациенток IV группы, получавших ЗГТ, также наблюдалась положительная динамика МПКТ. Полученные данные, как и в предыдущих группах, сравнивались с результатами динамики МПКТ в группе сравнения.

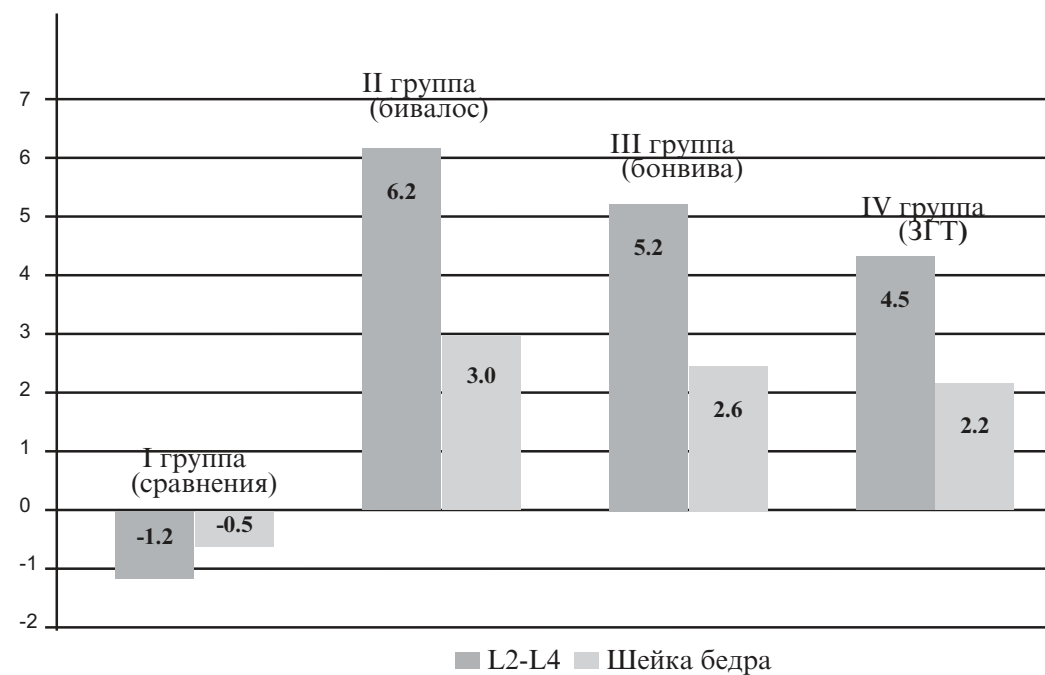
Согласно полученным данным, приведенным в табл. 1, при сравнении с денситометрическим исследованием до начала приема ЗГТ в течение одного года терапии фемостоном отмечался прирост МПКТ в области L2-L4 в среднем на 4,5%. Эти данные указывают на выраженный защитный эффект данного препарата на губчатую костную ткань, из которой в основном состоят позвонки.

Что касается шейки бедра, здесь также наблюдался прирост МПКТ в среднем на 2,1%.

Таким образом, в течение одного года терапии непрерывной ЗГТ, отмечалось восстановление МПКТ как в поясничном отделе позвоночника, так и в шейке бедра, что служит подтверждением высокой эффективности ЗГТ при лечении постменопаузального остеопороза.



Рис. 1. Влияние различных видов терапии на МПКТ в исследуемых сегментах скелета



Общая оценка динамики МПКТ в области L2-L4 и шейке бедра у женщин с постменопаузальным остеопорозом на фоне приема гормональных и негормональных видов терапии, а также в группе сравнения представлена на рис. 1.

**Заключение**

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что выраженный прирост МПКТ в области L2-L4 и шейке бедра наблюдался как на фоне приема ЗГТ, так и на фоне приема негормональных препаратов (бонвива, бивалос), т.е. данные виды лечения оказывают выраженный протективный эффект на костную ткань.

**ԱՄՓՈՓՈՒՄ**

**Կանանց ոսկրային հյուսվածքի հանքային խտության շտկման տարբեր մեթոդների արդյունավետության գնահատումը հետազոտանադադարային օստեոպորոզի դեպքում**

Գ.Ա.Ստեփանյան (Պերինատոլոգիայի, մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի ինստիտուտ, Երևանի թիվ 8 պոլիկլինիկա)

**Ֆետազոտության նպատակը.** Ոսկրային հյուսվածքի հանքային խտության շտկման տարբեր մեթոդների արդյունավետության գնահատումը կանանց հետազոտանադադարային օստեոպորոզի դեպքում:

**Ֆետազոտության նյութն ու մեթոդաբանությունը.** Ֆետազոտվել է հետազոտանադադարային օստեոպորոզով տառապող 67 կին: Ըստ

**Литература**

1. Беневоленская Л.И., Лесняк О.М. // Клинические рекомендации “Остеопороз. Диагностика, профилактика, лечение”.- М: ГЕОТАР-Медиа, 2005.- 171с.
2. Сильвия К. Роузвия, Гинекология, Справочник практического врача, М: “МЕДпресс-информ”, 2004, 520с.
3. Сметник В.П., Кулаков В.И. // Руководство по климактерию // М., - 2001.
4. Юренева С. В. Хирургическая менопауза и остеопороз.// В.кн. “Поликлиническая гинекология” под ред. В.Н.Прилепской. М: “Медпресс-информ”, 2005, С.457-475.
5. Johnell O., Kanis J., de Laert C., Jonsson B. et al. Sequential changes in quality of life after osteoporosis fractures. // Osteoporos. Int., 2002, v. 13 (Suppl. 1), S. 73. p. 222.
6. Torgerson D. Age-related response to HRT. // Climacteric. Book of abstracts. The 10-th World Congresson the Menopause, Berlin, Germany, 2002, v.5, SI, p.28.

բուժման եղանակների՝ բոլոր հիվանդները տարանջատվել են 4 խմբի: Առաջին (համեմատության) խմբում ընդգրկվել է 21 կին, որոնք նախկինում անտի/հակամեզորբտիկային բուժում չեն ստացել, երկրորդ խմբում՝ 14 կին, որոնք բուժման ընթացքում ստացել են բիվալոս դեղը, երրորդում՝ 15 կին, որոնք ստացել են բոնվիվա դեղը, չորրորդում՝ հորմոնային փոխարինող բուժում (ֆեմոստոն) ստացող 17 կին: Չետոզառանադադարային օստեոպորոզի բուժման արդյունավետության հիմնական չափանիշ ենք համարել ոսկրային հյուսվածքի հանքային խտության փոփոխությունները՝ ըստ բացարձակ արժեքների, արտահայտված տոկոսներով, որոնք համեմատվել են սկզբնական տվյալների հետ: Ոսկրային հյուսվածքի հանքային խտության դինամիկան հետահայաց գնահատվել է DEXA մեթոդով՝ համեմատելով տվյալները սկզբնական շրջանում և բուժում ստանալուց հետո մեկ տարի անց: Ստացված տվյալները նույնպես համեմատվել են համեմատական խմբի տվյալների հետ:

**Ֆետազոտության արդյունքները.** Հորմոնային և ոչ հորմոնային բուժման անմիջական արդյունքները դրական էին բոլոր 3 խմբում, հատկապես բիվալոս դեղով բուժված կանանց մոտ, այն դեպքում, երբ համեմատության խմբի կանանց մոտ նկատվել է ոսկրային նյութի կորուստ:

**Եզրակացություն.** Վերլուծության տվյալների համաձայն՝ ինչպես ոչ հորմոնային (բոնվիվա, բիվալոս), այնպես էլ հորմոնային դեղեր ստացածների խմբերում նկատվել է ոսկրային հյուսվածքի հանքային խտության աճ ողնաշարի L2-L4 հատվածներում և ազդրի գլխիկի շրջանում, այսինքն՝ բուժման նշված տեսակները ոսկրային հյուսվածքի վրա արտահայտված պաշտպանիչ հատկություն ունեն:

**Հիմնական բաներ.** հետազոտանադադարային օստեոպորոզ, ոսկրային հյուսվածքի հանքային խտություն, կրկնակի ռենտգեն ճառագայթման ներծծման չափում (dual energy X-ray absorptiometry - DEXA), փոխարինող համակցված հորմոնային բուժում, բիսֆոսֆոնատներ (բոնվիվա), ստրոնցիում ռանելատ (բիվալոս):

**SUMMARY**

**Evaluation of the effectiveness of different methods of bone tissue mineral density in case of post-menopausal osteoporosis**

G.A.Stepanyan (Institute of Perinatology, Obstetrics and Gynecology, Yerevan, polyclinic N8)

**Objectives:** Evaluation of the effectiveness of different methods of bone mineral density correction (BMDC) among women with post-menopausal osteoporosis.

**Material and Methodology:** 67 women suffering from postmenopausal osteoporosis have been studied. The patients have been divided into 4 groups according to treatment types. The first (control) group comprised 21 women who previously did not receive any antiresorbive treatment. The 2nd group comprised 14 women who received Bivalos during treatment, and the 3rd group comprised 15 women who received Bonviva. The 4th group comprised 17 women who received hormone replacement therapy (Femoston). As a basic criterion for the assessment of postmenopausal treatment effectiveness, we identified the changes in BMDC's absolute figures defined to be the changes in the bone tissue mineral density, by absolute values, presented in percent, as compared to initial data. The bone tissue mineral density dynamics were retrospectively evaluated by DEXA method, comparing the data in the initial period and in a one year period after the treatment. The obtained Data was also compared to the data received from the control group.

**Results:** The direct results of either hormonal or non-hormonal therapy were positive in all 3 groups, especially in the group of women treated with Bivalos. Meanwhile, the women in the comparative group had bone tissue loss.

**Conclusion:** The obtained data showed an increase in bone tissue mineral density which were more prominent in the L2-L4 segment of the spine and femoral head in both of the groups which received either non-hormonal (Bonviva, Bivalos), or hormonal therapy. In other words, the presented treatment regimens showed apparent protective effect on the bone tissue.

**Key words:** postmenopausal osteoporosis, bone tissue mineral density, dual energy X-ray absorptiometry (DEXA), combined hormonal replacement therapy, bisphosphonates (Bonviva), strocium renelat (Bivalos).



## ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՏԵՍՈՒԹՅՈՒՆ

М.М.Манвелян, Г.Г.Окоев

**Предимплантационная генетическая диагностика**  
(обзор литературы)

Научно-исследовательский центр охраны здоровья матери и ребенка

В связи с развитием методов экстракорпорального оплодотворения широкое распространение получила предимплантационная генетическая диагностика (ПГД), объединяющая последние достижения в области генетики и репродуктивной медицины. ПГД – это исследование эмбриона до его переноса в полость матки с целью диагностики наследственных болезней. Предимплантационная диагностика относится к методам первичной профилактики наследственных болезней [3].

В 1967 г. R.Edwards и R.Gardner впервые определили пол у эмбрионов кролика, находящихся на стадии бластоцисты с последующим переносом их в полость матки. Применение ПГД у человека стало возможным в начале 90-х годов, когда была разработана техника полимеразной цепной реакции (ПЦР). На основе применения метода ПЦР в 1989 г. группа ученых во главе с Yu. Verlinsky осуществили предимплантационную диагностику путем биопсии полярного тельца, а в 1990 г. A. Handyside с соавторами осуществили предимплантационную диагностику пола путем биопсии эмбриона [1].

В настоящее время наиболее предпочтительным методом при определении пола эмбриона в случаях предупреждения передачи X-сцепленных рецессивных заболеваний, а также при определении анеуплоидий и структурных хромосомных аномалий, является метод флюоресцентной *in situ* гибридизации (FISH), позволяющий проводить одновременный молекулярно-цитогенетический анализ нескольких хромосом [6].

Важным условием успешного проведения экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ) является цитогенетический анализ супружеских пар, что существенно снижает риск неблагоприятных исходов переноса эмбриона, повторных случаев спонтанных аборт и хромосомной патологии у эмбриона. Предпосылкой для успешной ЭКО и ИКСИ является изучение частоты хромосомных aberrаций в сперматозоидах мужчин, включенных в программу ЭКО. Литературные данные указывают на необходимость исследования сперматозоидов FISH-методом у мужчин, имеющих отклонения в кариотипе, а также у мужчин, показатели спермограммы которых находятся на границе нормы [5].

ПГД может рассматриваться как метод альтернативной и предпочтительной пренатальной диагностики, поскольку эмбрион с генетической аномалией не переносится в матку, что исключает необходимость в последующем прерывании беременности [1]. Показаниями для проведения ПГД являются [14, 15, 19]:

- наличие в семье у одного из партнеров супружеской пары врожденной наследственной патологии, а также рождение предыдущего ребенка с хромосомной патологией;
- возраст женщины 35 лет и старше (риск рождения ребенка с синдромом Дауна или с другой хромосомной патологией);
- повторные случаи спонтанных абортов, которые могут быть также результатом ано-

мального хромосомного набора у одного из партнеров супружеской пары;

-сбалансированные транслокации у супружеской пары, которые могут привести к неудачной попытке имплантации эмбриона, к повторным спонтанным аборт или рождению ребенка с хромосомной патологией;

-повторные случаи неудачного ЭКО;

-мужское бесплодие, при котором проводится ИКСИ.

**Биопсия полярных телец и бластомеров**

Если носителем транслокации является женщина, то в этом случае для ПГД рекомендуется проводить биопсию полярного тельца [20]. Первое полярное тельце находится на стадии метафазы клеточного деления и дегенерирует во время или сразу после второго деления созревания [18]. В некоторых случаях дегенерация первого полярного тельца начинается через 48 часов от начала культивирования, благодаря чему возможен его цитогенетический анализ в течение нескольких часов после оплодотворения *in vivo* [10].

Анализ первого полярного тельца, хромосомы которого состоят из двух хроматид, имеет важное значение, так как подавляющее число трисомий у человека обусловлено нерасхождением материнских хромосом в первом делении мейоза [11]. Однако при анализе только первого полярного тельца существует вероятность неточного прогноза о генотипе ооцита. Поэтому определить наличие мутации можно только после завершения второго деления мейоза, по второму полярному тельцу [2, 8].

Биопсию бластомеров проводят для последующей ПГД, если носителем транслокации является мужчина, а также для подтверждения результатов, полученных на базе анализа полярных телец. В основном, биопсия бластомеров проводится на стадии 8-10 клеток. Во время начальной стадии развития эмбриона все его клетки эквивалентны и поэтому выде-

ление клетки из эмбриона на данной стадии не влияет на нормальный последующий ход развития [12, 18].

ПГД позволяет проводить анализ трех основных групп генетических болезней, включающих: 1. Болезни, сцепленные с полом; 2. Генные болезни; 3. Хромосомные болезни.

**Генетический анализ**

ПЦР или амплификация ДНК – это техника, с помощью которой определенную последовательность ДНК можно размножить в количестве, превышающем исходное в миллион и более раз. Необходимым условием для ПЦР является знание нуклеотидной последовательности амплифицируемого фрагмента для правильного последующего подбора олигонуклеотидных праймеров к концам исследуемого участка. Однако применение ПЦР в предимплантационной генетической диагностике имеет свои ограничения. Так, для ПЦР следует иметь необходимое количество чистого, высококачественного образца ДНК, который иногда трудно получить из одной клетки – полярного тельца или бластомера. При этом если в пробирку вместе с одной исследуемой клеткой попадает даже небольшой образец чужеродной клетки или ДНК, то данный образец также амплифицируется в циклах ПЦР. Частично данная проблема может быть решена при проведении ИКСИ, когда возможно исключить излишки сперматозоидов (*paternal contamination*) и избавиться от клеток гранулы (*maternal contamination*). ПЦР используют для диагностики генных болезней, включая как доминантные, так и рецессивные формы [2, 17].

С помощью ПЦР возможно идентифицировать специфические последовательности для хромосомы Y при определении пола эмбрионов у супружеских пар с X-сцепленными заболеваниями. FISH в предимплантационной генетической диагностике используют для выявления X-сцепленных заболеваний, хромосомных aberrаций и для исследования анеуплоидий. Метод FISH включает использование спе-

циально подготовленных флюоресцентно меченых ДНК-зондов, которые в результате гибридизации с определенной последовательностью ДНК позволяют исследовать специфические участки на хромосоме [4, 13]. При одновременном применении ДНК-зондов к хромосомам 13, 18, 21, X и Y, выявляется 90- 95% всех хромосомных аномалий. Наиболее надежным является анализ полярных телец методом FISH. При этом используются ДНК-зонды для одновременного определения хромосом X, Y, 18, 13 и 21 [7].

На Рис. 1 изображены полярные тельца 1 и 2, которые были исследованы методом FISH с применением ДНК-зондов к двум анализируемым хромосомам. Полярное тельце 1 (Рис. 1А) не имеет отклонений по двум анализируемым хромосомам – хромосоме 21 (красный сигнал) и хромосоме 18 (зеленый сигнал). Каждая хромосома представлена в виде “двойной хроматиды” (наблюдаются два сестринских сигнала для каждой из исследуемых хромосом).

Полярное тельце 2 (Рис. 1В) представлено “единичной хроматидой”, поэтому в данном случае наблюдается единичный сигнал для каждой из

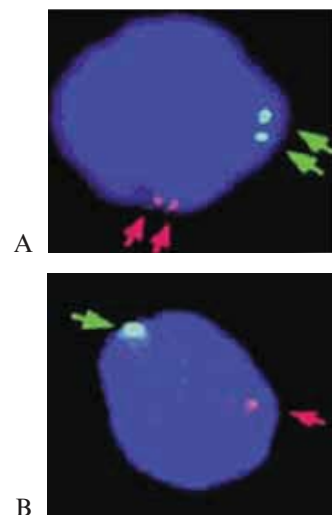


Рис.1 Исследование полярных телец 1 методом FISH.

хромосом. Это нормальное состояние для второго полярного тельца. Следовательно, можно заключить, что данный эмбрион, у которого были изъяты и исследованы полярные тельца, не имеет отклонений (анеуплоидии) по хромосомам 18 и 21.

На Рис. 2 изображены единичные клетки, которые были изъяты из восьмиклеточного эмбриона для последующего молекулярно-цитогенетического анализа. Флюоресцентная in situ гибридизация была проведена с использованием ДНК-зондов к двум хромосомам: к хромосоме 18 (зеленый сигнал) и 21 (красный сигнал). В результате, в первом случае была идентифицирована трисомия по хромосоме 21 – синдром Дауна, являющаяся одной из причин неудачной трансплантации эмбриона в матку, а также спонтанных выкидышей (Рис.2А). В другом случае была идентифицирована трисомия по хромосомам 18 и 21 (Рис. 2В). Дальнейшие исследования показали, что у эмбриона наблюдалась триплоидия – 69 хромосом. Данная патология также приводит к неудачной имплантации и спонтанным абортam, т.к. она не совместима с жизнью.

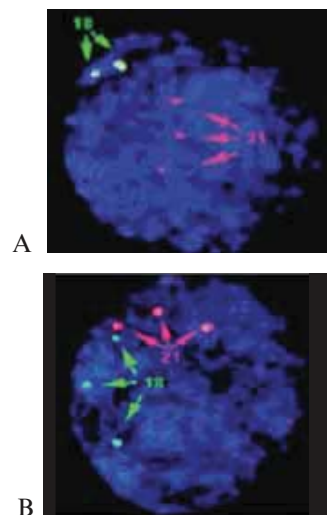


Рис.2. Исследование бластомеров методом FISH

В настоящее время FISH применяется во многих центрах мира, занимающихся предимплантационной диагностикой. Данный метод рекомендуется проводить всем женщинам после 35 лет, включенных в программу ЭКО. Установлено, что морфологически нормальные эмбрионы, полученные после проведения ЭКО у женщин данной группы, имеют значительно повышенный уровень анеуплоидий, которые могут приводить к спонтанным абортam или неудачной имплантации [6].

ПГД методом FISH имеет свои ограничения. Поскольку для FISH-анализа отбирают определенные ДНК-зонды, то соответственно молекулярно-цитогенетическую диагностику проводят только по исследуемым хромосомам. При этом структурные хромосомные аномалии и анеуплоидии, касающиеся других немеченых хромосом, не будут идентифицированы. Единичная клетка, изъятая для ПГД, не отражает кариотипа всего организма. Соответственно, мозаицизм не будет выявлен. Вероятность ошибочной диагностики при проведении ПГД (включая мозаицизм и ложноположительный/ложноотрицательный результаты) приблизительно составляет 7%, тогда как вероятность ошибочной диагностики при проведении биопсии хориона и амниоцентеза составляет менее 1% [9].

Таким образом, ПГД является самой ранней формой пренатальной диагностики, цель которой состоит в том, чтобы не допустить перенос и имплантацию эмбриона с генетическими заболеваниями [16]. В некоторых случаях ПГД не дает полную характеристику всего эмбриона, поэтому при наступлении беременности после проведения предимплантационной диагностики рекомендуется выполнять инвазивную пренатальную диагностику с амниоцентезом или хорионбиопсией.

Литература

1. Аншина М. Б. ВРТ: прошлое, настоящее, будущее. Проблемы репродукции, 2002, No. 3, с. 6-8.
2. Баранов В.С., Кузнецова Т.В. Цитогенетика эмбрионального развития человека. Издательство Н-Л, Санкт-Петербург, 2007.
3. Бочков Н. П. Клиническая генетика, Издательство Гэотар-Мед, Москва, 2001.
4. Ворсанова С.Г. и др. Современные достижения молекулярной цитогенетики в диагностике хромосомной патологии у детей. Росс. Вестн. перин. и пед., 1998, No. 1, с. 31-36.
5. Глинкина Ж. И. и соавт. Изучение FISH-методом особенностей мейоза у мужчин, включенных в программу ЭКО. Проблемы репродукции, 2002, No.1, с.38.
6. Гоголевская И. К. Предимплантационная генетическая диагностика: современное состояние и последние научные открытия. Материалы II Международного конгресса по предимплантационной генетике (18-21/IX, 1997 г. Чикаго, США). Проблемы репродукции, 1999, No.1, с. 19-26.
7. Горин В.С. и др. Новые методические подходы в пренатальной диагностике хромосомных заболеваний (обзор литературы). Проблемы репродукции, 2002, No. 2, с.11-18.
8. Basille C. et al. Preimplantation genetic diagnosis: State of the art. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2009.
9. Chen S. H. et al. Recurrent First-trimester Pregnancy Loss: Is Preimplantation Genetic Diagnosis the Answer? The femal patient, 2002; 27:14-26.
10. Dyban A. Preimplantation diagnosis of genetic diseases: a new technique in assisted reproduction, N.-Y.:Wiley-Liss, 1993, p. 93-127.
11. Jacobs, P. and Hassold, T. The Origin of Numerical. Chromosome Abnormalities. Adv. Genet, 1995; 33:101-133.
12. Lewis R. Preimplantation Genetic Diagnosis. The Scientist, 2000; 14[22]:16.
13. McNeil N., Ried T. Novel molecular cytogenetic techniques for identifying complex chromosomal rearrangements: technology and application in molecular medicine. Expert reviews in molecular medicine, Cambridge University Press, 2000.
14. Munnih S. Preimplantation Genetic Diagnosis and Human Implantation-A Review. Placenta, 2003; 24:S70-S76S.
15. Sampson J.E. et al. The role for preimplantation genetic diagnosis in balanced translocation carriers. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2004; 190: 1707-1711.
16. Sermon K. Et al. Preimplantation genetic diagnosis. The Lancet, 2004; 363:1633-1641.
17. Shahine L. K., Caughey A. B. Preimplantation Genetic Diagnosis. Gynecol Obstet Invest, 2005; 60:39-46.
18. Verlinsky Y. In Vitro Fertilization (IVF) with Preimplantation Genetic Giagnosis (PGD) for chromosomal translocations. Reproductive Genetics Institute information packet, 2003.
19. Verlinsky Y, Kuliev A. An Atlas of Preimplantation Genetic Diagnosis. New York: The Parthenon Publishing Group, 2000, p. 1-174.
20. Verlinsky Y, Kuliev A. Human preimplantation diagnosis: needs, efficiency and efficacy of genetic and chromosomal analysis. Bailieres Clin Obstet Gynaecol, 1994; 8(1):177-96.



P.P.Абрамян

### Материнская смертность при гнойно-воспалительных заболеваниях у родильниц (обзор литературы)

Институт перинатологии, акушерства и гинекологии

Материнская смертность в разное время и в разных странах определялась неодинаково, но, к счастью, сейчас достигнуто согласие, и на практике почти повсеместно применяется определение, принятое Международной федерацией акушеров и гинекологов, и учтены рекомендации девятого пересмотра “Международной классификации болезней и причин смерти” (МКБ-9) (Всемирная организация здравоохранения, 1977). Федерация определяет материнскую смерть, как смерть, наступившую в связи с беременностью, рождением ребенка или в течение 6 недель послеродового периода, а МКБ несколько детализирует это определение: “это смерть женщины во время беременности или в течение 42 дней после окончания беременности независимо от ее продолжительности или локализации, по любой причине, связанной с беременностью или усиленной ею или с ее ведением, но не связанной с несчастным случаем или случайным эпизодом”. Достигнуто общее согласие и в отношении классификации случаев материнской смерти.

1. Непосредственно акушерская смерть вследствие акушерских осложнений беременности, родов или послеродового периода. Это понятие приравнивается к термину “истинная материнская смерть”, который ранее использовался, например, в Британском “Конфиденциальном опроснике”.

2. Непосредственно акушерская смерть вследствие ранее существовавших болезней или заболевания, развившегося во время беременности, но не явившегося ее результатом, а усугубившегося под ее влиянием.

3. Случайная смерть - от причин, не связанных с беременностью, не усугубившихся вследствие последней; эта категория исключается из международного определения материнской смертности.

4. Ассоциированная материнская смерть - эта категория, употребляющаяся ранее, включает непосредственно акушерскую и случайную смерть.

Смерть, связанная с беременностью, была включена в десятый пересмотр “Международной классификации болезней» (МКБ-10) для использования в странах, где причину смерти невозможно уточнить.

В связи с тем, что материнская смертность значительно сократилась, ее показатели больше не соотносятся с 1000 беременностей или родов, и, чтобы избавиться от неудобных дробных цифр, знаменатель изменили: теперь материнская смертность рассматривается, как число случаев материнской смерти на 100000 живорожденных или всех рожденных (как живых, так и мертвых) или на 100000 материнств [8].

Главными причинами материнской смерти являются кровотечения, гипертензивные нарушения, тромбозы, гнойно-септические заболевания.

Выявленными факторами риска для развития тромбозов оказались ожирение, длительный постельный режим, хирургические роды и указание на тромбозы в анамнезе.

Из внезапных, не получивших объяснения

смертей наибольшую группу, почти не уменьшающуюся в последнее время, составляет эмболия амниотической жидкостью. Возможными факторами риска являются возраст (более 35 лет), указание на наличие многих родов в анамнезе, перерастяжение матки, необычно сильные маточные сокращения, применение препаратов окситоцина, разрыв матки и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС). Однако вышеуказанные факторы риска не всегда присутствуют при эмболии амниотической жидкостью.

Достаточно интересны в современной литературе сведения относительно гнойно-септических осложнений, как причин материнской смертности.

В.И.Кулаков [1], О.В.Шарапова [10] указывают на относительно высокий уровень материнской и младенческой смертности в России.

Б.Н.Новиков [2] указывает, что принципиально важным показателем, характеризующим деятельность службы в целом, а в равной степени и всей медицины города, является уровень материнской смертности. Так, в 1999 году имело место 15 случаев материнской смертности, что составило 47,8 на 100000 живорожденных. В структуре материнской смертности первое место (33%) занимает экстрагенитальная патология. Около 1/3 случаев материнской смертности обусловлено кровотечениями, 20% связано с гнойно-септической инфекцией после родов и 2 женщины (13%) погибли от обнаруженной внематочной беременности.

Важно отметить, что в последние годы наблюдалась известная стабилизация показателя материнской смертности в Петербурге, который оказался ниже, чем в Москве (в 1995 и 1996 соответственно 64,5 и 52,3 на 100000 живорожденных) и ниже, чем республиканский показатель: по Российской Федерации уровень материнской смертности за эти годы соответственно составил 58,07 и 48,9, а по Петербургу 31,9 и 34,4.

На этом фоне благополучно выглядела ситуация с летальностью от сепсиса: если в структуре материнской смертности по РФ он занимал 3-е место, составляя 11,9-14,0% от общего числа летальных исходов [9], то по Петербургу за 1991-1995 г.г. в результате перитонита и сепсиса погибло всего 7 женщин (4 на 100000 родов). В 1996 году летальных исходов от сепсиса не было.

Однако в 1997 году произошел “прорыв” материнской смертности вследствие гнойно-септической инфекции: из 14 материнских смертей 6 связаны с сепсисом. То есть за один год от сепсиса фактически погибло столько же женщин, сколько за предыдущие шесть лет (7 случаев за 1991-1996 г.г.).

Замедление темпов снижения материнской смертности от сепсиса отмечено во всем мире. Согласно данным 1-го Всемирного конгресса по проблемам материнской смертности (1997), во многом это объясняется сменой в каждый 10-летний период возбудителей заболевания с доминирующим влиянием в 90-е годы пневмококков, стрептококков группы А, энтерококков, стафилококков, Гр (-) анаэробов, микобактерий туберкулеза [4].

М.А.Репина [5] выделила следующие особенности развития сепсиса у родильниц: 1) высокая степень инфекционной отягощенности женщин (пневмония, пиелонефрит, сальпингоофорит, эктопия шейки матки, бартолинит и др.), а также наличие текущей урогенитальной инфекции; 2) снижение защитных ресурсов, развитие состояния разной степени иммунной недостаточности; 3) как проявление инфекционной отягощенности; 4) учитывая “многоликость” сепсиса и то, что он включает в себя разные болезни, синдром системной воспалительной реакции фактически предвещает развитие сепсиса и септического шока у всех больных, у которых заболевание прослежено от его начала; 5) особенностью сепсиса у родильниц, как правило, является его крайняя тяжесть, частое развитие септического шока,



молниеносность формирования полиорганной недостаточности. Эти особенности клинической картины должны диктовать срочность всех лечебных действий, так как их неадекватность или несвоевременность быстро влияют на исход.

Учитывая тяжесть течения сепсиса у беременных и родильниц, очевидно значение адекватного наблюдения, полноценного лечения, своевременного выявления синдрома системно-воспалительной реакции. Данный синдром включает два или более признаков, их них: а) лихорадка 38°C; частота сердечных сокращений более 90 в минуту; в) частота дыхания более 20 в минуту; г) лейкоцитоз более 12х10<sup>9</sup>, либо менее 4х10<sup>9</sup>, или незрелые формы нейтрофилов – более 10%; д) PCO<sub>2</sub><32 мм.рт.ст.), тем более – сепсиса. Недооценка ситуации и недостаточность обследования имели место фактически во всех случаях как на этапах беременности, так и в послеродовом периоде.

Известно, что своевременное оперативное лечение при сепсисе является одним из основных компонентов эффективной интенсивной терапии. Такие методы лечения сепсиса, как плазмообмен, ультрафильтрация, дискретный плазмаферез и др. – это функция специализированных центров. В акушерских стационарах главным является надежная профилактика, своевременная диагностика и своевременное начало лечения сепсиса. Одним из средств защиты от тяжелого сепсиса и септического шока, безусловно, является антибактериальная терапия с применением современных Я-лактамовых антибиотиков.

Следует отметить, что такая терапия фактически не используется в родильных домах, и базовыми антибиотиками остаются препараты полусинтетических пенициллинов, гентамицин, некоторые цефалоспорины, причем, как правило, в минимальных суточных дозах. Точно также, фактически, не используются средства иммунозаместительной и иммуномодулирующей терапии: как известно, беремен-

ность – это уже иммунодефицитное состояние, тем более если она осложнена или развивается на неблагоприятном экстрагенитальном или социально-экономическом фоне.

По мнению М.А.Репиной гнойно-септические осложнения у беременных и родильниц явились основной причиной материнской смертности в 1999 году, что связано с ростом частоты урогенитальной инфекции, сопутствующих экстрагенитальных заболеваний и осложнений беременности [5]. Обращает на себя внимание стертость, невыраженность симптомов на этапе развития синдрома системной воспалительной реакции, а также быстрота прогрессирования и тяжесть следующих стадий септического процесса.

Учитывая современные особенности течения сепсиса у родильниц, необходим пересмотр алгоритмов обследования с включением информативных методов диагностики и рекомендаций их обязательного выполнения у пациенток из группы риска инфекционно-воспалительных осложнений. Также необходим срочный пересмотр подходов к антибактериальному и другим компонентам интенсивного лечения сепсиса и его профилактике в родильных домах.

Снижение материнской смертности возможно добиться за счет снижения смертности женщин от внематочной беременности и осложнений при прерывании беременности во II триместре [3]. Эктопическая беременность занимает третье место в перечне причин материнской смертности в Соединенном Королевстве (11,5%). Нестандартная медицинская помощь имела место в 7 из 16 случаев смерти. Эксперты указывают на необходимость высокой настороженности и большого клинического опыта при выявлении предварительной (еще до разрыва) стадии данной патологии и на важность быстрого определения в крови пациентки хорионического гонадотропина, а также обязательное выполнение лапароскопии и УЗИ опытным специалистом в исследовании по-

лости таза.

В работе М.А.Репиной [9] представлен аналитический обзор причин и структуры материнской смертности в Санкт-Петербурге за последние 25 лет. Показаны пути оптимизации помощи беременным женщинами на амбулаторном, стационарном уровнях, снижения вероятности врачебных ошибок.

Показатель материнской смертности в странах Западной Европы и в США в настоящее время составляет 2-10 на 100000 живорожденных детей. В Российской Федерации материнская смертность в 1988-1992 годах составила 50,0-49,0-47,4-52,4 на 100000 живорожденных с колебаниями по регионам от 14,1 до 106,6 в 1992 году. В последующие годы существенной динамики в показателях не произошло.

По мнению М.А.Репиной [6], несмотря на постоянное внедрение новых, более современных медицинских технологий в диагностический и лечебный процесс акушерских амбулаторных и госпитальных учреждений, в течение 25 лет в Санкт-Петербурге динамики материнской смертности нет. Повлияло ли резкое снижение рождаемости на число материнских смертей? Анализ материалов показывает, что в Санкт-Петербурге сохраняется показатель, который в 6-8 раз превышает таковой в развитых странах мира. Какие же причины способствуют сохранению стабильно высокого показателя материнской смертности в Санкт-Петербурге?

При рассмотрении структуры материнской смертности удерживается значение аборта, растет значение экстрагенитальных заболеваний и связанных с ними осложнений. Отражением состояния здоровья женщин в значительной степени являются гнойно-воспалительные осложнения беременности и родов. На основании результатов 20-летней работы городского центра послеродовых септических заболеваний и анализа материнской смертности по Санкт-Петербургу за этот период можно сделать вывод о необходимости преры-

вания беременности при ее осложнении тяжелой септической инфекцией любой локализации. В противном случае свойственное беременности снижение иммунной защиты способствует быстрой генерализации заболевания, развитию септицемии.

В целом материнская смертность от гнойно-воспалительных заболеваний имеет тенденцию к снижению: в последние 10 лет она составила 4 на 100000 родов по сравнению с 6-7 случаями на 100000 в предыдущие 15 лет.

Снижение материнской смертности от сепсиса, перитонита тем более очевидно, что оно происходит на фоне значительного роста частоты операции кесарева сечения, т.е. фактически в два раза больше, чем в предыдущую пятилетку и в 3-5 раз больше, чем в 1971-1985 годы. В то же время, именно кесарево сечение является основной причиной тяжелой раневой инфекции послеродового периода, перитонита, эндометрита, сепсиса. По данным Уитфилд Ч. Р. 28% всех смертей связаны с операцией кесарева сечения. В 39% при этом был отмечен факт неадекватной медицинской помощи [8].

М.А.Репина [6] полагает, что снижение летальности от сепсиса, перитонита объясняется соответствующей организацией службы родовспоможения, при которой обеспечен своевременный вывоз заболевших в городской специализированный центр. Имеет значение и общее снижение частоты тяжелых инфекционно-воспалительных осложнений в родильных домах, что связано с уменьшением числа родов в городе и, следовательно, лучшими условиями для выполнения санитарно-противоэпидемического режима в родильных домах с созданием палат совместного пребывания матери и ребенка.

Отказ от кормления детей по часам, переход к совместному пребыванию матери и ребенка в родильных домах привел к резкому (более чем в два раза) снижению частоты лактационных маститов. Кроме того, в 1991-1995 годах в специализированное отделение поступило только

73 больных сепсисом, перитонитом, что фактически в два раза меньше, чем в 1981-1985 годах (соответственно 38,4 и 71,4 на 100000) [6].

В Европе удалось резко уменьшить материнскую смертность, например, в Великобритании в 100 раз. Едва ли не третье место среди причин материнской смертности занимают ятрогенные осложнения (по разным данным от 15 до 24,6%). В том числе так называемая “наркотическая” смерть составляет по РФ около 5% [7]. Среди причин материнской смертности, обусловленной анестезией, особенно смерти в результате общей анестезии, в США, например, ведущей причиной является аспирация. Смешанные причины включают в себя аллергические реакции, неадекватное разрушение миорелаксантов, внутривенную перегрузку, эпизод послеоперационной асфиксии и неправильное проведение эпидуральной блокады у пациентов с заболеваниями сердца.

Анализ материнской смертности в результате анестезии выявил, что “проблема трудной интубации” относится к наиболее часто встречае-

мой категории ее причин. Смертность в результате регионарной анестезии обусловлена часто коллапсом сердечно-сосудистой системы, а также токсичностью местных анестетиков.

Таким образом, снижение материнской смертности, обусловленной анестезией, требует внимательного назначения сильнодействующих препаратов квалифицированным персоналом. Поскольку в многопрофильных больницах анестезиологическая служба объединена, круглосуточная анестезия в акушерстве, обеспечиваемая даже общими анестезиологами, в составе хорошо оснащенных, полностью укомплектованных родильных бригад должна повысить безопасность матерей и новорожденных [7].

По данным WHO, UNICEF, UNFPA уменьшение материнской смертности явилось одной из главных целей нескольких современных интернациональных конгрессов [11]. При этом, количество материнских смертей в 2000 году в мире составило 529,000 (табл.1).

**Таблица 1. Материнская смертность в мире за 2000 г. (WHO, UNICEF, UNFPA, 2004)**

Регион	Материнская смертность (материнские смерти на 100000 живорожденных)	Количество материнских смертей	Риск материнской смерти на протяжении всей жизни
В мире	400	529,000	74
Развитые регионы*	20	2,500	2,800
Европа	24	1,700	2,400
Развивающиеся регионы	440	527,000	61
Африка	830	251,000	20
Северная Африка**	130	4,600	210
Сахара (Африка)	920	247,000	16
Азия	330	253,000	94
Восточная Азия	55	11,000	840
Южно-центральная Азия	520	207,000	46
Южно-восточная Азия	210	25,000	140
Западная Азия	190	9,800	120
Латинская Америка и Карибы	190	22,000	160
Океания	240	530	83

\* Включая, в дополнение к Европе, Канаду, США, Японию, Австралию и Новую Зеландию, которые были исключены из общих регионов.  
\*\* Исключая Судан, который был включен в регион Сахары (Африка).

Количество смертей было почти равным при распределении между Африкой (251,000) и Азией (253,000); приблизительно 4% (22,000) в Латинской Америке и Карибских островах и менее, чем 1% (2,500) в большинстве развитых регионов мира. Соотношение материнской смертности в мире составило 400 на 100,000 живорожденных. Наивысшим это отношение было в Африке (830), затем в Азии (330), Океании (240), Латинской Америке и Карибских островах (190), а в развитых странах (20).

Страны, где отмечена наивысшая материнская смертность были Индия (136,000), затем Нигерия (37,000), Пакистан (26,000), Демократическая Республика Конго и Эфиопия (24,000), Объединенная Республика Танзания (21,000), Афганистан (20,000), Бангладеш (16,000), Ангола, Китай и Кения (11,000 в каждой стране), Индонезия и Уганда (по 10,000 в каждой). Эти 13 стран составили 67% всех материнских смертей.

При этом риску материнской смерти при беременности в Сахаре подвергается 1 женщина из 16 по сравнению с 1 женщиной из 2,800 в развитых странах. Однако определение частоты материнской смертности в различных регионах мира представляется трудной проблемой по многим причинам, в частности, демографическим, экономическим, социальным, системой охраны здоровья (антенатальная помощь и др.).

**Литература**

- Кулаков В.И. Развитие перинатального акушерства (проблемы и решения) // МаГ.IV Российского форума «Мать и дитя» Тез.докл., Часть 1. - М.: Медицина, 2002. -С.6-8.
- Новиков Б.Н. Основные показатели работы акушерско-гинекологической службы Санкт-Петербурга за 1999 г. // Ж.Акушерства и женских болезней. Вып.2, Т.XI IX, 2000.- С.89-90.
- Новиков Б.Н. Основные показатели работы акушерско-гинекологических учреждений Санкт-Петербурга // Ж.Акушерства и женских болезней, 1998.- Вып. 1. - С.8-9.С.55-57.
- Радзинский В.Е. Проблемы материнской смертности в мировой перспективе // Вестник акушеров-гинекологов, 1997. ? 2. - С.5-9.
- Репина М.А. Гнойно-септические заболевания у родильниц как причина материнской смертности // Ж.Акушерства и женских болезней, 1998. Вып.2. - С.7-10.
- Репина М.А. Материнская смертность в Санкт-Петербурге и пути ее профилактики // Ж.Акушерства и женских болезней, 1997. - Вып.1. - С. 11-19.
- Серов В.Н., Маркин С.А. Критические состояния в акушерстве: Руководство для врачей. - М.: Медиздат, 2003.-704 с.
- Руководство Дьюхерста по акушерству и гинекологии для последипломного обучения: Пер. с англ. / Под ред. Ч.Р. Уитфилда и В.И.Краснопольского. - М.: Медицина, 2003.-808 с.
- Фролова О.Г. Материнская смертность в Российской Федерации в 1995 г. // Акушерство и гинекология, 1997, ? 1. -
- Шарапова О.В. Состояние и перспективы развития акушерско-гинекологической помощи // МаГ. IV Российского форума “Мать и дитя” Тез. докл., часть 1. - М.: Медицина, 2002. -С.3-6
- Maternal Mortality in 2000. Estimates developed by WHO, UNICEF, UNFPA. Department of Reproductive Health and Research. World Health Organization, Geneva, 2004. -P.30.

ԱՊԱՑՈՒՑՈՂԱԿԱՆ ԲԺՇԿՈՒԹՅԱՆ ԷԶԵՐ

Կելլի Օ'Ղենլի\*, Գոհար Փանաջյան\*\*, Կարեն Ադամյան\*\*

Միրենան նորություններում

\*Մանկաբարձ-գինեկոլոգ, Ինտրահելթ ինթերնեյշնլ կազմակերպության փորձագետ
\*\* ԱՄՆ ՄԶԳ ՆՕՎԱ ծրագիր

Ամերիկյան մանկաբարձության քոլեջի 2009թ. ապրիլի ամսագրում Միրենայի վերաբերյալ տպագրված հոդվածը մեծ հետաքրքրություն առաջացրեց գինեկոլոգների միջազգային համայնքում: Դա վկայում է այն մասին, որ արգանդային արյունահոսությունների (մենոռագիա) բուժման առումով գինեկոլոգիական հանրության մեջ այժմ մեծ ցանկություն կա հիստերեկտոմիային և արգանդի լորձաթաղանթի աբլացիային այլընտրանք գտնելու: Թեև Միրենան ի սկզբանե ստեղծվել է որպես հակաբեղմնավորիչ միջոց, հոդվածի եզրակացություններից մեկն այն է, որ այն կարելի է գործածել նաև այլ արգանդային ծանր արյունահոսությունը բուժելու նպատակով: Դրովաժում նշվում է, որ առատ արյունահոսությունը նվազեցնելու համար Միրենան կարող է նույնքան արդյունավետ լինել, որքան լորձաթաղանթի աբլացիան (միջամտություն, որը մեխանիկական ճանապարհով կամ այրելու միջոցով քայքայում է արգանդի լորձաթաղանթը): Այս հակիրճ նկարագրության մեջ քննարկվում է Միրենայի կիրառությունը որպես հակաբեղմնավորման միջոց, նաև այն՝ թե ինչո՞ւ, ո՞ւմ համար և ինչպե՞ս կարելի է օգտագործել Միրենան, երբ այն հաջողությամբ զբաղեցվի Չայաստանում:

Ստեղծվելով 1990-ականներին՝ Միրենան այժմ զբաղեցված է աշխարհի ավելի քան 100 երկրում և ավելի քան 10 միլիոն կին օգտագործում է այդ միջոցը: Բայեր Շերինգ Ֆարմա (Bayer Schering Pharma) հայաստանյան ներկայացուցչությունը հետամուտ է վերջինիս զբաղմանը Չայաստանում: Միրենայի գեներիկ անվանումը լեոնորիեստրել արտագատող ներարգանդային հակաբեղմնավորիչ համակարգ է:

Միրենան համարվում է համակարգ, այլ ոչ թե պարույր, քանի որ այն պարունակում է պրոգեստին հորմոն: Միրենան արգանդի լորձաթաղանթի վրա արտագատում է լեոնորիեստրել պրոգեստինի փոքր չափաբաժին (մոտավորապես օրական 20 միկրոգրամ)՝ տեղային ազդեցության միջոցով հանգեցնելով արյան կորստի նվազեցման: Մինևույն ժամանակ պրոգեստինի ընդհանուր ազդեցությունը հասնում է նվազագույնի, պրոգեստինի

համակարգային քիչ ներծծման պատճառով: Միրենան էստրոգեն չի պարունակում: Այն գրավում է շատ կանանց, քանի որ օգտագործելիս դաշտանի տևողությունն ավելի կարճ է, թեթև և պակաս ցավոտ:

Միրենան կանխում է հղիությունը հինգ տարվա ընթացքում: Անցանկալի հղիությունից պաշտպանելու առումով քոքրեյնյան ուսումնասիրությունը չի հայտնաբերել որևէ տարբերություն Միրենայի և ներարգանդային պարույրի օգտագործման դեպքում: Միրենայի տեղադրման և հեռացման համար պահանջվում է նույն տեխնիկան և սարքավորումը, ինչ ՆԱՊ-ի համար: Միրենան հեռացնելուց հետո պտղաբերությունն արագ վերականգնվում է:

Միրենան ունի մի շարք լուրջ, մինևույն ժամանակ հազվադեպ հանդիպող բարդություններ, որոնցից են՝ փոքր կոնքի օրգանների բորբոքային (ՓԿՕԲ) հիվանդությունները, A խմբի ստրեպտոկոկային սեպսիսը, արտարգանդային հղիությունը, արգանդի թափածակումը:

Չնայած հակաբեղմնավորման նպատակով Միրենան կարող է օգտագործել կանանց մեծամասնությունը, այդուհանդերձ Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպությունն առանձնացրել է մի քանի վիճակ, որոնց դեպքում առողջական վտանգները գերազանցում են օգուտները: Միրենա օգտագործող կանանց շուրջ 20%-ի մոտ մեկ տարի հետո նկատվում է ամենոռեա, որն ամբողջությամբ դարձելի է այն հեռացնելուց հետո:

Միրենայի օգտագործման հետևանքով մահվան վտանգը կազմում է հղիությանը պայմանավորված մահվան վտանգի 1/24-րդը, և հղիության արհեստական ընդհատման հետևանքով մահվան վտանգի՝ 1/8-րդը: Ավելին, բարձր արդյունավետության շնորհիվ Միրենայի օգտագործմամբ մահվան հնարավոր վտանգն ավելի փոքր է այլ հակաբեղմնավորիչների համեմատ (ընդհատված սեռական հարաբերություն, պահպանակ, ժուժկալություն և հակաբեղմնավորիչ հորմոնալ հաբեր), որոնք նույնքան արդյունավետ չեն պաշտպանում հղիությունից կնոջը ենթարկելով վտանգի:

Միրենան դեռևս զբաղեցված չէ Չայաստանում, ուստի դրա ծախսարդյունավետության վերաբերյալ տվյալներ չկան: Այդուհանդերձ, կարելի է եզրակացություններ կատարել. եթե ոչ բացարձակ, ապա դրա հարաբերական արժեքի վերաբերյալ՝ հիմնվելով այլ երկրներում կատարված ուսումնասիրությունների վրա:

«Չակաբեղմնավորում» պարբերականի 2008թ. հրատարակության մեջ հեղինակներն ուսումնասիրել են Ամերիկայի Միացյալ Նահանգներում հակաբեղմնավորիչների հարաբերական արժեքը պացիենտի տեսակետից: Վերլուծության շրջանակներում հաշվի են առնվել հակաբեղմնավորիչ միջոցների, ինչպես նաև չնախատեսված հղիության արժեքները: Չետագոտողները եզրակացրել են, որ Միրենան ավելի ծախսարդյունավետ է, քան բոլոր այլ հակաբեղմնավորիչները՝ բացառությամբ պլանինգ ՆԱՊ-երի և վազեկտոմիայի: Եթե կնոջ դաշտանն առատ չէ, նա կարող է գերադասել պլանինգ ՆԱՊ-ը, քանի որ այն ավելի էժան է, քան Միրենան: Այնուամենայնիվ, չնայած ավելի բարձր արժեքին, առատ դաշտան ունեցող կանայք արյան կորուստը նվազեցնելու հատկության համար կարող են գերադասել Միրենան:

Միացյալ թագավորությունում իրականացված ծախսարդյունավետության ուսումնասիրությունը ցույց տվեց, որ հիստերեկտոմիայի արժեքը մշտապես կրկնակի գերազանցել է լորձաթաղանթի աբլացիայի արժեքը, և որ վերջինս պակաս թվով բարդություններ է ունենում և վերականգնման համար ավելի քիչ ժամանակ է պահանջում:

Ոչ հակաբեղմնավորման նպատակով, օրինակ՝ արգանդային արյունահոսության դեպքում, Միրենայի օգտագործումը սկսել է տարածում գտնել: Արյունահոսության հիմքում ընկած են հնարավոր մի քանի տարբեր պատճառներ՝ ներառյալ լորձաթաղանթի քաղցկեղը և լորձաթաղանթի հիպերպլազիան, ինչպես նաև՝ առավել տարածված բարորակ պատճառները, ինչպիսիք են ադենոմիոզը և հորմոնալ խանգարումները:

Արգանդային արյունահոսության դասական բուժումը, անկախ պատճառից, հիստերեկտոմիան է: Այդուհանդերձ, դեռևս 1980-ականներին իրականացված ուսումնասիրությունները ցույց տվեցին, որ բարորակ մենոռագիան կարելի է բուժել աբլացիայով՝ վերացնելով լորձաթաղանթը, և այս մոտեցումը շուտով տարածվեց շատ երկրներում: «Առաջին սերնդի» աբլացիան կատարվում էր մանուալ (ծեռքային) հիստերոսկոպիայի միջոցով: «Երկրորդ սերնդին» իրականացվում է թերմալ փուչիկի տեղադրմամբ. սովորաբար միջամտությունն անցկացվում է տեղային ցավազրկմամբ, սակայն առանց հիստերոսկոպիայի:

«Մանկաբարձություն և գինեկոլոգիա» պարբերականում 2008թ տպագրված հոդվածում նշվում է, որ աբլացիայի երկարաժամկետ արդյունավետությունն ուսումնասիրելու արդյունքում պարզվել է, որ այն արդյունավետ է եղել դեպքերի 79%-ում, ավելի ստույգ՝ հետազոտության մեջ ընդգրկված կանայք արգանդային արյունահոսության բուժման նպատակով հիստերեկտոմիայի կարիք չեն ունեցել:

Չայաստանում աբլացիան լայն կիրառում չունի: Դրա տարածումը հավանաբար սահմանափակվում է մասնագիտացված բժշկական վերապատրաստման դասընթացների, ձեռքային աբլացիայի համար պահանջվող հիստերոսկոպիայով և թերմալ փուչիկի գրանցման բացակայությամբ: Այդուհանդերձ, եթե Միրենան զբաղեցվի Չայաստանում, այն կարող է ծառայել որպես աբլացիայի և հիստերեկտոմիայի այլընտրանք:

«Մանկաբարձություն և գինեկոլոգիա» ամսագրի ապրիլյան համարում նշվում է, որ 6 պատահական կլինիկական դեպքի վերլուծության համաձայն, ռատ դաշտանային արյունահոսության բուժման առումով Միրենան մինևույն թերապևտիկ ազդեցությունն ունի ինչպես լորձաթաղանթի աբլացիան բուժումից հետո երկու տարվա ընթացքում (ուսումնասիրության ժամանակահատվածը): Իրականում, աբլացիան Միրենայի համեմատ որոշակի թերություններ ունի՝ այն պահանջում է տեղային ցավազրկում և դարձելի միջամտություն չէ:

Քանի որ աբլացիայից հետո հղիամալը շատ վտանգավոր է, կանայք պետք է օգտագործեն հակաբեղմնավորման միջոցներ: Ավելին, գրականության համակարգային ուսումնասիրությունը ցույց տվեց, որ, ի տարբերություն Միրենայի, լորձաթաղանթի աբլացիան զուգորդվում է շուրջվիրահատական երկարաժամկետ բարդություններով: Մինչդեռ Միրենան կարելի է տեղադրել ամբուլատոր բուժհաստատությունում առանց ցավազրկման, այն դարձելի է և պակաս թանկարժեք: Միրենան նաև արդյունավետ հակաբեղմնավորիչ միջոց է ծնելիությունը վերահսկող կնոջ համար:

2007թ. Միացյալ թագավորությունում Միրենայի արժեքի ծախսարդյունավետության հնգամյա պատահական ընտրանքով իրականացված ուսումնասիրության արդյունքում գիտնականները եկան այն եզրակացության, որ Առողջապահության ազգային ծառայության համար աբլացիայի կամ հիստերեկտոմիայի համեմատ Միրենան պակաս թանկարժեք բուժում է: Միրենան աբլացիայի համեմատ ունի նաև թերություն: Երկարաժամկետ բուժման անհրաժեշտության դեպքում 5 տարի անց պետք է տեղադրել երկրորդ Միրենան, որն անկասկած կկրկնապատկի բուժման արժեքը: Այդուհանդերձ, Միրենայի տեղադրումը շատ ավելի էժան կլինի, քան հիստերեկտոմիայի իրականացումը:



Հայաստանում Միրենան կարող է դառնալ թռիչքածև տարածվող տեխնոլոգիա։ Բջջային հեռախոսը նմանատիպ տեխնոլոգիայի դասական օրինակ է՝ տեխնոլոգիա, որը թռիչքածև շրջանցում է մեկ այլ միջանկյալ տեխնոլոգիա։ Շատ երկրներ, չկարողանալով ներդնել ֆիքսված լարային հեռախոսակապի ենթակառուցվածք, ընդունեցին լայնատարած բջջային հեռախոսակապը` շրջանցելով հեռախոսալարերի համակարգ ստեղծելու անհրաժեշտությունը։ Կարո՞ղ են արդյոք հայ բժիշկներն անցնել Միրենայի կիրառությանը` թռիչքածև շրջանցելով հիստերեկտոմիան (երբ գրանցվի Միրենան), նաև աբլացիան։

Միրենան հիստերեկտոմիայի համեմատ բժիշկների և բուժհաստատությունների համար անկասկած պակաս շահութաբեր կլինի, սակայն` ավելի արդյունավետ (մոտ 80%), ավելի անվտանգ, ավելի արագ, ավելի էժան այլընտրանք արզանդային արյունահոսության բարորակ տեսակով տառապող շատ կանացի համար։ Միրենան նաև հակաբեղմնավորման հիանալի միջոց է առատ դաշտան ունեցող կանանց համար, ովքեր ուզում են կիրառել հակաբեղմնավորման արդյունավետ, երկարատև մեթոդ, որը կարող է նաև ծախսարդյունավետ լինել, եթե նույնիսկ ծախսերի մեջ ներառվեն նաև հնարավոր ծախողման ծախսերը։

#### Գրականություն

- http://www.viva.vita.bayerhealthcare.com/index.php?id=36&tx\_ttnews%5Btt\_news%5D=11221&cHash=0a76f10ec5

- http://www.medscape.com/viewarticle/702154

- http://www.cochrane.org/reviews/en/ab001776.html

- http://www.who.int/reproductive-health/publications/mec/

- http://berlex.bayerhealthcare.com/html/products/pi/Mirena\_PI.pdf

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19041435

- http://www.google.com/archivesearch?hl=en&q=history+endometrial+ablation&um=1&ie=UTF-8&scoring=t&ei=CpASSpPGCI7FsgBRxY2MDg&sa=X&oi=timeline\_result&ct=title&resnum=11

- http://www.ncchta.org/execsumm/summ803.htm

- http://journals.lww.com/greenjournal/Abstract/2008/12000/Probability\_of\_Hysterectomy\_After\_Endometrial.6.aspx

- http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=18982602

##### Ծանոթագրություններ

-Տեղեկությունները բոլոր կայք-էջերից վերցվել են 2009թ. մայիսին

- Հոդվածի պատրաստմանը ֆինանսապես կամ որևէ այլ կերպ չի աջակցել դեղագործական ոչ մի կազմակերպություն:

#### Գ.Վ.Փանաջյան

### Կրծքագեղծի կլինիկական հետազոտության դերը կրծքագեղծի քաղցկեղի վաղ հայտնաբերման գործում. արդի որոշ նկատառումներ և առաջարկներ (Համակարգված վերլուծությունների և առաջարկությունների հիման վրա)

#### ԱՄՆ ՄԶԳ ՆՕՎԱ ծրագիր

***Հետազոտության նպատակը.*** Պարզաբանել կրծքագեղծի կլինիկական հետազոտության (ԿԿՀ) դերը կրծքագեղծի քաղցկեղով հիվանդացության և մահացության նվազեցման գործում, և ներկայացնել գիտական աշխարհում առկա հանձնարարականները՝ ԿԿՀ-ի իրականացման եղանակի վերաբերյալ։

***Հետազոտության նյութն ու մեթոդաբանությունը.*** Վերանայվել են լայնածավալ 3 հետազոտության արդյունքները, որոնցում համեմատվել է մամոգրաֆիայի և ԿԿՀ արդյունավետությունը 50-ից 64 տարեկան կանանց շրջանում, ինչպես նաև փորձ է արվել կրծքագեղծի քաղցկեղից մահացության մեջ պարզել մամոգրաֆիայի կամ ԿԿՀ-ի միջոցով կրծքագեղծի չշոշափվող ուռուցքների հայտնաբերման դերը։ Վերլուծվել են նաև ԱՄՆ հատուկ մասնագիտացված խորհրդի 2002թ. առաջարկությունները ԿԿՀ-ի իրականացման, արդյունքների մեկնաբանման և կատարողականի արգելքների հաղթահարման վերաբերյալ։

***Վերլուծության արդյունքները.*** Կրծքագեղծի քաղցկեղի հայտնաբերված դեպքերի 60%-ն ունեցել է >1սմ տրամագիծ. նույնքան դեպք կարող էր հայտնաբերվել նաև ԿԿՀ ժամանակ։ Բացի այդ, 13 տարի անց իրականացված հսկողական հետազոտությունները պարզեցին, որ միայն մամոգրաֆիայի ենթարկված կանանց խմբում մահացության ցուցանիշներն ավելի բարվոք չեն, քան մյուս խմբի կանանց մահացության ցուցանիշները։ Կարևորվել են ԿԿՀ-ի իրականացման հետևյալ կետերը. հիվանդության կլինիկական պատմություն, վիզուալ (տեսողական) քննություն և պալպացիա (շոշափում), ինչպես նաև հաշվետվության և արդյունքների մեկնաբանման միօրինակացումը, բուժաշխատողների վերապատրաստման իրականացումը, հանրության կրթումն ու հետագա գիտահետազոտական աշխատանքի իրականացումը։

***Եզրակացություն.*** Կրծքագեղծի կլինիկական հետազոտության ավելի լայնածավալ կիրառումը կնվազեցնի անախտանիշ, ոչ ինվազիվ քաղցկեղների անհարկի հայտնաբերումը՝ այսպիսով իջեցնելով հաճախ ամտեղի, թանկարժեք, ոչ արդյունավետ սկրինինգային հետազոտությունների թիվը և ուշադրությունը կենտրոնացնելով լուծման օպտիմալ տարբերակների վրա։ ԿԿՀ-ն կարող է որոշակի ներդրում ունենալ բուժաշխատողների և կանանց կողմից կրծքագեղծի քաղցկեղի որոշ տեսակների հայտնաբերման գործում և կարևոր դեր ունի կանանց հետագա հսկողական խնամքը կազմակերպելու հարցում։

***Հիմնական բառեր.*** կրծքագեղծի կլինիկական հետազոտություն (ԿԿՀ), կրծքագեղծի քաղցկեղ, մամոգրաֆիա, in situ քաղցկեղ, կրծքագեղծի բնութագրիչ։

#### Ներածություն

Կրծքագեղծի քաղցկեղը կանանց շրջանում քաղցկեղով հիվանդացության և մահացության հիմնական պատճառն է։ Կրծքագեղծի կլինիկական հետազոտությունը (ԿԿՀ) (բուժաշխատողի կողմից կրծքագեղծի զննումը) տարիներ շարունակ խրախուսվել է՝ որպես կրծքագեղծի քաղցկեղի վաղ հայտնաբերման սկրինինգային հետազոտություններից մեկը, այսպիսով նվազեցնելով մահացության վտանգը։

Մամոգրաֆիայի կիրառման աճին զուգընթաց բուժաշխատողներն ավելի սակավ են դիմում կրծքագեղծի կլինիկական հետազոտությանը, հավանաբար ելնելով այն հանգամանքից, որ մամոգրաֆիան միանգամայն բավարար է։ Գործնականում կլինիկական հետազոտությունը կրծքագեղծի քաղցկեղի սկրինինգի ընդունված բաղկացուցիչներից է, որը լայնորեն իրականացվում է աշխարհի շատ երկրներում։

ԿԿՀ-ն հետաքրքիր է քննարկել կլինիկական պրակտիկայի և հանրային առողջապահության համատեքստում։ Այն լայնորեն կիրառվում է, համեմատաբար էժան է ու պարզ։ Այնուամենայնիվ, ինչպես նշվեց վերևում, դեռևս կան վերապահումներ՝ կրծքագեղծի քաղցկեղից մահացության նվազեց-

ման գործում դրա ունեցած դերի վերաբերյալ։ Կան որոշ փաստեր այն մասին, որ ԿԿՀ-ով կարելի է հայտնաբերել մամոգրաֆիայով չհայտնաբերված քաղցկեղի որոշ դեպքեր։ ԿԿՀ ցուցված է՝

-այն կանանց, ում մամոգրաֆիկ հետազոտությունը ցուցված չէ,

-կանանց, որոնք սկրինինգային մամոգրաֆիկ քննություն չեն անցնում, որովհետև տվյալ երկրում առաջարկված ուղեցույցներով այն նշված չէ։

Կուտակված կլինիկական փորձը վկայում է, որ ԿԿՀ-ն՝ համակցված կրծքագեղծի ինքնահետազոտման հետ, առանձնակի արդյունավետություն չունի կրծքագեղծի քաղցկեղից մահացության նվազեցման գործում, իսկ որոշ դեպքերում կարող է նույնիսկ մեծացնել պատճառված վնասը, քանզի մեծ թվով բարորակ մորագոյացություններ են հայտնաբերվում և անցանկալի քանակով բիոպսիաներ են իրականացվում [1]։

#### Առկա իրավիճակը

Կրծքագեղծի քաղցկեղի սկրինինգի և վաղ հայտնաբերման նպատակով նոր տեխնոլոգիաների կիրառումը կարծես թե նվազեցնում է ԿԿՀ կարևորությունը։ Անշուշտ, որոշ հետազոտություն-

ներ ցույց են տալիս կրծքագեղծի քաղցկեղի վաղ հայտնաբերման մեջ մամոգրաֆիկ հետազոտության կարևորությունը, ինչպես նաև BRCA1 և BRCA 2 գեների մուտագիաների հայտնաբերումը, որոնցով հնարավոր դարձավ զենային այդ մուտագիաները կրող կանանց դասել բարձր ռիսկի խմբում [8]: Որպես կրծքագեղծի քաղցկեղի վաղ հայտնաբերման կարևորագույն ախտորոշիչ հետազոտություն՝ ԿԿՅ իրականացումը դեռևս լուրջ քննարկման առարկա է:

Ցավոք, տեխնոլոգիական մեծ առաջընթացը չի հանգեցրել կրծքագեղծի քաղցկեղի վաղ ախտորոշման էական բարելավման: Մամոգրաֆիկ հետազոտությունը լավագույն դեպքում ունի 85-90% զգայունություն՝ 50 տարեկանից բարձր կանանց շրջանում, 40-ից 50 տարեկան կանանց մոտ զգայունությունը մոտավորապես 75% է և, հավանաբար, ավելի ցածր մինչև 40 տարեկան կանանց մոտ [4, 9]: Սա նշանակում է, որ 40-ից 50 տարեկան 4 կնոջից 1-ի մոտ մամոգրաֆիան չի հայտնաբերի կրծքագեղծի քաղցկեղը:

Կրծքագեղծի կլինիկական հետազոտությունը նման դեպքերում կարող է հանդես գալ որպես սկրինինգի այսօրինակ բացթողումները լրացնող տարբերակ:

Բացի այդ, մամոգրաֆիկ հետազոտության ժամանակ կարող են ստացվել կեղծ դրական արդյունքներ, այսինքն՝ սկրինինգային հետազոտության ժամանակ հայտնաբերված ախտահարումը կարող է հետագայում բնորոշվել որպես արտեֆակտ կամ բարորակ նորագոյացություն: Կեղծ դրական պատասխանների հավանականությունը կարող է կազմել 50% և կախված է կնոջ անհատական ռիսկից, ինչպես նաև բուժ մորազոյացության բնութագրիչներից: Ելնելով այն փաստից, որ մինչև 50 տարեկան կանանց մոտ մամոգրաֆիկ հետազոտության արդյունավետության մասին կան բազմաթիվ հակասություններ և կեղծ-դրական արդյունքների համեմատաբար բարձր հավանականություն, շատ հիվանդներ ու բուժաշխատողներ նախընտրում են մամոգրաֆիկ քննություններն իրականացնել 50 տարեկանից հետո [1, 3]: Այս ամենը մեկ անգամ ևս ընդօգնում է ԿԿՅ իրականացման անհրաժեշտությունը:

Համապատասխան գրականության վերլուծությունը ցույց է տալիս [5], որ ԿԿՅ-ով հայտնաբերվում են քաղցկեղի որոշ ձևեր, որոնք չեն հայտնաբերվում մամոգրաֆիայով, չնայած վերջինիս դերը կրծքագեղծի անախտանիշ ընթացքով քաղցկեղ ունեցող կանանց շրջանում համեմատաբար ցածր է: Ի հավելումն ասվածի՝ ԿԿՅ-ն կարող է կարևոր նշանակություն ունենալ այն կանանց համար, որոնք որևէ պատճառով չեն անցնում մամոգրաֆիկ կանոնավոր հետազոտություններ:

Այսպիսով, ԿԿՅ-ն մի շարք անվիճելի դերեր ունի կանանց առողջության պահպանման գործում: Դրա-

նով ոչ միայն կարելի է հայտնաբերել նախկինում չհայտնաբերված շոշափվող գոյացություններ, այլև այն հնարավորություն է տալիս բուժաշխատողներին կրթելու կանանց կրծքագեղծի քաղցկեղի, դրա ախտանշանների, վտանգի գործոնների, ինչպես նաև վաղ ախտորոշման առավելությունների, կրծքագեղծի կառուցվածքի և տարատեսակների առումով [2]:

Այսօր դեռևս շարունակում է արդիական մնալ կրծքագեղծի կլինիկական հետազոտության իրականացման և դրա արդյունքների մեկնաբանման հմտության հարցը, հատկապես այն դեպքերում, երբ մամոգրաֆիկ քննությամբ հայտնաբերված է որոշակի ախտահարում: Կրծքագեղծի քաղցկեղի հայտնաբերման բացթողումների հիմնական պատճառներն այն իրավիճակներն են, երբ երիտասարդ կնոջ մոտ կլինիկական հետազոտությամբ կամ ինքնազննմամբ որոշակի խնդիր է հայտնաբերվում, սակայն մամոգրաֆիկ քննությամբ այն ժխտվում է: Տարբեր երկրներում, ներառյալ ԱՄՆ և Կանադա, բժիշկների շրջանում իրականացված հարցումները ցույց են տալիս, որ առկա է ԿԿՅ հմտությունների բարելավման անհրաժեշտությունը [2]:

Դեռևս գոյություն ունի մեծ բազմազանություն ԿԿՅ-ի ձեռնարկման ամենաճիշտ ժամկետների, կրծքագեղծի քաղցկեղի վտանգի գործոնների, ԿԿՅ-ի անցկացման հաճախականության և դրա ցուցումների համար համապատասխան տերմինաբանությունն ձևավորելու առումով: Օրինակ, Քաղցկեղի ամերիկյան ասոցիացիայի 2003թ. առաջարկներով ԿԿՅ-ն պետք է կնոջ կանոնավոր ֆիզիկական քննության բաղկացուցիչ մասը լինի. 20-30 տարեկան կանանց խորհուրդ է տրվում այն կատարել առնվազն 3 տարին մեկ անգամ, իսկ 40 տարեկան և բարձր, ամախտանիշ կանանց՝ յուրաքանչյուր տարի: Ամերիկյան բժշկական ասոցիացիան առաջարկում է 40-ից 49 տարեկան կանանց շրջանում ԿԿՅ իրականացնել յուրաքանչյուր 1 կամ 2 տարին մեկ անգամ, իսկ 50 տարեկանից հետո՝ յուրաքանչյուր տարին մեկ անգամ [2]:

**Վերլուծության մեթոդաբանությունը**

Մամոգրաֆիայի և կրծքագեղծի կլինիկական հետազոտության արդյունավետությունը համեմատելու, ինչպես նաև կրծքագեղծի քաղցկեղից մահացության մեջ չշոշափվող (ոչ-պալպացիոն) ուռուցքների հայտնաբերման դերը պարզելու համար աշխարհում իրականացվել են մի շարք հետազոտություններ: Մեր ներկա վերլուծությունը նպատակ ունի՝

- 1. ամբողջացնել արդի բժշկական գիտական գրականության մեջ կուտակված վերջին տվյալները, պարզել, թե որն է ԿԿՅ դերը կրծքագեղծի քաղցկեղով հիվանդացության և մահացության նվազեցման գործում,

2. ներկայացնել բժշկական գիտական աշխարհում առկա վերջին համեմարարականները ԿԿՅ վերաբերյալ, այդ թվում դրա ճիշտ իրականացման տեխնիկայի և հաղորդագրման մասին:

Ուստի, վերլուծվել են ստորև նշված լայնածավալ 3 հետազոտության արդյունքները, ինչպես նաև ԱՄՆ-ում հատուկ մասնագիտացված խորհրդի կողմից 2002թ. ներկայացված առաջարկությունները, մասնավորապես՝

- 1. Անգլիայի առողջապահության ազգային ծառայությունների (NHS<sup>1</sup>) կրծքագեղծի քաղցկեղի հետազոտման ծրագիրը

Նպատակը՝ համեմատել մամոգրաֆիայի և ԿԿՅ արդյունավետությունը 50-ից 64 տարեկան 1 միլիոն կանանց շրջանում:

- 2. ԱՄՆ կրծքագեղծի քաղցկեղի հայտնաբերման ցուցադրական ծրագիրը (BCDDP<sup>2</sup>)

- 3. Կրծքագեղծի քաղցկեղի կանադական ազգային հետազոտությունը (CNBSS II<sup>3</sup>)

Ներկայումս այս հետազոտությունը համարվում է միակը, որը փորձել է պարզել կրծքագեղծի չշոշափվող ուռուցքների հայտնաբերման դերը կրծքագեղծի քաղցկեղից մահացության մեջ: Կանադական հետազոտության մեջ 50-59 տարեկան կանայք պատահական սկզբունքով տեղաբաշխվել են կամ ԿԿՅ և մամոգրաֆիայի, կամ էլ միայն ԿԿՅ խմբի մեջ: Կլինիկական հետազոտությունն իրականացվել է վերապատրաստված բուժքրոջ կողմից, որի կատարողականը նույնքան բարձր է (եթե ոչ ավելի բարձր), որքան մասնագետ-վիրաբույժինը:

- 4. ԱՄՆ մասնագիտացված խորհրդի 2002թ. առաջարկությունները ԿԿՅ դերի մասին

Քաղցկեղի ամերիկյան ասոցիացիան Հիվանդությունների վերահսկման կենտրոնի (CDC<sup>4</sup>) հետ համատեղ ձեռնարկեց մի գործընթաց, որի արդյունքում պետք է մշակվեին առաջարկներ ԿԿՅ իրականացնելու և հաշվետվությունների որակը բարելավելու համար: Հիմնական նպատակն էր առկա գրականության ու մասնագիտական կուտակված փորձի հիման վրա չափորոշիչների մշակումը:

Աշխատանքները կազմակերպելու համար 2002թ. ԱՄՆ-ում ստեղծվեց մասնագիտական խորհուրդ (կոմիտե)՝ կազմված ամերիկացի և միջազգային փորձագետներից: Խորհրդի առջև նպատակ էր դրվել բժիշկների և առողջապահական կազմակերպությունների համար մշակել առաջարկություններ

<sup>1</sup> NHS - National Health Service  
<sup>2</sup> BCDDP - Breast Cancer Demonstration Project  
<sup>3</sup> CNBSS II - Canadian National Breast Screening Study II  
<sup>4</sup> CDC - Center for Disease Control

ԿԿՅ իրականացման և որակյալ հաշվետվություններ ներկայացնելու վերաբերյալ: Մասնագիտական խորհուրդը աշխատանքային հանդիպումների արդյունքում պատրաստեց մի զեկույց, որը մի քանի վերանայումից հետո ամփոփվեց և ամբողջացվեց:

Ելնելով ԿԿՅ-ի վերաբերյալ առկա քննարկումներից և վերջինիս ունեցած դերի մասին գիտական աշխարհի ձեռք բերած տվյալներից, մենք նպատակահարմար ենք գտնում սույն վերլուծության մեջ ընդգրկել նաև աշխատանքային խմբի կողմից պատրաստված զեկույցի հիմնական առաջարկները, որոնք վերաբերում են՝

- կրծքագեղծի կլինիկական հետազոտության իրականացման որակին,
- արդյունքների հաղորդագրման/հաշվետվության հիմնահարցերին:

Քանզի դեռևս սահմանափակ են տվյալներն առ այն, թե որքանով է ԿԿՅ-ն նպաստում կրծքագեղծի քաղցկեղի վաղ հայտնաբերմանն ու մահացության ցուցանիշների իջեցմանը, ինչպես նաև՝ թե որոնք են ԿԿՅ-ի ճիշտ իրականացման վրա ազդող գործոնները, առաջարկների մեծ մասը հիմնվում է կուտակված կլինիկական փորձագիտության և գործնական փորձի վրա:

Որքան էլ հետաքրքիր է, բայց առաջարկությունների մի մասը կոչ է՝ որոշակի հարցերի շուրջ հետազոտ հետազոտություններ իրականացնելու ուղղությամբ, որոնք կարող են ավելի ամուր հիմք ստեղծել կանանց առողջության և խնամքի մեջ ԿԿՅ-ի վերաբերյալ կայացվելիք որոշումների համար:

**Վերլուծության արդյունքները**

**1. NHS հետազոտության արդյունքները**

NHS հետազոտությամբ հայտնաբերվել է կրծքագեղծի քաղցկեղի մոտ 5000 դեպք, որոնցից 60%-ը եղել է >1սմ տրամագծով ինվազիվ քաղցկեղ: Նույնքան դեպքեր կարող էին հայտնաբերվել նաև ԿԿՅ ժամանակ: Մամոգրաֆիայի արդյունքում հայտնաբերված քաղցկեղների 18%-ը կրծքագեղծի in situ քաղցկեղներ էին, որոնք հնարավոր չէր լինի հայտնաբերել կրծքագեղծի կլինիկական հետազոտությամբ, այսպիսով՝ նվազեցնելով նաև մամոգրաֆիկ հետազոտության արդյունքում գերախտորոշման հավանականությունը: Մամոգրաֆիայով հայտնաբերված <1սմ տրամագծով ինվազիվ քաղցկեղի դեպքերի միայն 22%-ը կարող էր բաց թողնվել ԿԿՅ-ով: Հետևաբար, մամոգրաֆիայի ցանկացած առավելություն ԿԿՅ-ի նկատմամբ պետք է քննարկվի <1սմ տրամագծով ինվազիվ քաղցկեղի այս 22% դեպքերի հաշվարկով, ինչպես նաև ծորանային in situ քաղցկեղների անորոշ թվով դեպքերի առումով, որոնք չախտորոշելու պարագայում կարող են վերածվել ինվազիվ քաղցկեղի [4]:



2. Այս հետազոտության մեծագույն առավելություններից մեկն այն է, որ իրականացման ամբողջ 10 տարվա ընթացքում այն կրծքագեղձի քաղցկեղի վերաբերյալ մարդկանց իրազեկվածությունը բարձրացրեց այն աստիճանի, որ նույնիսկ սկրինինգային մամոգրաֆիաների ժամանակ բնակչության որոշակի հատվածում քաղցկեղի չհայտնաբերված դեպքերը բացահայտվում են հենց հիվանդների կողմից պարբերական ինքնազննումների շնորհիվ: NHS հետազոտության դրական կողմերից մեկն էլ այն է, որ հանրությունը կրծքագեղձի քաղցկեղի սկրինինգային ծրագրերը սկսեց ընկալել որպես «քաղցկեղի վաղ հայտնաբերման» գործընթաց:

**ԱՄՆ BCDDP ծրագրի արդյունքները**

Կրծքագեղձի <1սմ տրամագծով քաղցկեղի դեպքերի 39%-ը հայտնաբերվել է ԿԿՅ-ով:

**3. Կանադայի CNBSS II հետազոտության արդյունքները**

13 տարի անց իրականացված հսկողական հետազոտությունները պարզեցին, որ միայն մամոգրաֆիայի ենթարկված կանանց խմբում մահացության ցուցանիշներն ավելի բարվոք չէին, քան մյուս խմբի կանանց մահացության ցուցանիշները:

Այսպիսով, այս հետազոտությունը ցույց տվեց, որ ներկայումս չկան հավաստի ապացույցներ առ այն, որ մամոգրաֆիկ հետազոտությամբ ոչ պալպացիոն/չշոշափվող ուռուցքի հայտնաբերումը նպաստում է կրծքագեղձի քաղցկեղից մահացության իջեցմանը:

Բացի այդ, կանադական այս հետազոտությունն ի դերն հանեց նաև մամոգրաֆիկ հետազոտության առաջացրած որոշ անցանկալի հետևանքներ. կոմբինացված սկրինինգի խմբում բարորակ ուռուցքների բիոպսիաների հաճախականությունը 3 անգամ բարձր էր միայն ԿԿՅ կատարված խմբի համեմատ:

**4. ԱՄՆ մասնագիտական խորհրդի առաջարկությունները**

Մասնագիտական խորհուրդը փաստել է, որ մամոգրաֆիան և ԿԿՅ չեն կարող փոխարինել մեկը մյուսին: Մասնագիտական խորհրդի առաջարկություններն ուղղված են՝

- 1. կրծքագեղձի բուն կլինիկական հետազոտությանը,
- 2. կատարողականի արգելքների հաղթահարմանը:

**Կրծքագեղձի բուն կլինիկական հետազոտությանն ուղղված առաջարկներ**

ա. Մշակել չափորոշիչներ ԿԿՅ համար՝ ներառելով հետևյալ կարևորագույն կետերը. հիվանդության

կլինիկական պատմությունը, տեսողական (վիզուալ) քննությունը և պալպացիան (շոշափումը): Բ. Խրախուսել ԿԿՅ-ի վերաբերյալ մշակված չափորոշիչների տարածումը:

**1. Կրծքագեղձի բուն կլինիկական հետազոտությունը**

**Չիվանդության կլինիկական պատմությունը**

Կլինիկական պատմությունը, որը բնորոշում է պացիենտի անհատական և ընտանեկան պատմությունը, շատ կարևոր է կրծքագեղձի քաղցկեղի ռիսկը գնահատելու համար:

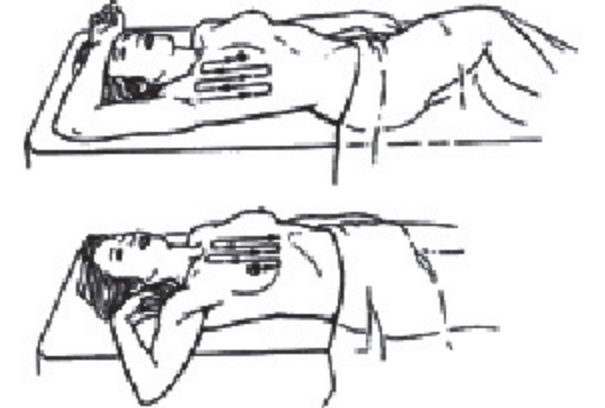
**Տեսողական (վիզուալ) գնահատում**

Կրծքագեղձի գնումը կատարելուց առաջ անհրաժեշտ է պացիենտին իրազեկել: Նա պետք է նստի ձեռքերն ազդրերին սեղմած: Այս դիրքը ընդունելու ժամանակ մեծ կրծքանկանները կծկվում են, և դրանով իսկ դյուրին է դառնում անհամաչափությունների ու մաշկային փոփոխությունների հայտնաբերումը:

**Պալպացիա**

Տեսողական հետազոտումից հետո անհրաժեշտ է շոշափել յուրաքանչյուր կուրծքը և հարակից լիմֆատիկ հանգույցները:

**Դիրքը.** Անութային, վերանրակային և ստորանրակային լիմֆատիկ հանգույցները շոշափելու համար պացիենտը պետք է նստի: Կրծքագեղձի պալպացիայի համար պացիենտը պետք է պառկի՝ նույն կողմի ձեռքը դնելով գլխի տակ, որպեսզի դրանով իսկ կրծքավանդակի պատի վրա հարթեցնի կրծքագեղձի հյուսվածքը, այսպիսով նաև պակասեցնելով շոշափվող կրծքագեղձի հյուսվածքի հաստությունը: Կրծքավանդակի պատի վրա հետազոտվող հյուսվածքը պետք է հնարավորինս բարակ լինի: Հետազոտողը պետք է զննվող ողջ տեղամասը տեսնի:



Նկար 1. Պացիենտի դիրքը և պալպացիայի ուղղությունը ԿԿՅ-ի ժամանակ

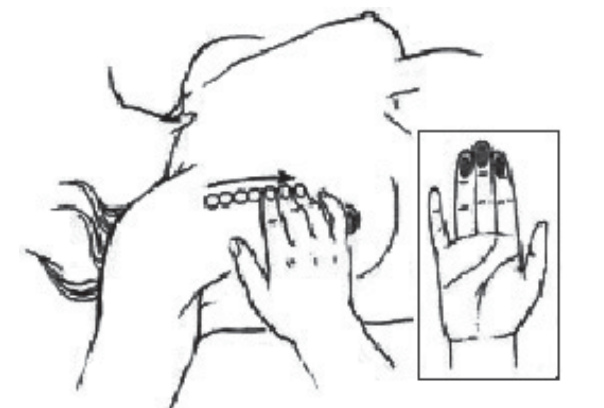
Նկար 1\*-ում ցույց են տրված կրծքագեղձի լատերալ և մեդիալ հատվածները: Սլաքներով պատկերված է ուղղահայաց գծերի մեթոդով իրականացված հետազոտությունը:

**Շրջագիծը.** Հետազոտման համար պետք է ընտրել հետևյալ եզրագիծը. ներքև՝ միջին անութային գծով, ստորկրծքային աղեղով՝ մինչև հինգերորդ-վեցերորդ կողը, վեր՝ դեպի կրծոսկրի կողմնային եզրը, և ետ՝ դեպի միջին անութային գիծը:

**Որոնման ձևը.** Կրծքագեղձի ամբողջ հյուսվածքը պետք է հետազոտվի՝ «ուղղահայաց ժապավենի» եղանակով (Նկար 1): Ի դեպ, համակարգված վերլուծությունները ցույց են տվել, որ այս եղանակը նկատելի առավելություններ ունի «կոնցենտրիկ շրջանների» կամ «ճառագայթաձև շյուղի» եղանակների նկատմամբ՝ ելնելով իր ավելի համապարփակ ընդգրկման տեղամասից: Հետազոտությունը պետք է սկսել անութայինից:

**Շոշափումը**

Հետազոտողը պետք է օգտագործի միջին երեք մատների բարձիկները՝ ամեն անգամ մեկ կրծքագեղձը շոշափելու նպատակով (Նկար 2): Պտուկի վրա և դրա տակ գտնվող հյուսվածքը պետք է շոշափել, ոչ թե ճգմել: Ճգմունը հաճախ կարող է հանգեցնել պտուկից արտադրության, ինչպես նաև անհարմարավետության զգացումի: Ցուցամատի, երրորդ և չորրորդ մատների բարձիկները կատարում են փոքր շրջանաձև շարժումներ, կարծես շոշափում են մետաղադրամի եզրը:



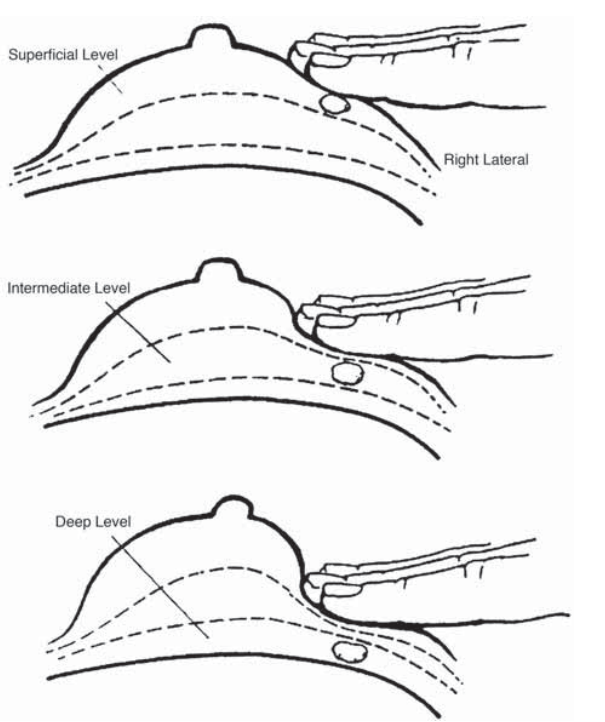
Նկար 2. Պալպացիայի տեխնիկան

Կրծքագեղձի վերին դրսային քառորդականում և պտուկի ու հարպտկային շրջանի տակ գտնվող հյուսվածքը պետք է մանրակրկիտ հետազոտել, քանզի դրանք են քաղցկեղի առաջացման հիմնական երկու հատվածը:

\*Նկարները վերատպվում են հղվող աղբյուրի (2) թույլտվությամբ:

**Ճնշումը/սեղմումը**

Քանզի հետազոտվում է հյուսվածքի յուրաքանչյուր հատված, կրծքագեղձի վրա ճնշումը պետք է գործադրել հաջորդականությամբ՝ թեթև, միջին և խորը, համապատասխանաբար ենթամաշկային, միջին մակարդակի և ներքև, դեպի կրծքավանդակի պատը ուղղություններով (Նկար 3): Հետազոտողը պետք է մատների բարձիկներով կատարի երեք շրջան՝ յուրաքանչյուրի ժամանակ աստիճանաբար մեծացնելով հյուսվածքի վրա գործադրվող ճնշման աստիճանը (ենթամաշկային, միջին գծով և ներքև՝ դեպի կրծքավանդակի պատը):



Նկար 3. Կրծքագեղձի հյուսվածքի պալպացիայի ժամանակ կիրառվող ճնշման մակարդակները աջ կրծքագեղձի միջաձիգ կտրվածքում

**2. Արդյունքների մեկնաբանությունն ու գրանցումը**

ա. Հաշվետվության մեջ պետք է արձանագրվեն պացիենտի հիվանդության պատմության տվյալները, ինչպես նաև ԿԿՅ-ի արդյունքները՝ որպես կամ նորմալ/բացասական, կամ ոչ նորմալ/ախտաբանական:

Կրծքագեղձի կլինիկական հետազոտությունն ինքնին չի կարող հստակ տարբերակել բարորակ ուռուցքը չարորակից: ԿԿՅ-ի վիզուալ (տեսողական) և շոշափման դիտարկումների արդյունքների մեկնաբանումը դյուրին խնդիր չէ, քանի որ պացիենտին առնչվող մի շարք գործոններ կարող են անդրադառնալ դրանց վրա. օրինակ՝ տարիքը,



ծննդաբերությունների թիվը, հյուսվածքի խտությունը ու համազգացվողությունը և այլն: ԿԿՅ-ի արդյունքների մեկնաբանման տերմինաբանության միօրինակացումը կարող է նպաստել կրծքագեղձի կլինիկական հետազոտության իրականացման առավել ճշգրտմանն ու հետևողականությանը:

Ընդհանուր առմամբ, ԿԿՅ-ի արդյունքները պետք է մեկնաբանել 2 եղանակով՝

- o **Նորմալ/բացասական.** զննման ժամանակ չի հայտնաբերվել որևէ ախտահարում կամ կասկածելի գոյացություն,
- o **ոչ նորմալ.** կրծքագեղձերում անհամաչափություններ՝ զննման կամ էլ շոշափման ժամանակ, որոնք վկայում են հետագա հետազոտությունների կամ էլ՝ ուղեգրումների անհրաժեշտության մասին:

**3. Հետագա հսկողությունը**

ԿԿՅ-ի կարևոր բաղադրիչներից է հետագա հսկողությունը

**o Նորմալ/բացասական ԿԿՅ-ի դեպքում**

ԿԿՅ-ի բացասական արդյունքի դեպքում հետագա ճիշտ հսկողությունը ներառում է՝

- կրկնակի ԿԿՅ հաջորդ սկրինինգային ժամանակահատվածում կամ
- կանխարգելիչ առողջական հետազոտություն:

**o ոչ նորմալ ԿԿՅ-ի դեպքում.**

- բուժաշխատողը չպետք է անտեսի ոչ նորմալ արդյունքով ԿԿՅ-ն, եթե նույնիսկ մամոգրաֆիայով կամ կրծքագեղձի հետազոտության այլ մեթոդով ստացվել է բացասական արդյունք,
- բուժաշխատողը պետք է հսկի և համապատասխան վարույթ ուղարկի հետազոտության բոլոր վիճահարույց կամ ախտաբանական արդյունքները, մինչև համապատասխան բավարար լուծում ստանալը, ձեռնարկելով ստորև նշված գործողություններից որևէ մեկը,
- բոլոր ուղեգրումների դեպքում պետք է հավաստիանալ, որ ԿԿՅ-ի արդյունքների հաղորդման/ախտորոշման թերթիկի մեկ օրինակը ուղարկվում է այն մասնագետին, որը պետք է իրականացնի հետագա հսկողական հետազոտություններ, դրանք են՝

- կրկնակի ԿԿՅ,
- հավանական բարորակ գոյացության բուժում,
- ուղեգրում կրծքագեղձի մասնագետի մոտ,
- կրծքագեղձի գործիքային հետազոտում

(ուլտրաձայնային քննություն, մամոգրաֆիա, մագնիսառեզոնանսային շերտանկարում),

- ասպիրացիա,
- բիոպսիա (մաշկի միջով կամ հատումով/էքս-ցիզիոն):

**Հսկողական այցերի կազմակերպման ժամանակացույցը**

- ԿԿՅ-ի նորմալ արդյունքներով 40 և բարձր տարիքի կանանց մոտ՝ կրկնակի,
- ԿԿՅ-ն կարելի է իրականացնել որպես կնոջ կանոնավոր առողջական հետազոտության մի մաս,
- ԿԿՅ-ի նորմալ արդյունքներով 40-ից ցածր տարիքի կանանց մոտ այս ժամանակահատվածը կարող է ավելի երկար լինել,
- Ախտաբանական արդյունքների դեպքում հետագա հսկողությունը պետք է իրականացնել առաջիկա 6 ամսվա ընթացքում:

**Համագործակցություն**

Եթե անհրաժեշտ է հետագա հսկողություն, ապա հետազոտողը պետք է համագործակցի այլ բժիշկների հետ, այդ թվում՝ ռադիոլոգի, օնկոլոգի, վիրաբույժի և կրծքագեղձի խնդիրներով զբաղվող այլ մասնագետների հետ:

**Հսկում համոզվելու համար, որ ուղեգրումն իրականացվել է**

Անհրաժեշտ է իրականացնել հսկում, որպեսզի հավաստիանալ, որ հիվանդն այցելել է ուղեգրվող բուժհաստատություն: Այս առումով կարելի է պահել համապատասխան փաստաթղթեր, հիշեցումներ, ունենալ պացիենտներին ետ կանչելու և հիշեցումների համակարգ և իրականացնել միջոցառումներ՝ հիվանդից համապատասխան արձագանք ստանալու ակնկալիքով:

**II. ԿԿՅ-ի կատարողականի արգելքների հաղթահարումը**

Հստակ և ճիշտ ԿԿՅ իրականացնելու համար կոմիտեն առաջարկել է աշխատել հետևյալ ուղղություններով՝

**ա. Կրծքագեղձի կլինիկական հետազոտություն իրականացնող բուժաշխատողի վերապատրաստում**

- Վերապատրաստման դասընթացները պետք է կառուցվեն առկա կրթական ծրագրերի հիման վրա և ընդգրկեն հետևյալ բաղադրիչները՝
- դիդակտիկ նյութեր,
- ցուցադրման նյութեր՝ տեսաժապավենով կամ

ցուցադրմամբ, ԿԿՅ-ի իրականացումը տեսնելու համար,

-գործնական ուսուցում ու մասնագիտական աջակցում:

Մասնակիցները պետք է փորձ ձեռք բերեն և հմտանան ԿԿՅ-ի իրականացման գործում՝ օգտագործելով անատոմիական մանեկեններ, անմիջական հետադարձ կապ ունենալով դասավանդողի հետ:

**բ. Հանրային կրթություն**

Կոմիտեն առաջարկել է խրախուսել և աջակցել ԿԿՅ-ի վերաբերյալ հանրային կրթությանը, որպեսզի կանայք՝

- իմանան, թե ինչ է պետք սպասել ԿԿՅ-ից և հետագա հսկողական այցերից,
- հասկանան ԿԿՅ-ի առավելությունները, թերությունները և դրանից բխող հնարավոր վտանգները,
- ծանոթանան իրենց իսկ կրծքերի առանձնահատկություններին, ինչպես նաև այն գործընթացների հետ, որոնց միջոցով կարելի է հայտնաբերել կրծքագեղձի ախտահարումները:

**գ. Գիտահետազոտական աշխատանք և որակի բարելավում**

Կոմիտեն առաջարկել է նաև աջակցել և խրախուսել ԿԿՅ-ի կարևորագույն ոլորտներում իրականացվող աշխատանքները, հատկապես հետևյալ հարցերի շուրջ՝

-ԿԿՅ-ի զգայունության և սպեցիֆիկության նախնական հայտնաբերման մեթոդների, հայտնաբերված գոյացությունների բնութագրերի և ԿԿՅ-ի իրականացման ճիշտ ժամանակի վերաբերյալ:

**Եզրակացություն**

Իդեալական կլինի, եթե ախտորոշումը սկրինինգի միջոցով հասցվի այն մակարդակին, որ առավել նվազ ծախսերով և մարդկային ռեսուրսներով հնարավոր լինի հասնել շոշափելի ու առավել մեծ արդյունքների, ու մեծ հավանականությամբ նաև նվազեցվի մահացությունը. կարծում ենք, որ կրծքագեղձի կլինիկական հետազոտությունն իր մեջ ունի այսօրինակ մեծ ներուժ:

Հասարակության մեջ ընդհանուր իրազեկության բարձրացումը NHS հետազոտությամբ իջեցրեց կրծքագեղձի քաղցկեղի չհայտնաբերված, բարձիթողի դեպքերի թիվը: ԿԿՅ ավելի լայնածավալ կիրառումը կնվազեցնի անախտանիշ, ոչ ինվազիվ քաղցկեղների անհարկի հայտնաբերումը, այսպիսով պակասեցնելով հաճախ անտեղի, թանկարժեք, ոչ արդյունավետ սկրինինգային հետազոտություն-

ների թիվը, և ուշադրությունը կկենտրոնացնի լուծման օպտիմալ տարբերակների վրա [3]:

ԿԿՅ-ն կարող է որոշակի ներդրում ունենալ բուժաշխատողների և կանանց կողմից կրծքագեղձի քաղցկեղի որոշ տեսակների հայտնաբերման գործում, այն կարևոր դեր ունի հետագա հսկողական խնամքը կազմակերպելու համար: Առաջարկները, որոնք բերվել են վերոհիշյալ մասնագիտական խորհրդի կողմից, բժշկական աշխարհում կրծքագեղձի կլինիկական հետազոտության դերի շուրջ ձևավորվող փոփոխությունների շարքում առաջին քայլերից են, և ցանկալի է, որ ավելի շատ կազմակերպություններ ներգրավված լինեն նմանօրինակ գործընթացներում: Մանրակրկիտ ալգորիթմներ ու միջամտություններ առաջարկելու փոխարեն, մասնագիտական խորհուրդը ներկայացրեց ընդհանուր կարգի առաջարկությունների փաթեթ, որոնք իրենց մեջ ընդգրկում են մի շարք կարևոր թեմաներ և սկզբունքներ: Այս առաջարկություններն ամուր հիմք են կլինիկական պրակտիկայի, մասնագիտական վերապատրաստման, հանրային կրթության և գիտահետազոտական աշխատանքների հետագա իրականացման համար:

**Գրականություն**

1. Kusters PJ, Gotsche PC, Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer, Cochrane Database of Systemic Reviews, 2003, Issue 2, Art No CD003373. DOI: 10.1002/14651858.CD003373
2. Saslow D., Hannan J, Osuch J, Alciati M., Clinical breast examination: practical recommendations for optimizing performance and reporting; CA Cancer J Clin 2004; 54:327-344 doi: 10.3322/canjclin.54.6.327; <http://CAonline.AmCancerSoc.org/cgi/content/full/54/6/327>
3. Mittra I., Baum M., Thornton H., Is clinical breast examination an acceptable alternative to mammographic screening?, British Medical Journal 2000; 321:1071-1073
4. Freund K M. Rationale and Technique of Clinical Breast examination. MedGenMed 2(4), 2000.; <http://www.medscape.com/viewarticle/408932>
5. Barton MB, Harris R, Fletcher SW. Does this patient have breast cancer? The screening clinical breast examination: Should it be done? How? JAMA 1999; 282: 1270-1280
6. McDonald S, Saslow D, Alciati MH. Performance and Reporting of clinical breast examination: A review of the literature.CA Cancer J Clin 2004; 54:345-36
7. Krainer M, Silva-Arrieta S, FitzGerald MG, et al. Differential contributions of BRCA1 and BRCA2 to early-onset breast cancer. N Engl J Med. 1997;336:1416-1421.
8. Baines CJ. Physical examination of the breasts in screening for breast cancer. J Gerontol. 1992;47:63-67.
9. Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, Sickles EA, Ernster VL. Effect of age, breast density and family history on the sensitivity of first screening mammography. JAMA. 1996;276:33-38.

Կ.Է. Աղամյան

Վաղաժամ ծննդաբերություն

Ապացուցողական բժշկության նոր մոտեցումները (Համակարգված վերլուծությունների հիման վրա)

ԱՄՆ ԱՉԳ ՆՕՎԱ Ծրագիր

Վերլուծության նպատակը. Անփոփել վաղաժամ ծննդաբերության պատճառագիտության (էթիոլոգիայի), ախտածնության (պաթոգենեզի), ախտորոշման և վարման վերաբերյալ ապացուցողական բժշկության վերջին նորությունները:

Վերլուծության նյութն ու մեթոդաբանությունը. Քոքրեյնի տվյալների բազայից ընտրվել են թեմային վերաբերող մեկ տասնյակից ավելի վերլուծություններ՝ միայն վիճակագրորեն հավաստի արդյունքներով վերլուծական հոդվածներ:

Վերլուծության արդյունքները. Որքան կարծ է արգանդի պարանոցը և որքան փոքր է հղիության ժամկետը պարանոցի կարծացումը հայտնաբերելու պահին, այնքան մեծ է վաղաժամ ծննդաբերության (ՎԾ) հավանականությունը: Հղիության 22 շաբաթից հետո պարանոցահեշտոցային արտազատուկում ֆետալ ֆիբրոնեկտինի 50 մգ/մլ գերազանցող մակարդակը զուգակցվում է ինքնաբեր վաղաժամ ծննդաբերությունների մեծացած ռիսկի հետ: Ներկայումս չկան ապացույցներ փաստելու, որ անկողնային ռեժիմը կարող է նվազեցնել վաղաժամ ծննդաբերությունների հավանականությունը: Թե հեշտոցային, թե միջնականային պրոգեստերոնի կիրառումը կարող է նվազեցնել վաղ ինքնաբեր վաղաժամ ծննդաբերությունների (ՎԻՎԾ) հաճախականությունը և բարելավել նորածնային արդյունքները կարծացած արգանդի վզիկ ունեցող կանանց մոտ: Սպառնացող ԻՎԾ ժամանակ բետամինետիկների կիրառման արդյունավետությունը ապացուցված չէ: Կորտիկոստերոիդների կրկնվող դեղաչափերը նորածնային կյանքի առաջին շաբաթների ընթացքում նվազեցնում են առողջական լուրջ խնդիրների հաճախականությունը ու սրությունը: Ներկայումս չկան հստակ ապացույցներ ցերվիկալ շուրջկարի (սերկլյաժ) արդյունավետության վերաբերյալ, և մեթոդի հետազոտ կիրառման հարցն անորոշ է:

Եզրակացություն. ՎԾ ախտորոշելու նպատակով պետք է լայնորեն կիրառել հեշտոցային սոնոգրաֆիան և ֆետալ ֆիբրոնեկտինի թեստը: ՎԾ վարման ժամանակ անհրաժեշտ է օգտագործել ապացուցված արդյունավետություն ունեցող մեթոդներն ու դեղերը և հրաժարվել կասկածելի արդյունավետությամբ միջոցներից:

Հիմնական բառեր. սպառնացող ինքնաբեր վաղաժամ ծննդաբերություն (ՍԻՎԾ), ֆետալ ֆիբրոնեկտինի թեստ (ՖՖԹ), արգանդի պարանոցի երկարություն (ԱՊԵ), հեշտոցային գերծայնային հետազոտություն (ՀԶՀ):

Վաղաժամ են համարվում հղիության մինչև 37 շաբաթը տեղի ունեցած ծննդաբերությունները: Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության տվյալների համաձայն, վաղաժամ ծննդաբերությունները կարող են լինել ինքնաբեր (50%) կամ պտղաջրերի վաղաժամ արտահոսքից հետո (30%): Մնացած 20%-ը լինում է տարբեր պատճառներից, ինչպիսիք են՝ պրենէկլամպսիան, պտղի ներարգանդային աճի դանդաղումը, ինչպես նաև բժշկական միջամտությունների հետևանք կամ յաթրոգեն: Ամբողջ աշխարհում՝ թե գարգացած և թե գարգացող երկրներում, նկատվում է վաղաժամ ծննդաբերությունների թվի զգալի աճ: Վերջին 25 տարվա ընթացքում ԱՄՆ-ում այն կազմել է միջինը 35%՝ 2005-ին 12,7% 1981-ին 9,4%: Այսպիսով՝ ԱՄՆ-ում ամեն 8-րդ երեխան վաղաժամ ծնունդ է [1]:

Առողջապահական ծախսերի առումով վաղաժամ ծննդաբերությունները լրացուցիչ բեռ են պետական բյուջեի վրա: Օրինակ՝ ԱՄՆ-ում ամիսս նորածնի վրա հիվանդանոցային 13 օրվա ընթացքում միջինը ծախսվում է 51000 դոլար: Պերինատալ մահացության կառուցվածքում վաղաժամ ծնվածները կազմում են 75%: Ժամկետային նորածնների համեմատ վաղաժամ ծնվածների շրջանում հիվանդացության մակարդակը նույնպես զգալի բարձր է: Առողջական խնդիրները, ինչպես՝ շնչառական դիսթրես համախտանիշը, աղեստամոքսային, իմունաբանական և կենտրոնական նյարդային համակարգի հիվանդությունների հավանականությունը

մինչև 31-րդ շաբաթը ծնվածների մոտ 16 անգամ բարձր է ժամանակին ծնվածների համեմատ [2]:

Վաղաժամ ծննդաբերությանը նպաստող ռիսկի գործոններից են՝ անամնեզում վաղաժամ ծննդաբերությունը, բազմապտուղ հղիությունը, պարանոցային անբավարարությունը, արգանդի զարգացման արատները, հղիությունից առաջ և ընթացքում թերսնվածությունը, 17-ից ցածր և 35-ից բարձր տարիքը, անբավարար կենցաղային պայմանները, ստրեսը հղիության ընթացքում, դեղերի չարաշահումը, ծխելը, սակավարյունությունը և այլ: Այդուհանդերձ, ռիսկի գործոնների առկայությունը որոշիչ չէ՝ վաղաժամ ծննդաբերած կանանց ավելի քան կեսը չունի ռիսկի որևէ գործոն [2]:

Համարվում է, որ գոյություն ունի վաղաժամ ծննդաբերությանը նպաստող չորս հիմնական մեխանիզմ: Առաջին՝ ստրեսի ազդեցության տակ մայր-պտղային հիպոթալամուս-հիպոֆիզ-մակերիկաններ առանցքի վաղաժամ ակտիվացում է: Երկրորդ՝ խորիո-դեցիդուալ մակերեսի կամ համակարգային (պիելոնեֆրիտ, թոքաբորբ) առկա վարակներն ու բորբոքումն է: Երրորդ՝ դեցիդուալ արյունահոսություններն են՝ շերտազատման կամ ենթախորիոնիկ հեմատոմաների առաջացման պատճառով: Եվ վերջապես չորրորդ՝ արգանդի ախտաբանական ձգվածության, արգանդի զարգացման արատի, բազմապտուղ հղիության կամ գերջրության հետևանք է [2]:

Վաղաժամ ծննդաբերության ռիսկը գնահատելու համար ներկայումս կիրառում են ինչպես քիմիական թեստեր՝ ֆետալ ֆիբրոնեկտին, այնպես էլ կենսաֆիզիկական՝ արգանդի պարանոցի երկարության գնահատում հեշտոցային գերծայնային հետազոտությամբ (ՀԶՀ): Վաղաժամ ծննդաբերությունների կանխատեսման գործում արգանդի պարանոցի երկարության նշանակությունն առաջին անգամ նկարագրվել է Ջ.Յամսի իրականացրած հետազոտությամբ՝ 1996թ. հրատարակված «Պարանոցի երկարությունը և ինքնաբեր վաղաժամ ծննդաբերության ռիսկը» վերլուծական հոդվածում: Համաձայն այդ հետազոտության արդյունքների՝ արգանդի պարանոցի երկարության նվազումը մեծացնում է մինչև 35 շաբաթական վաղաժամ ծննդաբերությունների հավանականությունը: Առավել ճշգրիտ են ՀԶՀ հղիության 14-ից մինչև 34-րդ շաբաթը կատարված կանխատեսումները: Որքան կարծ է պարանոցը և որքան փոքր է հղիության ժամկետը պարանոցի կարծացումը հայտնաբերելու պահին, այնքան մեծ է ՎԾ հավանականությունը: Այս կախվածությունը ճիշտ է բոլոր հղիների համար անկախ ռիսկի գործոնների առկայությունից՝ ինչպես միապտուղ, այնպես էլ բազմապտուղ հղիությունների պարագայում: Այնուամենայնիվ, այս թեստի զգայունությունն ու սպեցիֆիկությունը տատանվում է հղիության տարբեր ժամկետներում՝ կախված տվյալ ազգաբնակչության շրջանում ՎԾ հաճախականությունից, միապտուղ և բազմապտուղ հղիությունից և այլն:

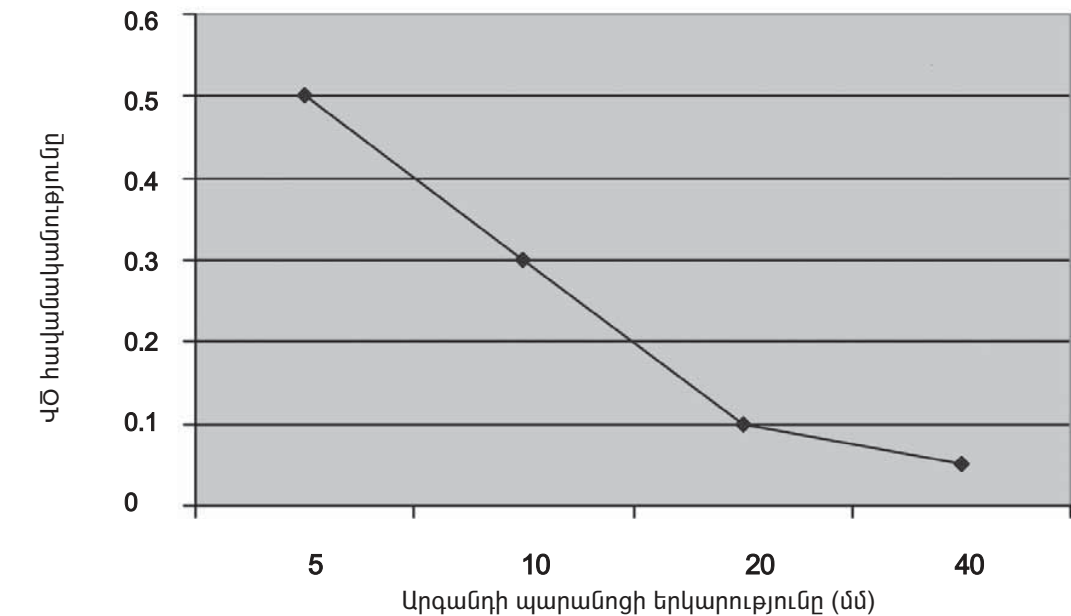
Պարանոցի երկարության ՀԶՀ գնահատումը և

ներգնման գնահատականը, ըստ Բիշոփի, ցույց են տվել համանման արդյունքներ: Այսպիսով, պետք չէ թերագնահատել ներգնման կարևորությունը և հարկ է հիշել, որ ՀԶՀ իրականացնելու համար, բացի համապատասխան սարքի առկայությունից, պահանջվում է նաև համապատասխան հմտություն: Նույն հիվանդի պարանոցի երկարությունը գնահատելիս կարող են ստացվել տարբեր արդյունքներ՝ կախված տվիչի (դատչիկի) տեղակայումից և պարանոցի վրա գործադրած ուժից [3]:

Ֆետալ ֆիբրոնեկտինը ՎԾ ռիսկի գնահատման կարևոր բիոքիմիական մարկեր է: Այն առաջին անգամ 1991 թվականին նկարագրել է Լոքվուդը «Պարանոցային և հեշտոցային արտազատուկների ֆետալ ֆիբրոնեկտինը (ՖՖ), որպես վաղաժամ ծննդաբերության նախանշան» հոդվածում: Ֆետալ ֆիբրոնեկտինն ադիեզիվ գլիկոպրոտեին է, որի առկայությունը պարանոցային արտազատուկում վկայում է ՎԾ ռիսկի մասին: Այն արտադրվում է ամնիոցիտներում ու տրոֆոբլաստի բջիջներում և կուտակվում է տրոֆոբլաստի ու դեցիդուայի արանքում: Ֆետալ ֆիբրոնեկտինը սոսնձի դեր է կատարում արգանդի և հղիության միջև:

Հղիության առաջին եռամսյակում ֆետալ ֆիբրոնեկտինը բավականին մեծ խտությամբ առկա է պարանոցային լորձում, իսկ դրա ցուցանիշները տատանվում են լայն սահմաններում, ինչը զգալի նվազեցնում է այս թեստի կիրառությունը հղիության վաղ շրջանում: Նորմալ ընթացող հղիության ժամանակ այս գլիկոպրոտեինը տեղակայված է

Վաղաժամ ծննդաբերության (ՎԾ) հավանականության կախվածությունը պարանոցի երկարությունից



լինում խորհունի և դեցիդուայի միջև, և 22 շաբաթից հետո պարանոցային լորձում կամ հեշտոցային արտազատուկի մեջ հայտնաբերվում է շատ ցածր խտությամբ (<50 նգ/մլ): Նշված ժամկետից հետո պարանոցահեշտոցային արտազատուկում ֆետալ ֆիբրոնեկտինի 50 նգ/մլ գերազանցող մակարդակը զուգակցվում է ինքնաբեր վաղաժամ ծննդաբերությունների մեծացած ռիսկի հետ: Ներկայումս առաջարկվում է ֆետալ ֆիբրոնեկտինի խտությունը որոշել հղիության 22-ից մինչև 35-րդ շաբաթը: Ստորև ներկայացված պատկերից պարզ է դառնում, թե ինչու հենց նշված ժամանակահատվածում, քանի որ այդ ժամկետում նորմալ ընթացող հղիության պայմաններում ֆետալ ֆիբրոնեկտինի խտությունը կայուն է և չի գերազանցում 50 նգ/մլ [4]:

Կատարված հետազոտությունների արդյունքները ներկայացնելուց առաջ ստորև նշված են ՖՖԹ-ի վերաբերյալ որոշ վիճակագրական եզրույթներ՝ բացասական կանխատեսման արժեք, դրական կանխատեսման արժեք, զգայունություն և սպեցիֆիկություն:

**Բացասական կանխատեսման արժեքը (ԲԿԱ)** պատասխանում է հետևյալ հարցին. «Եթե կնոջ թեստը բացասական է ((-)ՖՖԹ), որքա՞ն է հավանականությունը, որ նա չի ծննդաբերի վաղաժամ»:

**Դրական կանխատեսման արժեքը (ԴԿԱ)** պատասխանում է հետևյալ հարցին. «Եթե կնոջ թեստը դրական է ((+)ՖՖԹ), որքա՞ն է հավանականությունը, որ նա կծննդաբերի վաղաժամ»:

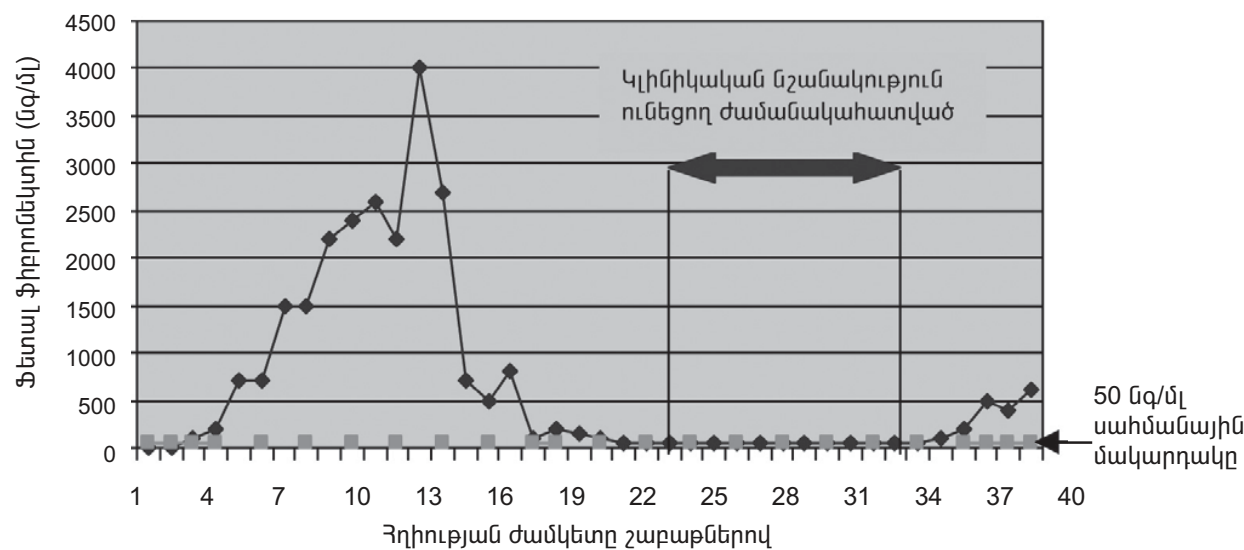
**Զգայունությունը** ցույց է տալիս դրական ՖՖԹ ունեցող վաղաժամ ծննդաբերած հղիների տոկոսը:

**Սպեցիֆիկությունը** ցույց է տալիս բացասական ՖՖԹ ունեցող վաղաժամ ծննդաբերած հղիների տոկոսը:

Մի բազմաբնույթ հետազոտության ընթացքում ուսումնասիրվել են վաղաժամ ծննդաբերությունների կանխատեսման արժեքները, զգայունությունը և սպեցիֆիկությունը՝ ավտանշաններ ունեցող և ԻՎԾ առումով բարձր ռիսկի խմբի հղիների շրջանում: Բացասական ՖՖԹ ունեցող հղիներից միայն 15%-ն է ծննդաբերել վաղաժամ, այսինքն՝ թեստի սպեցիֆիկությունը կազմել է 85%, որի շնորհիվ հնարավոր է եղել խուսափել անհիմաստ հոսպիտալացումից և միջամտություններից, այդ թվում տոկոլիտիկների և ստերոիդների կիրառումից, ու նվազեցնել մայրական սթրեսը: ԻՎԾ ավտանշաններ ունեցող կանանց ԴԿԱ-ն եղել է 44%: Ստացված տվյալները նպաստել են անհրաժեշտ բուժօգնությանը՝ նվազեցնելով նորածինների մոտ շնչառական դիսթրես համախտանիշի առաջացման հավանականությունը: Այսպիսով՝ հետազոտության արդյունքում բացահայտվել է ֆետալ ֆիբրոնեկտինի թեստի բարձր բացասական կանխատեսման արժեքն ու սպեցիֆիկությունը ինքնաբեր վաղաժամ ծննդաբերությունները կանխորոշելու գործում [5]:

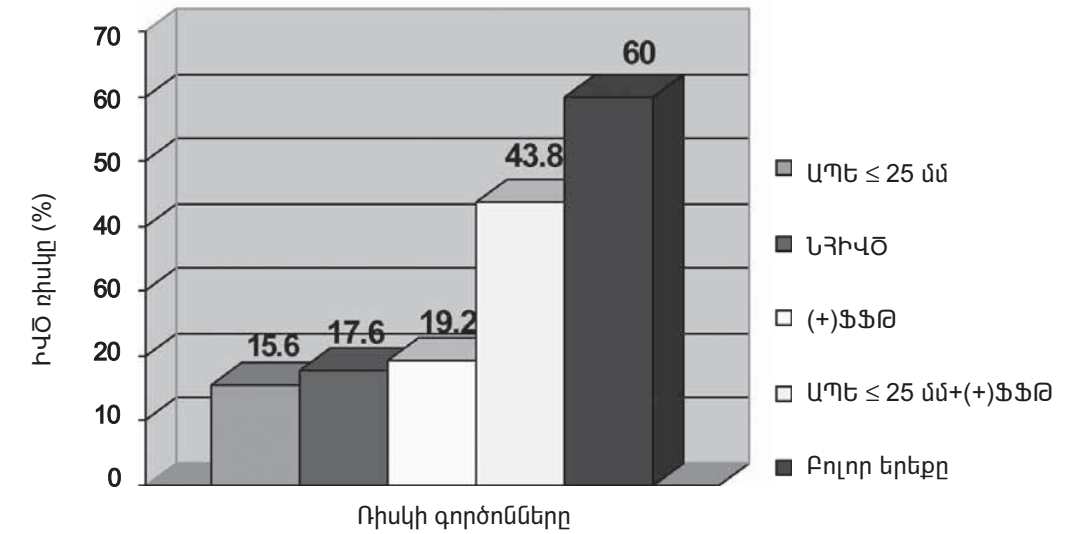
Ֆետալ ֆիբրոնեկտինի թեստի (ՖՖԹ) և ինքնաբեր վաղաժամ ծննդաբերության մյուս նախանշանների հավաստիությունը համեմատելու նպատակով իրականացվել են բազմաթիվ հետազոտություններ:

Ֆետալ ֆիբրոնեկտինի խտությունը պարանոցահեշտոցային արտազատուկում



Աղբյուրը՝ Garite TJ et al. Contemp Obstet Gynecol. 1996;41:77-93.

Ինքնաբեր վաղաժամ ծննդաբերության ռիսկը (%) կախված տարբեր գործոններից



Աղբյուրը՝ Goldenberg RL et al. Am J Public health. 1998;88:233-238

Դրանցից մեկը կատարվել է 1992-1994թթ. Գուդենբերգի (Ալաբամայի համալսարանի մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի ամբիոն, ԱՄՆ) գլխավորած խմբի կողմից: Համեմատվել են հետևյալ ռիսկի գործոնները՝ արգանդի պարանոցի երկարությունը (ԱՊԵ) = 25 մմ, նախորդ հղիության ինքնաբեր վաղաժամ ծննդաբերությունը (ՆՅԻՎԾ) և ֆետալ ֆիբրոնեկտինի դրական թեստը ((+)ՖՖԹ): Հետազոտության արդյունքում պարզվել է, որ ռիսկի գործոններից ամենավատահեղին ֆետալ ֆիբրոնեկտինի դրական թեստն է, որն առանձին ունի մոտ քսան տոկոս ռիսկային հավանականություն, իսկ մյուս գործոնների հետ զուգակցվելուց ռիսկի տոկոսն աճում է մի քանի անգամ [6]:

**Սպառնացող ինքնաբեր վաղաժամ ծննդաբերության (ՍԻՎԾ) և ԻՎԾ առումով բարձր ռիսկի հղիների վարումը**

Ստորև ներկայացնում ենք ՍԻՎԾ-ի վարման ժամանակ կիրառվող որոշ միջամտությունների նկատմամբ ապացուցողական բժշկության մոտեցումները: Դրանք են՝ անկողնային ռեժիմը և կենսակերպի փոփոխությունը, պրոգեստերոնի, տոկոլիտիկների, կորտիկոստերոիդների կիրառումը և արգանդի վզիկի շուրջկարը (սերկլյաժը):

Վաղուց ի վեր **անկողնային ռեժիմը** վաղաժամ ծննդաբերությունը կանխելու նպատակով լայնորեն կիրառվող գործառնություն է: Քանի որ ծանր ֆիզիկական աշխատանքը զուգակցվում է ԻՎԾ-ի բարձր մակարդակի հետ, ապա երկար տարիներ իշխել է

այն կարծիքը, որ անկողնային ռեժիմով կարելի նվազեցնել դրանց հավանականությունը: Այս ենթադրության ճշմարտացիությունը պարզելու նպատակով մի խումբ ուսումնասիրողներ վերլուծել են Քոքրեյնի տվյալների բազայում եղած նմանատիպ հետազոտությունները: Դրանցից մեկում ԻՎԾ առումով բարձր ռիսկի 1266 հղիից 432-ին նշանակվել է անկողնային ռեժիմ, մնացած 834-ից 412-ը ստացել են պլացեբո, իսկ 422-ին ոչ մի նշանակում չի արվել: Վաղաժամ ծննդաբերությունների հաճախականությունը երկու խմբում էլ համեմատելի է եղել (7,9% անկողնային ռեժիմի պայմաններում, ստուգիչ խմբի 8,5%-ի դիմաց, հարաբերական ռիսկը (RR)՝ 0,92. 95% հավաստիության միջակայք (CI)՝ 0,62-ից 1,37): Այսպիսով, ներկայումս չկան ապացույցներ փաստելու, որ անկողնային ռեժիմը կարող է նվազեցնել վաղաժամ ծննդաբերությունների հավանականությունը [7]:

Հեշտոցային գերծայնային հետազոտությամբ հաստատված կարճացած արգանդի պարանոցով բարձր ռիսկի հղիների մոտ վաղ ԻՎԾ-ի վտանգը նվազեցնելու նպատակով հեշտոցային ճանապարհով ներմուծված պրոգեստերոնի արդյունավետությունը պարզելու համար մի խումբ գիտնականներ իրականացրել են բազմաբնույթ, պատահականության սկզբունքով և պլացեբոյով ստուգվող մի հետազոտություն: Դրա առաջնային արդյունքը մինչև 32 շաբաթ վաղաժամ ծննդաբերություններն էին: Ընտրել էին հղիության երկրորդ եռամսյակում (ԱՊԵ <28մմ) 620 հղիի, որոնցից 313-ը ստացել էին 90մգ հեշտոցային պրոգեստերոն, իսկ 307-ը՝ պլացեբո:



Հետազոտության արդյունքների վերլուծությունը ցույց տվեց, որ կարճացած ԱՊԵ <28 մ օրվա ընթացքում հղիներից պրոգնոստիկ ստացած խմբում վաղաժամ ծննդաբերությունների (≤32 շաբաթ) ցուցանիշը նշանակալի ցածր է (0% ստուգիչ խմբի 29,6%-ի դիմաց, P=0,014): Նույն պատկերն էր նաև երկրորդային արդյունքները վերլուծելիս՝ նորածնների ավելի քիչ ուղեգրումներ վերակենդանացման բաժանմունքներ (15,8% և 51,9%, P=0,016) և շնչառական դիսթրես համախտանիշի ավելի ցածր մակարդակ պրոգնոստիկ ստացած հղիների խմբում (5,3% և 29,6%, P=0,06): Այսպիսով՝ հեշտոցային պրոգնոստիկ կիրառումը կարող է նվազեցնել ԻՎԾ հաճախականությունը և բարելավել նորածնային արդյունքները հաստատված կարճացած ԱՊԵ ունեցող կանանց մոտ [8]: Համադրելի արդյունքներ էին ստացվել նաև պրոգնոստիկ միջնկանային ներարկման դեպքում [9]:

ՄԻՎԾ ժամանակ վաղաժամ ծննդաբերությունը կանխելու կամ հետաձգելու նպատակով բավականին լայնորեն կիրառվում են բետա-միմետիկները (տերբուտալին, ռիտոդրին, գինեպրալ, պարտուսիստեն): ՄԻՎԾ-ի ժամանակ նշված դեղամիջոցի կիրառման արդյունավետությունը գնահատելու համար մի խումբ հետազոտողներ վերլուծել են Քոքրեյնի տվյալների բազայում առկա բեմալին առնչվող ուսումնասիրությունները: Վերլուծության մեջ, ուր ընդգրկվել է 11 պատահական վերահսկվող հետազոտություն (ՊՎՀ կամ RCT), համեմատվել է բետա-միմետիկների և պլացենտայի արդյունավետությունը:

Արդյունքում, եզրակացության մեջ նշվել է, որ վաղաժամ ծննդաբերությունների հաճախականության տեսակետից բետա-միմետիկների ու պլացենտայի արդյունավետությունը համեմատելիս որևէ նշանակալի տարբերություն չի հայտնաբերվել (RR 1,08, 95% CI 0,88-ից 1,32): Որևէ տարբերություն չի գրանցվել նաև պերինատալ մահացության և նորածնային հիվանդացության առումով: Դրա փոխարեն բետա-միմետիկների խմբում առավել հաճախ են հանդիպել կողմնակի ազդեցությունները՝ դողի և հաճախասրտության տեսքով: Այսպիսով՝ ՄԻՎԾ ժամանակ բետա-միմետիկների կիրառման արդյունավետությունը ապացույցներ չունի [10]:

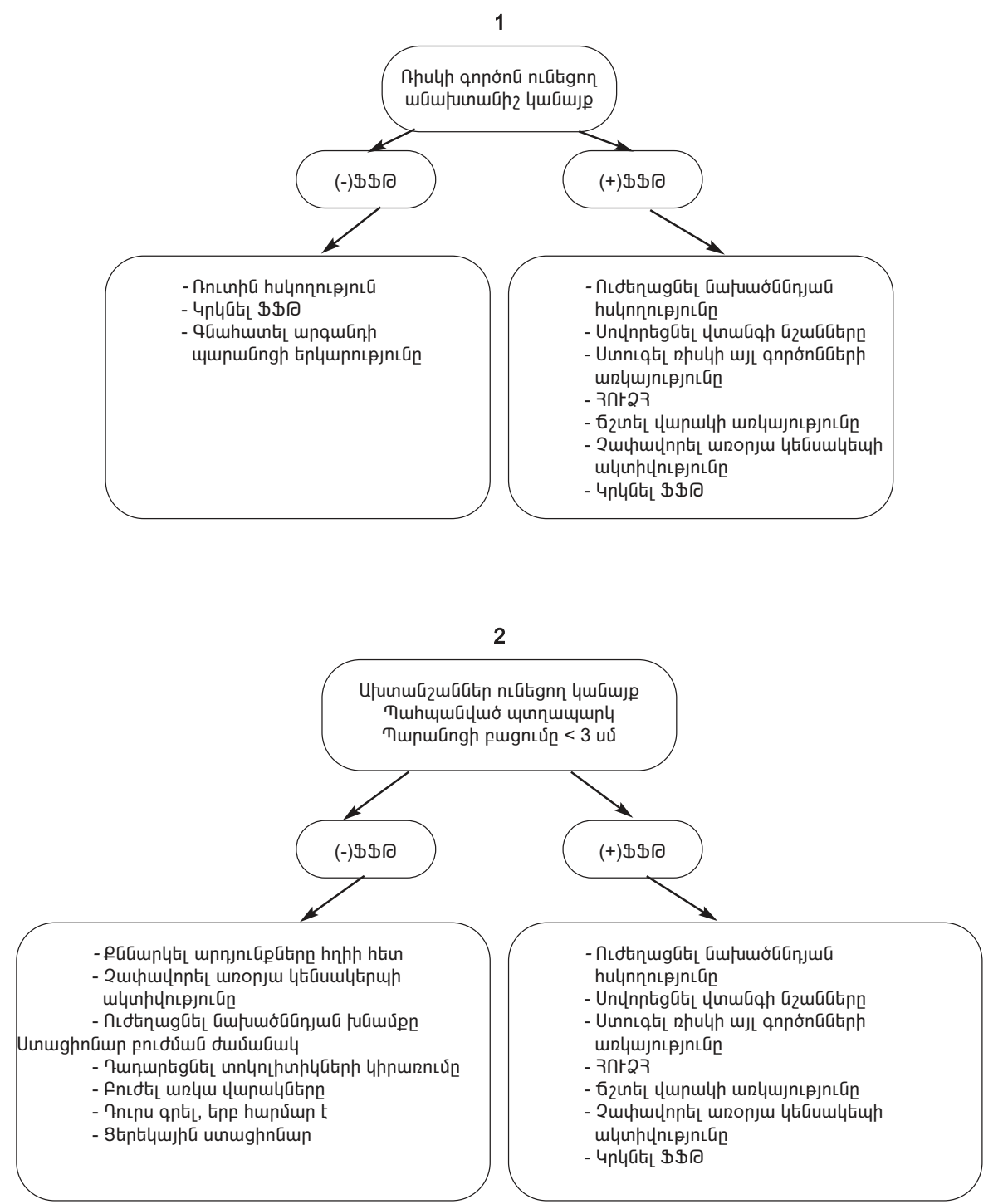
Կորտիկոստերոիդների ներարկումը վաղաժամ ծննդաբերությունների ժամանակ բավականին լուսաբանված թեմա է և գրեթե համատարած կիրա-

ռում ունի: Այդ իսկ պատճառով Քոքրեյնի տվյալների բազայից կներկայացնենք դրան վերաբերող ուսումնասիրությունների վերլուծության արդյունքները: Հետազոտություններում, ընդհանուր առմամբ, ներգրավված է եղել 2000-ից ավելի կին հղիության 23-ից 33 շաբաթական ժամկետում: Կորտիկոստերոիդների կրկնվող դեղաչափերի ներարկումը զուգակցվել է ինչպես շնչառական խնդիրների (RR 0,82, 95% CI 0,72-ից 0,93), այնպես էլ ընդհանուր նորածնային ծանր հիվանդացության հաճախականության նվազեցման հետ (RR 0,79, 95% CI 0,67-ից 0,93): Այսպիսով՝ կորտիկոստերոիդների կրկնվող դեղաչափերի կիրառումը նվազեցնում է առողջական լուրջ խնդիրների հաճախականությունն ու սրությունը նորածնային կյանքի առաջին շաբաթների ընթացքում [11]:

Արգանդի վզիկի շուրջկարը (սերկլաժը) վաղուց կիրառվում է պարանոցային անբավարարության պատճառով առաջացած վաղաժամ ծննդաբերությունները կանխելու նպատակով, լինում է կանխարգելիչ (պրոֆիլակտիկ) (նախքան պարանոցի բացումը) և անհապաղ (երբ պարանոցը սկսել է կարճանալ ու բացվել): Նպատակ ունենալով գնահատել այդ միջամտության իրական արդյունավետությունը՝ մի խումբ գիտնականներ վերլուծել են Քոքրեյնի հղիության և ծննդաբերության խմբի հատուկ ռեգիստրում (ոսնակ, բաժին) առկա վեց հետազոտություն արգանդի վզիկի շուրջկարի վերաբերյալ: Չորսում համեմատվել են կանխարգելիչ շուրջկարի և միջամտության չենթարկված հղիությունների ելքերը:

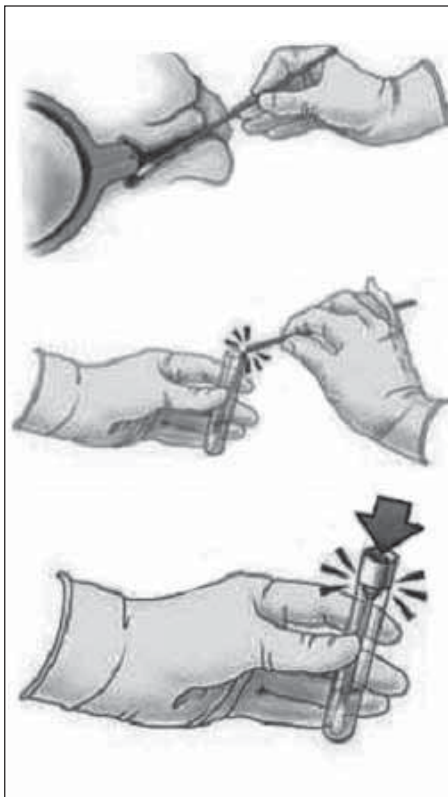
Արձանագրվել է մինչև 33 շաբաթական հղիության ժամկետում ԻՎԾ մակարդակի մի փոքր նվազում (RR 0,75, 95% CI 0,58- 0,98), սակայն, ընդհանուր առմամբ, ԻՎԾ-ի վիճակագրորեն հավաստի նվազում չի դիտարկվել: Նմանատիպ տվյալներ են ստացվել նաև մյուս երկու հետազոտության վերլուծության արդյունքում, որոնցում գնահատվել էր անհապաղ շուրջկարի արդյունավետությունը՝ անկախ պարանոցի հարթվածության աստիճանից: Այսպիսով՝ ներկայումս չկան հստակ ապացույցներ ցերվիկալ շուրջկարի արդյունավետության վերաբերյալ, և մեթոդի հետագա կիրառման հարցն անորոշ է [12]:

ՖՖԹ արդյունքների հիման վրա իրականացվող միջոցառումների ալգորիթմներ



Աղբյուր (աղապատցված է)՝ Roman Ashley S., Rebarber Andrei. Preterm Birth and Fetal Fibronectin - Assessing Risk along the Continuum (Interactive presentation, 2007).

**Ֆետալ ֆիբրոնեկտինի թեստի իրականացման տեխնիկան**



Քսուկը վերցրեք նախքան պարանոցի հետ որևէ գործողության իրականացումը՝

- Երգնում
- ՀՀՀ
- Պապ-թեստ կամ այլ քսուկ

Թեստը չի կարող իրականացվել, եթե առկա է՝

- պարանոցի բացում  $\geq 3$  սմ
- պտղաջրերի վաղաժամ արտահոսք
- որևէ նյութ հեշտոցում (գել, օճառ)
- պարանոցի շուրջկար (սերկլաժ)
- արյունային արտադրություն կամ
- ունեցել է սեռական հարաբերություն
- վերջին 24 ժամվա ընթացքում:

Վերջին երկու պայմանը չապահովելու դեպքում բավականին մեծ է կեղծ դրական պատասխանի հավանականությունը:

Աղբյուր (աղապատված է)՝ Roman Ashley S., Rebarber Andrei. Preterm Birth and Fetal Fibronectin - Assessing Risk along the Continuum (Interactive presentation, 2007).

Քսուկը վերցնելու համար անհրաժեշտ է տեղադրել հեշտոցային հայելիներ և հետին կամար մտցված ձողիկով խնուծ (տամպոնը) 10 վայրկյան պատեցնել պարանոցահեշտոցային արտազատուկը հավաքելու համար: Ձողիկով խնուծ (տամպոնը) պետք է հեռացնել հեշտոցից և բամբակյա ծայրն ընկղմել սրվակով հեղուկի մեջ: Ձողիկի՝ սրվակի երկարությունը գերազանցող մասն անհրաժեշտ է կտրել սրվակի եզրին ու ամուր փակել կափարիչով հեղուկի արտահոսքը կանխելու և ապահով տեղափոխելու համար: Թեստի իրականացումը պահանջում է համապատասխան սարքավորում և մոտավորապես 30 րոպե ժամանակ [2]:

Վաղաժամ ծննդաբերությունները շարունակում են մնալ առողջապահական շատ լուրջ խնդիր: Լավ արդյունք ստանալու համար անհրաժեշտ է արագ ախտորոշել ԿՎ և համապատասխանաբար վարել: Որպես ԻՎԾ նախանշան, ֆետալ ֆիբրոնեկտինը գերազանցում է բոլոր առկա կլինիկական և անամնեստիկ ռիսկի գործոնները: Հեշտոցային ուլտրաձայնային հետազոտության կիրառումը ՖՖԹ-ի հետ կարող է էլ ավելի մեծացնել կանխատեսման հավաստիությունը:

Ֆետալ ֆիբրոնեկտինի բացասական թեստը կօգնի խուսափել չհիմնավորված հոսպիտալացումից և կնվազեցնի հղիի հուզական լարվածությունը, իսկ դրական թեստը կհիմնավորի նպատակային միջամտությունները: Դրանց շարքում են ԻՎԾ կանխելու գործում ապացուցված բարձր արդյունավետություն ունեցող հեշտոցային կամ միջմկանային ճանապարհով կիրառվող պրոգեստերոնը և նորածնային շնչառական դիսթրեսի հավանականությունը նվազեցնող կորտիկոստերոիդները: Փոխարենը՝ գործածումից դուրս են գալիս հետազոտությունների արդյունքում վիճակագրորեն հավաստի արդյունավետություն չունեցող նախկինում կիրառվող մի շարք միջամտություններ և դեղեր: Այսպիսով՝ անհրաժեշտ է օգտագործել ապացուցված արդյունավետություն ունեցող մեթոդներն ու դեղերը և հրաժարվել կասկածելի արդյունավետություն ունեցող միջոցներից:

**Գրականություն**

1. Berghella V, Hayes E, Visintine J, Baxter j. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. (Protocol) Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art. No.: CD006843. DOI: 10.1002/14651858. CD006843.
2. Roman Ashley S., Rebarber Andrei. Preterm Birth and Fetal Fibronectin - Assessing Risk along the Continuum (Interactive presentation, 2007).
3. Jay D. Iams, Robert L. Goldenberg, Paul J. Meis. The Length of thr Cervix and the Risk of Spontaneous Premature Delivery. NEJM, Volume 334: 567-573, February 29, 1996, Number 9.
4. CJ Lockwood, AE Senyei, MR Dische. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery.

5. Roman Ashley S.; Koklanaris Nikki; Paidas Michael J. Blind vaginal fetal fibronectin as a predictor of spontaneous preterm delivery. Obstetrics and gynecology 2005, vol. 105, no2, pp. 285-289.
6. R L Goldenberg, J D Iams, B M Mercer. The preterm prediction study: the value of new vs standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births. American Journal of Public Health. 1998 February; 88(2): 233-238.
7. Sosa C, Althabe F, Belizճn J, Bergel E. Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1. Art. No.: CD003581. DOI: 10.1002/14651858.CD003581.pub2.
8. E. A. DeFranco, J. M. O'Brien, C. D. Adair. Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a short cervix. Ultrasound Obstet Gynecol 2007; 30: 697 - 705.

9. Dodd JM, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD004947. DOI: 10.1002/14651858.CD004947.pub2.
10. Dodd JM, Crowther CA, Dare MR, Middleton P. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD003927. DOI: 10.1002/14651858.CD003927.pub2.
11. Crowther CA, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 3. Art. No.: CD003935. DOI: 10.1002/14651858.CD003935.pub2.
12. Drakeley AJ, Roberts D, Alfirevic Z. Cervical stitch (cerclage) for preventing pregnancy loss in women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 1. Art. No.: CD003253. DOI: 10.1002/14651858.CD003253.

