

**А.В. ПРИХОДЬКО, Ю.В. ТЕЗИКОВ, И.С. ЛИПАТОВ**

Самарский государственный медицинский университет

**СОПОСТАВЛЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ  
ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКОГО И КРИСТАЛЛОГРАФИЧЕСКОГО  
МЕТОДОВ ОЦЕНКИ СЕКРЕТА МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ У РОДИЛЬНИЦ  
ВЫСОКОГО РИСКА ПО РАЗВИТИЮ РАННЕЙ ГИПОГАЛАКТИИ**

Статья посвящена оценке прогностической значимости цитоморфологического и кристаллографического методов исследования секрета молочных желез у родильниц с отягощенным плацентарной недостаточностью течением беременности для выбора наиболее информативного и удобного в практической деятельности.

В ходе исследования проведено выявление ранней гипогалактии у 210 родильниц с плацентарной недостаточностью различной степени тяжести в течение гестации с помощью определения морфологического типа мазка секрета молочных желез и с использованием кристаллографического метода.

Для расчета чувствительности, специфичности, предсказательной ценности положительного и отрицательного результатов, диагностической точности методов диагностики ранних нарушений лактационной функции в первые 7 дней послеродового периода были исследованы субъективные и объективные клинические признаки гипогалактии со стороны матери и ребенка, определено количество молока гравиметрическим методом, дополнительно проведена термометрия в области подмышечной впадины и нижнего квадранта левой молочной железы.

Результаты проведенного исследования показали, что цитоморфологический и кристаллографический методы сопоставимы, но преимущество и по частоте выявления ранней гипогалактии, и по удобству применения имеет кристаллография. Данный метод имеет наибольшую прогностическую значимость (Se 99,3%, Sp 97,2%, P 98,4%) для диагностики ранней гипогалактии по сравнению с другим изученным методом.

**Ключевые слова:** *ранняя гипогалактия, плацентарная недостаточность, кристаллография, морфологический тип мазка секрета молочных желез, доказательная медицина*

*Приходько Анастасия Владимировна - очный аспирант кафедры акушерства и гинекологии №1 СамГМУ. E-mail: taura1991@mail.ru*

*Тезиков Юрий Владимирович - доктор медицинских наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1 СамГМУ. E-mail: yura.75@inbox.ru*

*Липатов Игорь Станиславович - доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 СамГМУ. E-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru*

**A.V. PRIKHODKO, YU.V. TEZIKOV, I.S. LIPATOV**

Samara State Medical University

**COMPARISON OF PREDICTIVE CAPABILITY  
OF CYTOMORPHOLOGICAL AND CRYSTALLOGRAPHIC METHODS  
OF BREAST SECRET ASSESSMENT IN WOMEN OF HIGH RISK FOR  
EARLY HYPOGALACTIA**

The article is devoted to the assessment of the prognostic significance of the morphological and crystallographic methods for studying mammary glands secretion in postpartum women with a history of placental insufficiency pregnancy to select the most informative and timely improvement of this pathology.

The early detection of hypogalactia in 210 postpartum women with placental insufficiency of varying severity during gestation was performed by determining morphological type of mammary glands secretion smear and crystallographic method.

To calculate the sensitivity, specificity, positive and negative predictive value, the diagnostic accuracy of methods of early lactational disorders within the first 7 days of postpartum period we investigated subjective and objective clinical hypogalactia signs in the mother and the child, determined the amount of milk by gravimetric method, additionally measured the temperature in the armpit and lower quadrant of the left breast.

**Results of the study showed cytomorphological and crystallographic techniques to be comparable, but crystallography has the advantage and the detection rate of early hypogalactia and ease of use. This method has the highest predictive value (Se 99,3%, Sp 97,2%, P 98,4%) for the early hypogalactia compared with another studied method.**

**Keywords: early hypogalactia, placental insufficiency, crystallography, smear morphotypes of the mammary glands secretion, evidence-based medicine.**

**Anastasiya Prikbođko** - Postgraduate student of the Obstetrics and Gynecology Chair №1.  
E-mail: taura1991@mail.ru.

**Yuriy Tezikov** - Doctor of Medicine, the Head of the Obstetrics and Gynecology Chair №1.  
E-mail: yra.75@inbox.ru.

**Igor Lipatov** - Doctor of Medicine, Professor of the Obstetrics and Gynecology Chair №1.  
E-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru.

Материнское молоко является наилучшим продуктом для питания младенца в первые месяцы его жизни. Оно полностью соответствует функциональному состоянию его пищеварительной системы и обеспечивает гармоничное развитие организма ребенка при рациональном питании кормящей матери [6].

Лишение младенца грудного вскармливания приводит к увеличению впоследствии детской заболеваемости и смертности. Согласно статистическим данным, в последние годы в мире лишь около 35% детей питаются исключительно молоком матери в течение первых месяцев жизни [3]. Основной причиной данной проблемы является гипогалактия [5].

Ведущим фактором, оказывающим влияние на становление лактации, является плацентарная [15]. Нарушение ее функционирования в период гестации провоцирует изменения в гормональном, иммунологическом, метаболическом и других звеньях гомеостаза [4, 9]. Подобные изменения при плацентарной недостаточности (ПН), несомненно, оказывают пагубное влияние на физиологическое течение маммо- и лактогенеза, нарушая, таким образом, подготовку молочных желез к полноценной лактации [5, 15].

Проблема своевременного и достоверного прогнозирования нарушений лактационной функции на данный момент остается нерешенной [7]. Существуют прогностические методы, основанные на выявлении факторов риска развития гипогалактии и оценке клинических признаков недостаточной лактации со стороны матери и ребенка [6, 17]. Для диагностики гипофункции молочной железы применяются термометрия [5, 7] и экспресс-метод с 15% раствором ПАВ [18], исследуются качественные и количественные характеристики секрета молочных желез в динамике послеродового периода [5-7].

Однако все вышеперечисленные методы при их изолированном применении либо обладают низкой прогности-

ческой ценностью, либо приобретают информативность к 7-10 дню пуэрперия, когда возможность своевременной коррекции возможных нарушений безнадежно упущена [5, 15]. В этой связи интерес представляют наиболее современные и прогрессивные методы для прогнозирования и диагностики ранней гипогалактии, а именно цитоморфологический и кристаллографический методы [1, 5, 7, 15, 17, 19]. При этом исследований по сопоставлению прогностических возможностей данных методов для выявления ранних нарушений лактации до настоящего времени не проводилось.

**Цель исследования:** провести сравнительную оценку прогностических возможностей цитоморфологического и кристаллографического методов исследования секрета молочных желез для выделения наиболее информативного метода прогнозирования ранней гипогалактии у родильниц с плацентарной недостаточностью в период гестации.

### **Материалы и методы исследования**

Анализ информативности методов диагностики ранней гипогалактии проведен в ходе обследования 210 родильниц с отягощенным ПН течением беременности. Клинические группы сравнения составили: I группа – 147 родильниц с дисфункцией плаценты в период гестации; II группа – 63 родильницы, беременность которых была осложнена декомпенсированной и прогрессирующей декомпенсированной ПН (52 случая с декомпенсированной ПН, 11 случаев с прогрессирующей декомпенсированной ПН). Контрольную группу составили 40 здоровых родильниц с физиологическим течением беременности, родов, доношенным зрелым новорожденным.

Клинический подбор групп для прогнозирования гипогалактии осуществлялся по принципу «случай-контроль» с учетом возраста, паритета, анамнеза, экстрагенитальной патологии, осложнений в родах, показаний к родоразрешению, места работы и проживания, морфофунк-

циональной зрелости и клинического состояния новорожденных. Также бралось в расчет время первого контакта и первого прикладывания к груди, совместное или раздельное пребывание матери и ребенка, выполнение рекомендованной техники грудного вскармливания.

Критерием включения в клинические группы исследования явилось наличие ПН как фактора риска ранней гипогалактии.

Критериями исключения явились наличие абсолютных и относительных противопоказаний для грудного вскармливания: ВИЧ-инфекция, обострение цитомегаловирусной и герпетической инфекции во время беременности, антенатальная гибель плода, употребление наркотиков и алкоголя, злокачественные новообразования, активная форма туберкулеза, тяжелая экстрагенитальная патология, аномалии развития сосков, патологические изменения молочных желез (гигантомастия, мастопатия, рубцовые изменения, гнойный мастит в анамнезе); критическая плацентарная недостаточность, а также отказ женщины от грудного вскармливания.

Для оценки лактационной функции в первые 7 дней послеродового периода были исследованы субъективные и объективные клинические признаки гипогалактии со стороны матери и ребенка, определено количество молока гравиметрическим методом [6, 17], дополнительно проводилась термометрия в области подмышечной впадины и нижнего квадранта левой молочной железы [5, 7]. Расчет количества молока, необходимого новорожденному в сутки, определялся по формуле Н.Ф. Филатова в модификации Г.И. Зайцевой.

Для диагностики ПН в период гестации использовалась модифицированная балльная оценочная шкала диагностики степени тяжести И.С. Липатова с соавт. (2012) с ультразвуковым и лабораторным компонентами [8, 9, 11]. Дополнительно производилось доплерометрическое исследование кровотока в маточных артериях, сосудах пуповины, кардиотокография. На основании полученных данных и клинических проявлений в виде задержки роста и/или хронической гипоксии плода устанавливалась степень тяжести ПН с использованием клинической классификации хронической ПН А.Н. Стрижакова с соавт. (2012) [9, 10, 12, 16]. Окончательная верификация диагноза ПН различной степени тяжести проводилась на основании морфологического исследования последа [9, 12-14].

Цитоморфологическую картину секрета молочных желез изучали по данным световой микроскопии мазков. Фиксацию микропрепаратов осуществляли с помощью паров 40% формальдегида. Заключение о морфологическом типе делали на основании количества, величины и характера распределения по мазку молочно-жировых шариков; уровня выхода на первые, вторые, третьи сутки в секрет молочных желез клеточных элементов (эпителиальные клетки, лейкоциты), наличия агрегации лейкоцитов, выделяя первый (динамичный), второй (переходный), третий (инертный) морфотипы.

Оценку результатов производили следующим образом: «динамичный» морфологический тип мазка свидетельствует о достаточной лактации, «инертный» тип мазка характеризует наличие гипогалактии, при наличии «переходного» морфотипа может иметь место как достаточный, так и сниженный уровень лактации.

Кристаллографическое исследование секрета молочных желез осуществляли следующим образом: секрет молочных желез в количестве 0,5-1 мл забирали в пробирку, центрифугировали в течение 10 минут, с помощью пипетки удаляли верхний жировой слой, оставшиеся 20 мкл секрета наносили автоматической микропипеткой на предварительно обезжиренное предметное стекло. Каплю высушивали при температуре 25°C, относительной влажности 65-70% и минимальной подвижности окружающего воздуха. Период высыхания и получения фации составляет 4-6 часов.

Производилась оценка структуры кристаллизации с помощью бинокулярного светового микроскопа Микромед 3 вар. 2-20 с системой визуализации — видеокамерой CCD 3,2 мп и специальной программой «Дианел-микро». Исследование фаций секрета молочных желез проводили с началом родовой деятельности (или перед оперативным родоразрешением) и на первые и вторые сутки после родов. Морфологию кристаллограмм, выполненных в первые и вторые сутки послеродового периода, сопоставляли с морфологией кристаллограммы, выполненной до родоразрешения.

Результаты интерпретировали следующим образом. Изменение морфологии кристаллограмм в первые сутки послеродового периода по сравнению с кристаллограммой до родоразрешения свидетельствовало о физиологическом становлении лактации. При сохранении однотипной кристаллографической картины как в первые, так и во вторые сутки пу-

эперия по сравнению с кристаллограммами до родоразрешения диагностировали гипогалактию. При отсутствии изменений морфологии кристаллограмм в первые сутки и появлении изменений во вторые сутки послеродового периода могла иметь место как достаточная лактация, так и гипогалактия.

При обработке результатов применялась статистическая программа STATISTICA–6. Критическое значение уровня значимости принимали равным 0,05. Для объективной оценки сопоставляемых методов прогнозирования и ранней диагностики гипогалактии применяли тесты клинической эпидемиологии: чувствительность, специфичность, предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов, диагностическая точность [2].

### **Полученные результаты и их обсуждение**

Оценка лактационной функции в динамике периода лактогенеза показала отсутствие у всех 40 (100%) рожениц контрольной группы ранней гипогалактии. В группах сравнения (I и II) ранние нарушения лактации были выявлены у 68% (143 наблюдения), их отсутствие у 32% (67 наблюдений) женщин. При этом в клинической группе с декомпенсированной и прогрессирующей декомпенсированной ПН ранняя гипогалактия реализовалась в 82% (52 наблюдения), в группе с дисфункцией плаценты – в 62% (91 наблюдение).

При исследовании секрета молочных желез морфологическим методом первый «динамичный» морфологический тип мазка выявлен в 33 (22,3%) наблюдениях у женщин с дисфункцией плаценты и в 11 (17,5%) наблюдениях у женщин с декомпенсированной ПН и прогрессирующей декомпенсированной ПН. Второй «переходный» морфологический тип мазка в группах сравнения I и II выявлен соответственно в 34,2% (50 женщин) и 30,1% (19 женщин) наблюдений. В клинической группе с декомпенсированной ПН и прогрессирующей декомпенсированной ПН третий «инертный» морфологический тип мазка выявлен в 52,4% (33 роженицы), в группе с дисфункцией плаценты – в 43,5% (64 роженицы) наблюдений. В клинических группах I и II второй и третий морфологические типы мазка встретились соответственно у 114 (77,7%) и 52 (82,5%) женщин.

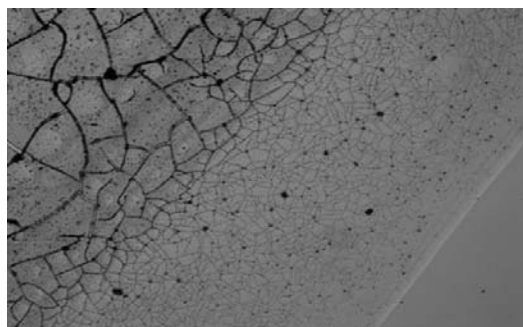
В контрольной группе первый морфотип мазка встретился у 35 (86,7%) женщин, второй морфотип – у 5 (13,3%) женщин, третий морфотип мазка обнаружен не был.

При исследовании секрета молочных желез кристаллографическим методом было выявлено, что кристаллографическая картина фаций молозива, взятого до родоразрешения, имеет общие морфологические признаки у всех женщин основной и контрольной групп, а именно: хорошо выраженные границы между центральной, промежуточной и краевой зонами; наличие решетчатой формы кристаллизации; четкость границ кристаллических структур с истончением кристаллических структур от центра к периферии; неярко выраженная линия пигментации между краевой и промежуточными зонами; однородная краевая зона с возможными единичными аркадными трещинами, не выходящими за её границу (рис. 1.1).

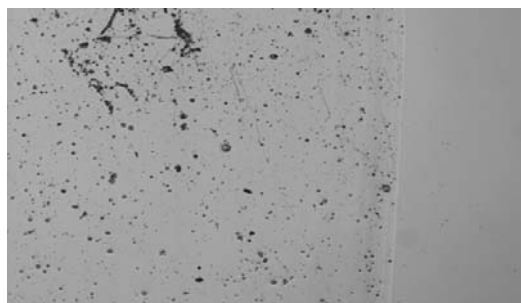
Анализ морфологии кристаллограмм секрета молочных желез в первые сутки послеродового периода выявил различия между основной и контрольной группами. Так, у рожениц контрольной группы в 100% (40) наблюдений произошло изменение структуры кристаллограммы по сравнению с морфологией кристаллограммы, выполненной с началом родовой деятельности, вплоть до полного разрушения решетчатой структуры кристаллизации. Аналогичные результаты были получены у 38 женщин (26%) с дисфункцией плаценты и 11 женщин (17%) с декомпенсированной и прогрессирующей декомпенсированной ПН.

Наблюдения выявили стертость или отсутствие границ между центральной, промежуточной и краевой зонами; очаговую мелкоструктурированную кристаллизацию в центральной зоне или отсутствие кристаллизации солей, наличие отдельных хаотичных скоплений кристаллов; поломки, наросты, штриховые разнонаправленные трещины N- или П-образной формы в промежуточной зоне; ярко выраженную линию пигментации между промежуточной и краевой зонами; истончение краевой зоны с наличием морщин и штриховых трещин (рис. 1.2).

У большинства женщин (76,7%) основной группы выявлены два варианта результатов сравнительного анализа морфологии кристаллограмм, выполненных в послеродовом периоде, по сравнению с морфологией кристаллограммы, выполненной до родоразрешения. При первом варианте изменения морфологии кристаллограмм, аналогичное контрольной группе, наблюдалось во вторые сутки послеродового периода, при отсутствии изменения структуры кристаллограммы

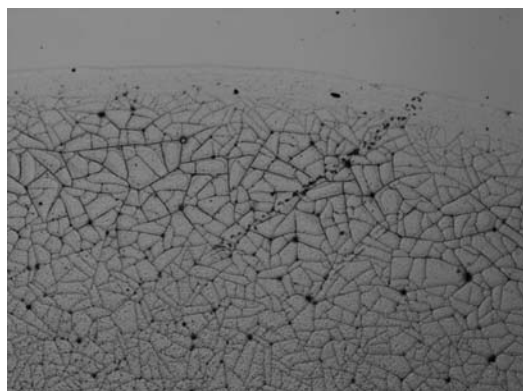


1.1.

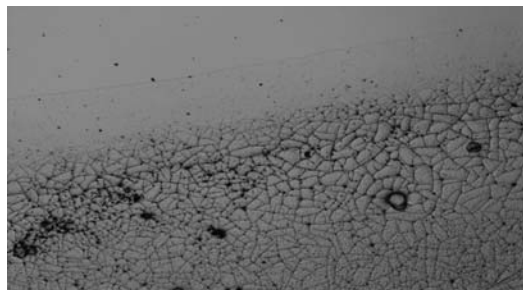


1.2.

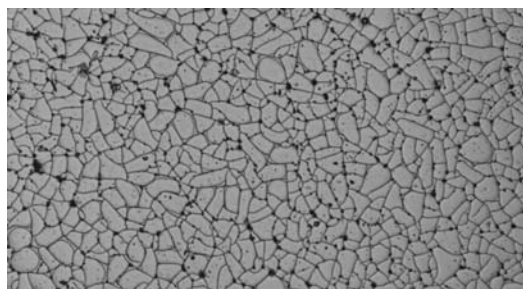
**Рис. 1. Кристаллограммы секрета молочных желез беременной Л. с физиологическим становлением лактационной функции (ув.Ч40): 1.1 - выполненная до родоразрешения; 1.2 - выполненная в первые сутки послеродового периода**



2.1.



2.2.



2.3.

**Рис. 2. Кристаллограмма секрета молочных желез беременной Н. с нарушением становления лактационной функции (ув.Ч40): 2.1 - выполненная до родоразрешения; 2.2 - выполненная в первые сутки послеродового периода; 2.3 - выполненная на вторые сутки послеродового периода**

в первые сутки послеродового периода. Данное наблюдение имело место у 31% (46 наблюдений) женщин с дисфункцией плаценты и 27% (17 наблюдений) женщин с декомпенсированной и прогрессирующей декомпенсированной ПН.

При втором варианте изменение морфологии кристаллограмм, аналогичное контрольной группе, отсутствовало как в первые, так и во вторые сутки послеродового периода (рис. 2). Данное наблюдение имело место у 43% (63 женщин) с дисфункцией плаценты и 56% (35 женщин) с декомпенсированной и прогрессирующей декомпенсированной ПН.

На основании вышеизложенных данных были рассчитаны чувствительность, специфичность, предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов, диагностическая точность исследуемых методов (табл. 1).

Основываясь на полученных стандартах доказательной медицины, можно сделать заключение, что исследование цитоморфологических и физико-химических свойств молозива позволяет оценить функциональное состояние молочных желез. Рассмотренные нами методы используются до родов и в первые 2-3-е суток послеродового периода, так как роды, являясь триггером лактогенеза, вызывают наиболее выраженные изменения лактационной активности молочных желез. Именно эти изменения регистрируются с помощью цитоморфологического и кристаллографического методов исследования секрета молочных желез. Однако с позиции доказательной медицины наибольшей чувствительностью, специфичностью, точностью обладает кристаллографический метод (Se 99,3%, Sp 97,2%, P 98,4%).

Диагностическая значимость методов исследования секрета молочных желез

Метод диагностики \ Показатель	Se (%)	Sp (%)	+PV (%)	-PV (%)	P(%)
Цитоморфологический метод	97,9	91,6	94	97	95,2
Кристаллографический метод	99,3	97,2	98	99	98,4

**Выводы**

1. Осложненное плацентарной недостаточностью течение беременности оказывает выраженное отрицательное влияние на становление лактации и является фактором риска нарушений лактационной функции молочной железы в послеродовом периоде. При этом частота реализации ранней гипогалактии напрямую коррелирует со степенью тяжести плацентарной недостаточности.

2. Прогнозирование и раннюю диагностику гипогалактии можно проводить по морфологическому типу мазка секрета молочных желез в первые 2-3 суток послеродового периода и по сравнительной динамической оценке структуры кристаллограмм фаций молозива до родоразрешения в первые и вторые сутки послеродового периода.

3. Сравнимые нами методы сопоставимы, однако преимущество по частоте выявления ранней гипогалактии имеет кристаллографический метод. С позиции доказательной медицины чувствительность, специфичность и диагностическая точность данного метода составляют 99,3%, 97,2%, 98,4%. К тому же кристаллографический метод более прост в исполнении, не требует особых условий, оборудования и специального обученного персонала для приготовления микропрепарата (в отличие от цитоморфологического метода).

4. Прогнозирование и ранняя диагностика снижения лактационной функции с помощью кристаллографического метода позволит провести своевременную коррекцию данного осложнения и пролонгировать период естественного вскармливания, что впоследствии благоприятно скажется на здоровье матери и ребенка.

**Список литературы**

1. Андюшкин А.И., Сапожков С.П., Карпунина А.В. Кристаллография биологических жидкостей // Вестник чувашского университета. – 2013. № 3. – С.355-359.  
 2. Котельников Г.П., Шпигель А.С. Доказательная медицина. Научно-обоснованная ме-

дицинская практика. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2012. С. 210-222.

3. Кешишян Е.С., Мархулия Х.М., Балашова Е.Д. Гипогалактия у кормящих женщин и методы ее коррекции. Практика педиатра 2013; 2: 44-48.

4. Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Прогнозирование плацентарной недостаточности на основе маркеров эндотелиальной дисфункции, децелуализации, апоптоза и клеточной пролиферации // Саратовский научный медицинский журнал. – 2011. Т. 7. № 1. – С. 52-59.

5. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Приходько А.В., Кутузова О.А. Оценка лактогенеза и прогнозирование ранней гипогалактии кристаллографическим методом // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. № 1. – С. 57-64.

6. Неонатология: Национальное руководство / Под ред. А.Г. Антонова, Н.Н. Володиной, Н.Н. Арестова, Е.Н. Байбариной. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 749 с.

7. Приходько А.В. Сравнительная оценка методов диагностики ранней гипогалактии с применением тестов клинической эпидемиологии. Аспирантский вестник Поволжья. – 2015. № 5-6 (Часть 1). – С. 41-47.

8. Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Комплексная оценка степени тяжести хронической плацентарной недостаточности // Акушерство и гинекология. – 2012. № 3. – С. 20-25.

9. Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Плацентарная недостаточность: Патогенез. Прогнозирование. Диагностика. Профилактика. Акушерская тактика. – Самара: ОФОРТ, 2014. – 239 с.

10. Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Шарыпова М.А. Стандартизация диагностики и клиническая классификация хронической плацентарной недостаточности // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. Т.13. № 3. – С. 5-12.

11. Стрижаков А.Н., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Агаркова И.А., Иванова И.В. Клиническое значение индуцированного трофобластоптоза иммунокомпетентных клеток при осложненном течении беременности. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2011; 10: 6: 26-31.

12. Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Предикторные индексы тяжелых форм хронической плацентарной недостаточности // Медицинский альманах. – 2011. №6. – С. 60-63.

13. Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Прогнозирование и диагностика плацентарной недостаточности // Акушерство и гинекология. – 2012. № 1. – С. 35-43.

14. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Агаркова И.А. Факторы риска декомпенсации плацентарной недостаточности // Казанский медицинский журнал. – 2011. № 3. – С. 372-376.

15. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Есартя М.А., Салов В.В. Становление лактации у женщин с плацентарной недостаточностью и новые подходы к лечению гипогалактии // Уральский медицинский журнал. – 2010. Т.68. №3. – С. 42-48.

16. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Мельников В.А., Салов В.В., Минеева Е.Л., Анпилогова И.В., Меликбекян А.С., Валеева Г.Р. Прогностическая значимость методов диагностики плацентарной недостаточности и состояния плода // Уральский медицинский журнал. Акушерство. Гинекология. – 2009. № 3. – С. 57: 33-41.

17. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Приходько А.В., Гусякова О.А., Сеницына Т.Ю., Костянова Е.В., Азизов К.У. Способ прогнозирования ранней гипогалактии: патент РФ на изобретение №2563136, приоритет от 03.06.2014. Изобретения. Полезные модели. 26-2015, 20.09.2015.

18. Щеголькова А.В., Кучеренко М.А., Скопичев В.Г., Ткаченко Н.Н., Бородина В.Л. Диагностика ранней гипогалактии экспресс-методом // Журнал Акушерства и женских болезней. – 2010. – № 6. – С. 75-78.

19. Martusevich A.K., Vorobyov A.V., Grischina A.A., Peretyagin S.P. Biological fluids crystallization at thermoinhalation trauma. Program Abstracts. In international medicine congress. Euromedica. Hannover. – 2009. P 59-60.