

StatusPraesens

гинекология акушерство бесплодный брак

#3 [9] 08 / 2012 / StatusPraesens

цитата

[Если твои результаты хуже,
чем у коллег, не бойся подвергнуть сомнениям
свою деятельность и убедись...
либо опровергни достижения других.]
См. с. 6.

тема
№
номера

Контраверсии в акушерстве и гинекологии



ISSN 2074-2347
9 772074 234773
12003
>

Глубоконедоношенные: проблема-2012 • Медобразование в России. Взгляд со стороны • ВПЧ-инфекция и хронический эндометрит • Монокомпонентные контрацептивы: широкие горизонты • Кавитированные растворы: лечение без антибиотиков • Абсцессы придатков матки: курс на органосохранение • Гипоксия плода: новый метод диагностики



Дорогие коллеги!

В наши дни, в условиях продолжающейся депопуляции, преодоление демографического кризиса — неоспоримый приоритет государства. Высокая распространённость среди беременных экстрагенитальных заболеваний, затрудняющих реализацию репродуктивной функции, диктует настоятельную необходимость внедрения новых организационных форм службы родовспоможения, и в первую очередь — деления беременных на потоки с учётом степени акушерского и перинатального риска. Эффективность такого подхода уже сегодня чётко иллюстрирует вводимая в практику трёхступенчатая регионализация сети учреждений родовспоможения в зависимости от материально-технической и кадровой оснащённости.

Важность строительства и оснащения широкой сети перинатальных центров, а также Программы модернизации здравоохранения РФ в 2011–2012 годах в сегодняшней ситуации трудно переоценить, поскольку именно эти мероприятия вкупе с широким внедрением современных клинических протоколов и программ антенатальной оценки перинатальных рисков позволяют нам совершенствовать результаты своей работы, снижая показатели материнской и перинатальной заболеваемости и смертности по всей стране. Именно это стало основой для перехода в 2012 году к новым критериям рождения, рекомендованным ВОЗ.

Мы с вами, дорогие читатели, стоим у истоков новой, улучшенной версии отечественного акушерства, и от нашей работы, от нашей вдумчивости и неравнодушия напрямую зависит, насколько успешными окажутся реализуемые на уровне государства инициативы по дальнейшему улучшению службы охраны материнства и детства.

Засл. врач РФ, главный врач
МБУЗ «Городская больница №2 КМЛДО» (Краснодар),
зав. кафедрой акушерства, гинекологии
и перинатологии ФПК и ППС Кубанского
государственного медицинского университета,
докт. мед. наук, проф.
Г.А. Пенжоян

status

гинекология акушерство

#3 [9]

научно-практический журнал для акушеров-гинекологов
и специалистов акушерско-гинекологической службы



Учредитель журнала ООО «Медиабюро Статус-презент» (121615, Москва, Рублёвское шоссе, д. 14, корп. 3, оф. 614). Торговая марка и торговое имя StatusPraesens являются исключительной собственностью ООО «Статус-презент» / Издатель журнала. Журнал печатается и распространяется ООО «Медиабюро Статус-презент» (005082, Москва, ул. Большая Почтовая, д. 26В, стр. 2, оф. 613) / Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций (свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ №ФС 77-34773 от 23 декабря 2009 г.) / Тираж 23 000 экз. Цена свободная / Подписано в печать — 31 августа 2012 г. / Адрес и телефон редакции: 005082, Москва, ул. Большая Почтовая, д. 26В, стр. 2, бизнес-центр PostPlaza, оф. 613. Почтовый адрес: 005005, Москва, а/я 164. Тел. (499) 558 0253. e-mail: status@praesens.ru. Интернет-представительство: www.statuspraesens.ru / Отпечатано в ЗАО «Алмаз-Пресс». Адрес 123022, Москва, (толярный пер., д. 3, корп. 34 / Припавные рукописи и другие материалы не рецензируются и не возвращаются. Редакция оставляет за собой право не вступать в дискуссии. Мнение авторов может не совпадать с позицией редакции. Перепечатка материалов и иллюстраций из журнала возможна с письменного разрешения учредителя. При цитировании ссылка на журнал «StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак» обязательна. Ответственность за содержание рекламы и публикаций «На правах рекламы» несут рекламодатели. Иллюстрация на обложке: Валерий Кудяев. В журнале использованы фотоматериалы фотобанков Лори, fotolia и Агентства «Фото ИТАР-ТАСС».

© ООО «Статус-презент»
© ООО «Медиабюро Статус-презент»
© Оригинальная идея проекта: Радзинский В.Е., Маклецова С.А., Кристал В.Г.

raeSen

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Радзинский Виктор Евсеевич

Заслуженный деятель науки РФ, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН, вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Адамьян Лейла Владимировна (Москва)
Айламазян Эдуард Карпович (С.-Петербург)
Аксёненко Виктор Алексеевич (Ставрополь)
Артымук Наталья Владимировна (Кемерово)
Байбарина Елена Николаевна (Москва)
Баклаенко Надежда Григорьевна (Москва)
Баранов Алексей Николаевич (Архангельск)
Бахалова Наталья Васильевна (Калининград)
Башмакова Надежда Васильевна (Екатеринбург)
Белоцерковцева Лариса Дмитриевна (Сургут)
Бреусенко Валентина Григорьевна (Москва)
Бурдули Георгий Михайлович (Москва)
Буштырева Ирина Олеговна (Ростов-на-Дону)
Гагаев Челеби Гасанович (Москва)
Газаян Марина Григорьевна (Курск)
Галина Татьяна Владимировна (Москва)
Гаспаров Александр Сергеевич (Москва)
Гончаревская Зоя Леонидовна (Москва)
Гребёнкин Борис Евгеньевич (Пермь)
Григорьева Елена Евгеньевна (Барнаул)
Гричик Александр Леонидович (Москва)
Гус Александр Иосифович (Москва)
Доброхотова Юлия Эдуардовна (Москва)
Евтушенко Ирина Дмитриевна (Томск)
Жаркин Николай Александрович (Волгоград)
Захарова Нина Ивановна (Московская обл.)
Иванов Игорь Исаакович (Симферополь)
Каминский Вячеслав Владимирович (Киев)
Карпенко Сергей Николаевич (Брянск)
Кира Евгений Фёдорович (Москва)
Костин Игорь Николаевич (Москва)
Краснопольский Владислав Иванович (Москва)
Кулавский Василий Агеевич (Уфа)
Курцер Марк Аркадьевич (Москва)
Мальцева Лариса Ивановна (Казань)
Манухин Игорь Борисович (Москва)
Маринкин Игорь Олегович (Новосибирск)
Милованов Андрей Петрович (Москва)
Несвячёная Людмила Алексеевна (Владивосток)
Новиков Борис Николаевич (С.-Петербург)

Оразмурадов Арамурад Акмамегович (Москва)
Ордянец Ирина Михайловна (Москва)
Пасман Наталья Михайловна (Новосибирск)
Пекарев Олег Григорьевич (Новосибирск)
Пенжоян Григорий Артёмович (Краснодар)
Пестрикова Татьяна Юрьевна (Хабаровск)
Подзолкова Наталия Михайловна (Москва)
Посисеева Любовь Валентиновна (Москва)
Прилепская Вера Николаевна (Москва)
Протопопова Наталья Владимировна (Иркутск)
Рыжков Валерий Владимирович (Ставрополь)
Рымашевский Александр Николаевич (Ростов-на-Дону)
Савельева Галина Михайловна (Москва)
Савельева Ирина Сергеевна (Москва)
Салов Игорь Аркадьевич (Саратов)
Севостьянова Ольга Юрьевна (Екатеринбург)
Семятов Саид Дмитриевич (Москва)
Серов Владимир Николаевич (Москва)
Серова Ольга Фёдоровна (Москва)
Сидорова Ираида Степановна (Москва)
Сичинава Лали Григорьевна (Москва)
Табакман Юрий Юрьевич (Москва)
Ткаченко Людмила Владимировна (Волгоград)
Тотчиев Георгий Феликсович (Москва)
Трубникова Лариса Игнатьевна (Ульяновск)
Туманова Валентина Алексеевна (Москва)
Уварова Елена Витальевна (Москва)
Фаткуллин Ильдар Фаридович (Казань)
Федорович Олег Казимирович (Краснодар)
Филиппов Олег Семёнович (Москва)
Фролова Ольга Григорьевна (Москва)
Фукс Александр (США)
Хамадьянов Ульфат Рахимьянович (Уфа)
Хамошина Марина Борисовна (Москва)
Хомасуридзе Арчил Георгиевич (Тбилиси)
Цхай Виталий Борисович (Красноярск)
Чумакова Ольга Васильевна (Москва)
Шалина Раиса Ивановна (Москва)
Шварёв Евгений Григорьевич (Астрахань)
Широкова Валентина Ивановна (Москва)

status Praesens

гинекология акушерство бесплодный брак

СОДЕРЖАНИЕ НОМЕРА #3 [9]

5	Слово главного редактора	Контраверсии как путь к познанию О контраверсионности нашей жизни вообще и клинической практики в частности
7	ВКонтакте	
11	Медполит	Благодаря и вопреки О качестве жизни, правах и судьбе человека, родившегося с экстремально низкой массой тела
14		Фармбизнес и общество: выгодный обмен Инновационные разработки исследовательской лаборатории PregLem
18		Сложный фарватер Медицинское образование в России. Взгляд со стороны
23	Contra-version	Хронический эндометрит и ВПЧ: тревожные новости Роль сочетания ВПЧ-инфекции и хронического эндометрита в патогенезе злокачественных опухолей эндометрия
28		От агрессии к безопасному материнству «Акушерская агрессия»: авторитетный комментарий
32		Краснотурьинская вспышка: нельзя забывать
34		Точка кипения Коррекция вазомоторных пароксизмов у женщин в климактерическом периоде
41	Работа над ошибками	Эндометрий под присмотром Нарушения менструального цикла и гиперплазия эндометрия: что мы лечим?
48		Многофункциональность одного компонента Востребованность и надёжность чисто прогестероновых контрацептивов. Обзор
52		Кому верить? О необходимости рационального осмысления данных доказательной медицины
56	Знакомьтесь: новинка!	Верный ответ Новые разработки Gedeon Richter в области контрацепции
59	Лехт-просвет	Притягательность комфорта Пути увеличения приверженности лечению женщин с вульвовагинальным кандидозом
65	Технобудущее	Ультразвуковая демедикализация? Растворы, кавитированные низкочастотным ультразвуком, — альтернатива антибиотикам?
70		Предупреждён — значит вооружён Гипоксия плода: новые возможности диагностики
75	Что и требовалось доказать	Гибкий подход Акушерские пессарии в профилактике невынашивания беременности
81	Операционная	Работа в зоне риска Роды у женщин с рубцом на матке после миомэктомии. Реабилитация в послеоперационный период
88		Иммунная сторона большой хирургии Современные принципы лечения больных с абсцедирующими формами воспалительных заболеваний придатков матки
94	Литература и источники	

контраверсии как путь к познанию

О контраверсионности нашей жизни вообще
и клинической практики в частности



Главный редактор
проф. Виктор Радзинский

«Я мыслю — следовательно, я существую» и «Подвергай всё сомнению» — широко распространённые и обильно (иногда не к месту) цитируемые принципы основателя методологии познания Рене Декарта* (1596–1650) — гения мировой науки, основоположника многих её разделов, включая физиологию. Исходный пункт философских рассуждений Декарта — сомнение в истинности общепризнанного знания.

Именно это (здоровое!) сомнение — методический приём для совершенствования любой отрасли человеческой деятельности. Неугасающий мировой интерес профессионалов к появившимся в начале XXI века конгрессам для обсуждения противоречий (контраверсий) в современной системе научных знаний — итог чрезвычайно многочисленных, в том числе революционных, научных и технологических достижений, которые не так уж и редко позволяют делать противоречивые выводы, особенно если сопоставлять их с теми знаниями, которые уже прочно вошли в клиническую практику. Именно обсуждение контраверсий позволяет по-новому оценить результаты своей деятельности и наметить пути по их совершенствованию.



Появление «контраверсионного движения» совпало по времени с расцветом evidence based medicine (медицины, основанной на доказательствах) — критическим осмыслением нужности или ненужности тех или иных воздействий, медикаментов, методов исследования для профилактики (в идеале), лечения, достижения лучших качественных показателей. У этого неслучайного совпадения были весьма значимые методологические основания: объём накопленных знаний достиг критической отметки, при котором мировой научной общественности уже нельзя было не обращать внимания на ставшие очевидными **противоречивые результаты качественных (!) исследований**.

Разумеется, акушеры-гинекологи — первые свидетели апофеоза биологической функции человечества, рождения ребёнка, — стали активными участниками мировых конгрессов COGI (Controversy in Obstetrics, Gynecology & Infertility). И уже сегодня это привело ко многим изменениям в рутинной практике родовспоможения и лечения гинекологических заболеваний. Только в одном 2012 году проводятся четыре международных COGI (в Сингапуре, Китае, Португалии, Индии), уже конкурирующих между собой. Но участников всё равно много!

В июне, например, я был на 16-м Всемирном конгрессе COGI в Сингапуре, где собрались врачи всей Юго-Восточной Азии, европейцы, американцы, австра-

* Великий Иван Петрович Павлов, первый из наших соотечественников удостоенный Нобелевской премии, — гений XX века — установил памятник Рене Декарту, гению XVII века, как своему научному претечу.

[Проблемы в мире одни и те же! Но показатели... увы, разнятся! Вот почему доказательные базы знаний тех клиник, стран, континентов, где результаты лучше, чем у других, должны распространяться повсеместно. Это и есть главная цель конгрессов.]

лийцы. Что обсуждали? Беременность в динамике, нужен ли прогестерон, гестоз (преэклампсию), роды у женщин с оперированной маткой, преждевременные роды и опять прогестерон, контрацепцию в различных ипостасях, опухоли яичников и молочной железы, ЭКО, миомы и аденомиоз... Дальше можно не продолжать — проблемы в мире одни и те же! Но показатели... увы, разнятся! Вот почему доказательные базы знаний тех клиник, стран, континентов (Австралия), где результаты лучше, чем у других, должны распространяться повсеместно. Это, с моей точки зрения, и есть главная цель подобных конгрессов, в том числе и уже пятого по счёту, юбилейного форума «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 8–11 сентября 2012 года).



Если говорить об отечественных акушерстве и гинекологии, то здесь применимость и практическая значимость обсуждений контраверсий в специальности приобретают особый смысл, поскольку доказательная медицина лишь недавно, только в последнее десятилетие, стала с нужной активностью внедряться в рутинную работу. Внедрение идёт неравномерно, по ряду территорий со значительным опережением. Прогрессивными отечественными специалистами накоплены собственные и адаптированы международные достижения, которые должны стать всеобщим достоянием. Психологические барьеры («...нас так учили и мы так делаем и учим...») должны быть преодолены знаниями о достоверном преимуществе той или иной методологии. Критерий один — практика! Если твои результаты хуже, чем у коллег, — не бойся подвергнуть (по Декарту) сомнению свою деятельность и убедиться либо опровергни достижения других.

Контраверсии — способ ограничить акушерскую агрессию, улучшить результаты оперативной и консервативной гинекологии, противостоять «абортной эпидемии» (медикаментозный аборт как переход к цивилизованным методам регулирования рождаемости), повысить репродуктивный потенциал страны, ощутить себя не «зомби» агрессивной лекарственной дистрибуции, а *Doctor sapiens*, способным критически отбирать только то, что к настоящему времени можно считать достоверно полезным.



Однако нельзя забывать, что эта достоверность — не на века и даже не на десятилетия. Появятся новые знания, новые технологии, и окажется, например, что, несмотря на сегодняшнюю доказательность можно будет профилировать акушерские кровотечения

другими способами, а не тракциями за пуповину и введением утеротоников. Как уже ненужными оказались прежде неизбежные катетеризация мочевого пузыря и лёд на живот родильницы.

Тем не менее есть и другая сторона проблемы. Бояться надо «вечности» истин, но ещё больше — «выплеснуть с водой ребёнка»! Яркий пример — магниальная терапия. Сегодня это «золотой стандарт» лечения гестоза во всём мире. Однако предложена она была ещё в 1930-е годы великим русским акушером Д.П. Бровкиным*, но к 60-м годам XX века бесславно забыта. Более того, IV Съезд акушеров-гинекологов СССР (1964) не рекомендовал вводить магний беременным после 37 нед из-за боязни слабости родовой деятельности. В результате беременным стали реками вливать папаверин с дибазолом, страшную (без шуток) глюкозо-новокаиновую смесь, α -адреноблокаторы. И вот 1985 год — мировой, без преувеличения, ренессанс магниальной терапии, назначаемой теперь в виде внутривенных инфузий и в других количествах и позволившей резко снизить материнскую смертность от эклампсии во всём мире.

Запрет советских акушеров-гинекологов на столь эффективную магниальную терапию с высоты сегодняшнего дня кажется нам вопиющей контраверсией. Однако совершенно ясно, что значительная часть ныне практикуемых рекомендаций и запретов через несколько десятилетий будет восприниматься мировым врачебным сообществом как бездоказательная и потому как минимум неприменимая.



«...В споре рождается истина». Уточню — в споре, аргументированном с позиций доказательности. Именно этим аспектам нашей повседневной работы посвящён V Форум «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» в Сочи. А также выпуск SP, который вы держите в руках.

Успехов в сомнениях, а главное — в результатах. **SP**

* Начиная в 1937 году; в 1948 году опубликована статистика уже 4212 случаев применения магниальной терапии по Бровкину с материнской смертностью 5,5%; в США магнию стали применять только с 1950-х годов.

контакте

[поиск](#)
[новости](#)
[диалоги](#)
[пригласить](#)
[выйти](#)

Моя Страница ред.
StatusPraesens

В очередной раз в центре нашего внимания — вопрос отношения врачей к гормонам. Споры не прекращаются! Как видим, твёрдая убеждённость многих, к сожалению, врачей в необходимости перерывов в приёме КОК — реальность. Непрошибаемая аргументация личного опыта, отсылки на несуществующие источники, не подкреплённые ничем сомнения — что можно этому противопоставить? Только результаты больших исследований!

Приглашаем включиться в эту дискуссию на страницах самой большой российской группы акушеров-гинекологов ВКонтакте! В следующем номере мы непременно опубликуем самые аргументированные возражения.

Наш сайт <http://www.praesens.ru/>
Наша группа ВКонтакте vk.com/praesens

Луиза *****

12 мая 2012 в 19:02

С удивлением услышала, что надо делать перерывы в приёме КОК. Нас учили, что КОК можно принимать, пока не возникнут противопоказания или необходимость беременности.

Рузанна *****

12 мая 2012 в 21:30

Меня тоже так учили, ещё 20 лет назад. Это неграмотные доктора говорят о перерывах. С удивлением слышу от пациентов про какие-то мифические 9 мес, 12 мес. Никакой доказательной базы о необходимости перерывов нет.

Фатима *****

19 мая 2012 в 20:07

Пару раз видела на лапароскопической операции в НЦАГ им. Кулакова у Адамян Л.В. картину у молодых женщин после 5 лет приёма КОК: от яичников оставалось по 1—1,5 см... Удивлялись всей операционной. Призадумалась...

Юлия *****

21 мая 2012 в 17:39

Данные изменения обратимы. КОК подавляют овуляцию и деятельность яичников в целом. Чему тут удивляться?

Фатима *****

21 мая 2012 в 23:15

Не до такой же степени... Нередки случаи бесплодия после длительного применения КОК. Подход должен быть индивидуален, и, я считаю, непрерывно на 5—6 лет назначать КОК нельзя...

Юлия *****

22 мая 2012 в 0:31

Вы глубоко заблуждаетесь. Длительный приём КОК не увеличивает риск бесплодия. Назначать КОК можно не только на 5—6, но и на 10—20 лет и более, если контрацепция необходима и нет противопоказаний и побочных эффектов. Перерывы в приёме КОК не рекомендуются, так как вреда от этого значительно больше, чем пользы.

Несколько ановуляторных циклов после отмены КОК на фоне длительного приёма не считаются патологией. Выяснить причину аменореи рекомендуется только после полугодового отсутствия менструаций. В исследованиях доказано значительное уменьшение риска развития рака эндометрия и яичников у женщин, длительно принимающих КОК (более 5 лет). Защитное действие КОК сохраняется как минимум в течение 15 лет после отмены.

Фатима *****

22 мая 2012 в 23:03

С трудом представляю себе приём КОК на протяжении 20 лет, Юль, страшно подумать. Даже и витаминки, по сути, токсичны в определённые периоды жизни и состояния организма... Рискнули бы Вы сами на столь длительный приём этих далеко не нейтральных препаратов?

Юлия *****

23 мая 2012 в 22:29

Да, если бы в этом действительно была необходимость.

Фатима *****

23 мая 2012 в 23:44

А такая бывает вообще? Чтобы даже 10, я не говорю о 20 годах непрерывно?

Андрей *****

26 мая 2012 в 14:20

А что, по-Вашему, жизнь женщины в 30 лет заканчивается? В 30 лет она родила последнего ребёнка и до 55 менструирует (на сегодняшний день средний возраст наступления менопаузы у женщин в России — 51 год). И что ей теперь, 25 лет ходить на аборт или выращивать аденомиоз или миому на ВМС? Поверьте мне, через 20 лет Вы совершенно иначе будете смотреть на 55-летних женщин.

Я Вам могу посоветовать чаще читать современную литературу и посещать солидные форумы и конференции.

Фатима *****

26 мая 2012 в 14:24

Андрей, в этом и проблема... Приходишь на конгрессы, казалось бы, должно быть всё по закону, обсуждаются серьёзные проблемы... Но всё опять в последний момент раскрывается — всё та же реклама, голова трещит...

Андрей *****

27 мая 2012 в 6:51

Это и называется ОПЫТ! Не следуйте слепо всякого рода рекомендациям, какими бы авторитетными они ни были. В конце концов, за пациентку отвечает лечащий врач, а не мировое сообщество.

у главного редактора юбилей!



От всего сердца поздравляю Виктора Евсеевича с Днём рождения!

Я по-настоящему горжусь более чем 40-летней дружбой с проф. В.Е. Радзинским — не только известным учёным, акушером-гинекологом, педагогом, организатором здравоохранения, но и интеллигентным, искренним человеком. Его упорство в достижении поставленных целей заслуживает уважения всех, кто его окружает: жизнь, посвящённая изучению актуальных проблем акушерства и гинекологии, публикации множества книг, учебников, руководств по проблемам ранних сроков беременности, молекулярной биологии и биохимии фетоплацентарной системы, по внедрению новых технологий... Нечасто встречаются профессионалы, сфера интересов которых охватывает почти весь спектр проблем репродуктивной медицины. И то, что его ученики, почти 200 докторов и кандидатов наук, ведут активную самостоятельную научную деятельность и продолжают работу над идеями своего учителя — прекрасное вложение в будущее отечественного акушерства и гинекологии.

Авторитет проф. В.Е. Радзинского в области отечественной медицины всегда позволял и позволяет вести продуктивную работу в качестве главного акушера-гинеколога Росздравнадзора, возглавлять кафедру и диссертационный совет при РУДН, специализированный журнал, многие проблемные комиссии, работать в Экспертном совете ВАК и в Российском обществе акушеров-гинекологов в качестве активного вице-президента, на высочайшем уровне проводить образовательные конференции для практических врачей страны. Его неиссякаемая энергия дарит нам уверенность в том, что акушерство и гинекология будут и далее двигаться самым прогрессивным курсом.

Поздравляя всех нас с открытием очередного — уже пятого! — Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии», я желаю делегатам успешной работы, а имениннику — счастья, здоровья, исполнения сокровенных желаний и реализации творческих планов.

Главный акушер-гинеколог Минздрава РФ, проф., акад. РАМН Л.В. Адамян



Уважаемый Виктор Евсеевич!

От имени президиума правления Российского общества акушеров-гинекологов и от себя лично поздравляю Вас с юбилеем!

Вот уже много лет в качестве вице-президента общества Вы выполняете большую работу по повышению знаний и квалификации врачей акушеров-гинекологов России. Глубокие научные исследования, несомненный врачебный дар и педагогическое мастерство позволили Вам абсолютно заслуженно получить статус эксперта в нашей специальности, авторитет которого не вызывает сомнения во врачебном сообществе.

Желаем Вам крепкого здоровья и дальнейших творческих успехов.

Президент Российского общества акушеров-гинекологов,
проф., акад. РАМН В.Н. Серов



Уважаемый Виктор Евсеевич!

От всей души поздравляю Вас с Днём рождения!

Свой юбилей Вы встречаете в расцвете профессиональных и творческих сил. Высочайший профессионализм, неустанный исследовательский поиск, целеустремлённость — это Ваши качества, на которые равняются Ваши коллеги, ученики и последователи.

Ваша профессиональная и общественная деятельность имеет огромное значение для акушерско-гинекологической службы не только в Москве, но и во всей России. Вы являетесь проводником современной идеологии в медицине, открываете врачам новые горизонты в науке и практике.

В этот праздничный день желаю Вам сил и здоровья, чтобы реализовать множество начинаний, которым Вы себя посвящаете, везения и упорства в преодолении неизбежных в нашей жизни сложностей, неиссякаемого энтузиазма и — непременно! — человеческого счастья.

Главный акушер-гинеколог г. Москвы,
проф., член-корр. РАМН М.А. Курцер



Уважаемый Виктор Евсеевич!

Примите самые сердечные поздравления в День Вашего рождения!

Не секрет, что медицинский факультет РУДН сегодня известен не только в России, но и далеко за её пределами. И Ваш вклад в это трудно переоценить — блестящий учёный, талантливый и терпеливый педагог, мудрый наставник. Ваш колоссальный опыт, личные качества помогли в самые короткие сроки превра-

тить возглавляемую Вами кафедру РУДН в крупный научный центр, который задаёт тон развитию всей отечественной школы акушерства и гинекологии, обеспечивает подготовку врачей и исследователей в этой важнейшей области медицины, с которой связана жизнь каждого человека. Методология подготовки научных кадров, успешно внедрённая на Вашей кафедре, стала базовой и для других кафедр университета.

Ваши работы по профилактике акушерской агрессии, безопасному материнству, молекулярной биологии репродукции послужили основой для формирования научно-исследовательской школы по фундаментальным основам перинатологии. И уже сегодня Ваши ученики — кандидаты и доктора медицинских наук — по всей стране внедряют в практику эти прогрессивные идеи, как путеводная звезда ведущие акушеров-гинекологов по нелёгкому профессиональному пути к заветной цели — укреплению здоровья людей.

И конечно, хочется сказать несколько слов о Вас как о человеке и друге. Виктор Евсеевич, Ваше обаяние, умение найти подход к каждому, готовность прийти на помощь знают и ценят все, кому посчастливилось находиться с Вами рядом.

От всей души хочу пожелать Вам здоровья, долгих лет жизни, наполненных открытиями и свершениями.

Декан медицинского факультета РУДН,
докт. мед. наук, проф. В.А. Фролов



Дорогой и любимый главный наш редактор!

Вы тот, кто, не жалея сна и отдыха, неустанно определяет курс, читает и правит бесконечные тексты, планируемые к публикации в журнале и регулярных приложениях к нему, даёт нам добрые и исключительно важные советы, комментарии, как капитан на корабле, не позволяет редакции сбиться с правильного маршрута в бушующем океане контраверсий акушерства и гинекологии!

Мы глубоко Вам признательны за постоянную помощь, поддержку, доброжелательное (а иногда и категоричное!) руководство, за беспредельные Ваши знания, за чувство юмора и тонкий вкус. Именно благодаря Вам наш журнал не только существует, но и остро актуален, информативен для специалистов всей страны. Мы гордимся тем, что в редакцию звонят читатели со всех уголков России, включая Таймыр и самый Дальний Восток, выдвигают свои идеи и предложения и — конечно! — передают благодарности главному редактору.

Нам чрезвычайно повезло — мы работаем с Вами в одной команде. Это лучшее, чего мы могли бы себе пожелать. А Вам в День Вашего рождения мы желаем никогда не болеть и оставаться таким же бодрым, оптимистичным, вселяющим во всех окружающих конструктивную энергию, волю к победе и дискуссиям.

Редакционная команда SP



StatusPraesens

Мед полит

Для библиографических ссылок

• Ушакова Г.А. О качестве жизни, правах и судьбе человека, родившегося с экстремально низкой массой тела // StatusPraesens. М.: Изг-во журнала StatusPraesens, 2012. — №3 (9). — С. 11–13. • Маклецова С.А. Инновационные разработки исследовательской лаборатории PregLem // StatusPraesens. М.: Изг-во журнала StatusPraesens, 2012. — №3 (9). — С. 14–17. • Фукс А.М., Фукс М.А., Сметуна Ф.А. Медицинское образование в России. Взгляд со стороны // StatusPraesens. М.: Изг-во журнала StatusPraesens, 2012. — №3 (9). — С. 18–21.

благодаря и вопреки

О качестве жизни, правах и судьбе человека, родившегося
с экстремально низкой массой тела



Автор: Галина Александровна Ушакова, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии №1 Кемеровской ГМА (Кемерово)

Копирайтинг: Ольга Катаева

В соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения Россия с 2012 года перешла на новые стандарты регистрации новорождённых с экстремально низкой массой тела — от 500 г. До настоящего времени в ЗАГСе регистрировали родившихся живыми с массой тела от 1000 г. Если вес составлял от 500 до 999 г, то этих детей регистрировали лишь в тех случаях, если они прожили более 168 ч.

Приказа №1687 ожидали, однако мнения специалистов относительно его реализации далеко не однозначны. И сегодня StatusPraesens публикует контраверсионную точку зрения одного из самых заслуженных и авторитетных акушеров-гинекологов страны, проф. Г.А. Ушаковой, имеющей более чем 40-летний опыт практической, организационной и преподавательской деятельности.

Под самый конец 2011 года (27 декабря) министр здравоохранения и социального развития РФ Т.А. Голикова подписала Приказ №1687 «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке её выдачи», который на ближайшие годы будет определять не только здоровье, но и судьбу многих наших юных сограждан, поторопившихся прийти в этот мир намного раньше срока.

Проблема регистрации детей, достигших гестационного возраста 22 нед (вместо положенных 37–40) и массы тела 500 г, возникла в России не сегодня. Ещё 4 декабря 1992 года (в период накопления демократических свобод и, что важнее, интеграции обновлённой России в общеевропейское пространство) вышел Приказ Министерства здравоохранения РФ №318 «О переходе на рекомендованные ВОЗ критерии живорождения и мертворождения».

Делалось это с целью «...перехода РФ на принятую в международной практике систему учёта и статистики в соответствии с развитием рыночной экономики... Международной конвенцией о правах ребёнка, Деклара-

цией об обеспечении выживания, защиты и развития детей».

Приказ №318 утвердил новые определения и понятия живорождения, мертворождения, перинатального периода и параметров физического развития новорождённого (плода). Однако более 10 лет этот приказ в России исполнялся, но с искажением статистики. Для этого были и остаются очень веские причины. Приказ №318 на момент его принятия изначально не мог быть внедрён в практическую работу в связи с тем, что российское здравоохранение к этому не было готово ни материально, ни технологически, ни организационно.

Будь готов?

Готово ли сегодня наше здравоохранение и общество выполнить приказ №1687? Чтобы ответить, сначала следует задать множество других вопросов. Чем с биологической точки зрения обусловлено самопроизвольное прерывание беременности раньше срока? Какова распространённость самопроизвольных выкидышей и преждевременных родов в популяции?

Бэби-боксы — это грустно

Очевидно, что в современной ситуации в ближайшее время следует ждать, что матери всё чаще станут отказываться от детей в роддоме. В России стали появляться специальные контейнеры для детей-подкидышей. Приёмники, получившие название «бэби-боксы», устанавливаются в роддомах, на станциях скорой помощи и в детских больницах. Женщина, родившая нежеланного ребёнка, может анонимно принести сюда младенца. При этом ребёнку обеспечена безопасность.

[По расчётам Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии (2006 год), выхаживание ребёнка менее 1000 г до его выписки домой стоит от 500 000 руб.]



Бэби-бокс: дверца с улицы.



Бэби-бокс: дверца из коридора роддома (сочинский перинатальный центр).

Каково состояние здоровья детей и взрослых, родившихся с экстремально низкой массой тела и какова их судьба? И наконец, все ли профильные медицинские учреждения имеют условия для выхаживания таких новорождённых?

Самопроизвольные выкидыши ранних и поздних сроков принято считать одним из механизмов естественного отбора, и их распространённость в популяции значительна. По нашим данным, полученным при исследовании девяти когорт с законченным репродуктивным периодом и интервалами рождений в 5 лет (год рождения первой когорты 1920-й и ранее, последней — 1956—1960 годы), частота самопроизвольных выкидышей на 100 женщин составила от 19 до 37 случаев. В указанных когортах от 12,8 до 26% женщин имели в анамнезе самопроизвольные выкидыши.

Частота преждевременных родов, по критериям ВОЗ (после 22 нед, плодом более 500 г), в 2005 году достигала в развитых странах мира таких величин: в США — 9,7%, Великобритании — 7,7%, Франции — 7,5%, Германии — 7,4%.

По критериям, принятым до 2012 года в России (после 27 нед, плодом более 999 г), частота преждевременных родов колебалась в различные годы от 5,4 до 7,7%. Например, по данным Минздравсоцразвития, в 2010 году преждевременные роды в сроке 28—37 нед составили всего 5,9% общего числа родов*, ещё около 0,6% — преждевременные роды в сроке 22—27 нед.

Основными причинами экстремально раннего завершения беременности, как правило, выступают неблагоприятное её течение и нездоровье плода: инфекция, экстрагенитальные заболевания матери, плацентарная недостаточность, тромбофилические и другие осложнения.

Другими словами, у здоровой женщины физиологически протекающая беременность самопроизвольно раньше срока не прервётся.

Прогнозы и угрозы

У преждевременно родившегося плода с экстремально низкой массой тела ни одна система не готова к постнатальному самостоятельному существованию. В этом сроке его развитие обеспечивают материнский организм и плацента, в которой есть дублиры всех развивающихся у плода систем. В частности, не готова к постнатальному развитию и репродуктивная система девочки и мальчика, а это впоследствии может стать причиной нарушений репродуктивной функции во взрослом возрасте. Однако это не единственные нарушения.

При рождении и в постнатальный период у таких детей выявляют патологические изменения терморегуляции, водно-электролитного баланса, углеводного обмена; новорождённые требуют долгосрочного искусственного питания, у многих развивается гипергликемия сложного генеза, которая ведёт к ядерной желтухе, а в последующем — к расстройству слуха, задержке умственного развития и ДЦП. У новорождённых с экстремально низкой массой тела с высокой частотой возни-

* Об искажении статистики и «перебросах» плодов с пограничным относительно 999 г весом (занижении веса при ведении медицинской документации) журнал SP писал ещё в 2010 году [см.: StatusPraesens. 2010. №2(4)].

кают респираторный дистресс-синдром, некротизирующий энтероколит, внутрижелудочковые кровоизлияния, паравентрикулярная лейкомаляция, ретинопатия, ведущая к слепоте. Обычное явление — пороки сердца, и в первую очередь незакрытие артериального протока.

А насколько страдает здоровье детей, родившихся с экстремально низкой массой тела, на протяжении всей последующей жизни? Чтобы ответить на данный вопрос, в Финляндии выполнили проспективное исследование здоровья 351 ребёнка, родившегося с экстремально низкой массой тела (от 500 до 1000 г) с 1 января 1996 года по 31 января 1997 года. Из них до 5-летнего возраста дожили 206 детей (59%). 172 ребёнка прошли всестороннее обследование, в результате которого когнитивные нарушения были выявлены у 9% детей, церебральный паралич у 19%; ниже популяционных были и показатели внимания, речи, памяти. Кроме того, у 30% детей диагностировали ретинопатию не-

Ещё более высокие цифры приводят зарубежные авторы: выхаживание ребёнка массой менее 750 г обходится в США в \$274 тыс., массой 750—999 г — в \$138 тыс. В Швеции на выхаживание ребёнка с экстремально низкой массой тела в период ИВЛ тратят €3 тыс. в день, а дальнейшее выхаживание до выписки домой стоит ещё €40 тыс.

Приказы обсуждаются?

Итак, готова ли сегодня Россия к выполнению приказа №1687? А это, если перечислять последовательно, не только первичная реанимационная помощь новорождённому с экстремально низкой массой тела, но и последующая полноценная реабилитация, обеспечение достойного качества жизни этих детей в долгосрочном прогнозе — во взрослом возрасте. Думаю, говорить о готовности нашей страны нести такие расходы в полной мере сегодня не приходится.

[В России до сих пор большая часть женщин преждевременно рожает в обычных родильных домах: городских и районных — I, максимум II уровня.]

доношенных, у 4% — глухоту. Принимая во внимание полные критерии инвалидности, 61% детей не были признаны инвалидами (не считая некоторых офтальмологических, слуховых и неврологических нарушений), 19% имели умеренную инвалидность, 20% — тяжёлую¹.

А что же у нас? В России ежегодно рождаются более 3000 детей массой тела менее 1000 г. Они всегда появляются на свет в очень тяжёлом состоянии, максимально подвержены осложнениям, связанным с недоношенностью. Выхаживание этих детей требует высочайшей квалификации врачебного и сестринского персонала, огромных материально-технических затрат, поскольку им необходима поддержка всех жизненно важных функций организма. По расчётам в НЦАГиП им. В.И. Кулакова 2006 года, выхаживание ребёнка весом менее 1000 г до его выписки домой стоит от 500 тыс. руб. Сегодня лишь однократное введение сурфактанта недоношенному обходится в сумму от 22 тыс. руб.

Более всего готова к этому неонатология. Её успехи в нашей специальности действительно поражают. Удивительно, как ещё вчера жизнь этого ребёнка, умищающегося на ладони, по всем параметрам поддерживалась искусственно, а сегодня он с огромным усилием, но всё же пытается самостоятельно приподнять веко, чтобы «принять участие в беседе».

Однако одних успехов неонатологии недостаточно. Без правильных организационных усилий решить проблему не получится. Такая помощь может быть оказана в родовспомогательных учреждениях высокого уровня — по типу перинатальных федеральных центров. В России же до сих пор большая часть женщин преждевременно рожает в обычных родильных домах: городских и районных — I, максимум II уровня.

Но даже не это главное. Готова ли страна в целом и российские семьи вкладывать огромные средства в последующую полноценную реабилитацию и обеспечение достойного качества жизни

этих детей? Вызывает большое сомнение, что государство пойдёт на такие расходы, а среднестатистическая семья в России просто не имеет нужного уровня дохода. Нерешённые проблемы реабилитации будут лишь увеличивать число детей-инвалидов. А их уже сегодня более полумиллиона (2008 год — 506 636 детей).

На мой взгляд, ещё до принятия приказа следовало бы решить ряд очень серьёзных организационных, научных, практических, морально-этических, юридических проблем.



В заключение я хотела бы остановиться на, может быть, самом главном аспекте этой проблемы. По моему мнению, в наше время произошли глобальные изменения сексуального поведения, репродуктивных установок населения, во всяком случае российского. Раннее начало половой жизни, преимущественно вне брака, множество половых партнёров, эпидемия ИППП, нежеланные беременности и прерывание их медицинскими и криминальными абортами, поздний возраст первых родов (свыше 26 лет!), потеря нормальной детородной функции — всё это создаёт предпосылки для более широкого распространения ВРТ. Однако природу, которая миллионы лет трудилась над самой главной проблемой человека — воспроизвести здоровое потомство, — заменить и обмануть трудно. За всё нужно платить! Но расплачиваться за это, к сожалению, приходится ни в чём не повинному человеку, явившемуся в этот мир намного раньше срока, — своим здоровьем, качеством своей жизни, наконец, судьбой.

Правда, в нашей стране «виновный», как всегда, найдётся. Скорее всего, это будет врач — женской консультации, родильного дома, детской поликлиники. Отношение к нему иногда настолько предвзято, что возникают сомнения в том, что оценка врачебных действий находится в общей для всей страны системе морально-этических и юридических координат, что может стать темой следующего разговора. **SP**

Библиографию см. на с. 94—95.



фармбизнес и общество: выгодный обмен

Инновационные разработки исследовательской лаборатории PregLem

Одна из знаковых новостей мирового фармбизнеса — слияние компании Gedeon Richter и швейцарской инновационной лаборатории PregLem. Это произошло в октябре 2014 года, и недавно новые лекарственные средства стали поступать на европейский рынок. Исследовательская деятельность столь крупного и значимого фармацевтического концерна, как Gedeon Richter, всегда сулит пациентам новые горизонты клинической эффективности. Когда же инновационные продукты совместной разработки PregLem и Gedeon Richter будут доступны в России? В чём будут заключаться новизна и практическая польза?

Но сначала, согласно тематике текущего номера журнала, о контраверсии.

Взаимоотношения общества и бизнеса никогда не бывают простыми, и фармацевтический бизнес — не исключение. Более того, именно фармбизнес за последние годы всё чаще становится предметом обвинений в «нечестной игре» с целью извлечения максимальной прибыли. Достаточно вспомнить, например, текущий мировой скандал вокруг компании Pfizer, которая в порядке досудебного урегулирования, как сообщается в пресс-релизе компании от 7 августа 2012 года¹, вынуждена по всему миру, в том числе и в России, выплачивать штрафные санкции в общем размере \$60 млн. В рамках того же

процесса в России с 2011 года в соответствии с федеральным законом №323-ФЗ существенно ограничены контакты врачей и фармпредставителей. Раздаются реплики о тендерных закупках препаратов не по торговым названиям, а по МНН... Все эти факты — свидетельства лишь одного: общество не доверяет фармбизнесу и стремится минимизировать его влияние.

А между тем роль фармацевтических компаний для общества заслуживает гораздо более взвешенной и позитивной оценки. Хотя бы потому, что практически все научные открытия в сфере фармакологии, вакцинологии (и биопрепара-

[Развитие цивилизации в целом во многом связано с фармбизнесом, стремящимся удовлетворить один из базовых спросов социума — спрос на здоровье.]

тов в целом) совершены именно в лабораториях крупных фармакологических концернов. На деньги, которые фармбизнес готов вкладывать в разработку и испытание новых молекул и биологических субстанций.

Представьте мир без антибиотиков, без противовоспалительных средств, без противоопухолевых препаратов!.. Мир без контрацептивных средств, лекарств для лечения привычного невынашивания, мир без анестетиков!.. Каждый, кто задумается об этом, очень быстро придёт к единственно верному выводу: развитие цивилизации в целом во многом связано именно с деятельностью фармбизнеса, стремящегося по законам рынка удовлетворить один из базовых спросов человеческого социума — **спрос на здоровье**.

Пожалуй, именно здесь кроется важнейший парадокс (контраверсия в чистом виде): сегодня общество с воодушевлением критикует производителей и дистрибьюторов лекарственных средств, совершенно не учитывая те достижения, которые уже позволили человеческой цивилизации рассчитывать на среднюю продолжительность жизни около 80 лет. Почему мы так легко забываем об этом?

Угол зрения

Действительно, можно по-разному смотреть на работу фармацевтических гигантов. Смотреть под разным углом. Можно говорить о стремлении к сверхприбыли, а можно видеть в этом процесс донесения современных научных достижений до рядового человека. Например, именно благодаря деятельности компании Gedeon Richter, которая начала свою работу в Советском Союзе с конца 1950-х годов, российские женщины получили доступ к гормональной контрацепции. Первый комбинированный контрацептив «Инфекундин» поступил в советскую аптеку уже в 1967 году, спустя всего лишь 7 лет после того, как в США был зарегистрирован первый контрацептив «Эновид». Проводником через «железный занавес» для гормональной контрацепции послужила компания Gedeon Richter.

Стремясь ограничить влияние фармкомпаний на мнение врачей, можно запрещать фармпредставителям приходить в ЛПУ, однако рано или поздно неминуемо придётся вспомнить и о другой стороне проблемы. Г-н Геден Рихтер, основатель и единоличный владелец одноимённой компании до 1944 года (вплоть до его трагической гибели под Будапештом от рук фашистских оккупантов), в своё время выдвинул гениальную идею, которая вызвала очень положительные отклики со стороны врачебного сообщества. Он предложил предоставлять врачам современную информацию «без отрыва от производства», на рабочем месте. В 30-е годы XX века именно представители Gedeon Richter на пяти континентах рассказывали врачам о научных новинках лаборатории. В условиях

глобального дефицита времени такие встречи позволяли врачам быть в курсе всех новейших достижений. Намного ли сократилась занятость врача в наши дни?

Обзор будущих инноваций

Совместная деятельность компании Gedeon Richter и инновационной лаборатории PregLem — отличный пример перспективной и полезной работы, ещё раз доказывающей: фармбизнес и социум выступают партнёрами, каждый из которых преследует и получает свою выгоду. Главной выгодой для общества становится лучшее качество жизни во всех смыслах и большая её длительность.

Лаборатория PregLem примечательна именно тем, что её основной клинический интерес лежит в сфере репродуктивного здоровья. Главные исследования лаборатория ведёт сейчас в четырёх направлениях: миома матки, эндометриоз, бесплодный брак и профилактика спайкообразования после хирургических вмешательств на органах малого таза.

Первая субстанция, которая уже доступна на европейском рынке, — это **антигестаген II поколения улипристала ацетат**. Теперь, помимо мифепристона (который уже можно смело называть антигестагеном I поколения), мировая фармакология располагает новым средством, блокирующим действие прогестерона на уровне его взаимодействия с рецепторами.

В противоположность мифепристону, применяемому в России сразу в трёх ипостасях (экстренная контрацепция, медикаментозный аборт и лечение миомы матки), улипристала ацетат «начал» как раз с миомы матки — с февраля 2012 года именно с такими показаниями в Евросоюзе зарегистрировано лекарственное средство *Esmya*. Сегодня его рекомендуют в качестве первого этапа терапии, предшествующего хирургическому лечению.

В процессе регистрации в Европе находится и второй препарат на основе улипристала ацетата, имеющий другую область клинического применения — экстренную контрацепцию. Огромным достижением следует считать срок с момента незащищённого полового контакта, в течение которого аварийная



© Yuri Arcus / Legion Media / Фотобанк Лори



[До аптеки и реальных продаж доходит лишь одна из 10–15 молекул, разрабатываемых в лабораториях.]

контрацепция будет эффективной. Впервые в истории это 120 ч. Пять суток (!).

С целью расширения спектра фармакологических агентов для лечения **эндометриоза** в PregLem сейчас проводят доклинические испытания двух субстанций — ингибитора стероидной сульфатазы (молекула с кодом PGL2001) и ингибитора с-Jun-N-концевой киназы (молекула PGL5001). Сложность названий с лихвой перекрывается вероятными клиническими перспективами.

Поскольку выяснена роль стероидной сульфатазы в патогенезе эндометриоза^{2,3}, идея заблокировать этот фермент оказалась действительно продуктивной — в июне 2011 года группа американских исследователей⁴ сообщила об эффективном подавлении пролиферации эктопированной эндометриальной ткани *in vivo* на мышах. Противоопухолевый потенциал ингибиторов стероидной сульфатазы в случае эстрогенчувствительных опухолей был суммирован ещё в середине 2000-х годов⁵, а пик исследований при раке молочной железы пришёлся на 1980-е годы^{6–8}.

Ингибитор с-Jun-N-концевой киназы для перорального приёма, также имеющий чуть менее мудрёное название — бентапамимод, в PregLem изучают сразу по двум направлениям: за счёт неплохих антипролиферативных свойств и модификации синтеза цитокинов эта молекула имеет перспективы в лечении уже

упомянутого эндометриоза^{9,10}, а также с целью профилактики **пайкообразования** — как на фоне эндометриоза, так и после любых хирургических вмешательств в гинекологии в целом.

Ещё одна перспективная молекула, над которой работает PregLem, — антагонист соматостатина (вещество с кодом PGL1001). Средства этой группы способны повышать чувствительность фолликулов к стимуляции гонадотропными гормонами. В настоящее время, когда женщины массово откладывают деторождение на поздний репродуктивный возраст и всё чаще вынуждены прибегать к ВРТ, это особенно актуально. Также важны такие средства для пациенток с преждевременным истощением яичников и женщин с возрастными изменениями фолликулярного аппарата¹¹.

Анализ PubMed по поводу всех перечисленных классов веществ удивляет, во-первых, датами научных публикаций (это 2010–2012 годы), а во-вторых, малочисленностью сообщений об исследованиях, которые проходят лишь доклиническую фазу. Означать это может только одно — сегодня мы наблюдаем очень напряжённую исследовательскую работу, мы видим верхушку огромного пласта научных исследований, всегда предшествующих полномасштабным испытаниям на здоровых добровольцах, а затем и на пациентах с конкретным клиническим диагнозом.

Большая лотерея

Самое захватывающее во всём этом — то, что вероятность вывода конкретного, действительно эффективного препарата на рынок не может быть 100-процентной. В среднем, по статистике, до аптечной сети и реальных продаж доходит лишь одна из 10–15 молекул, разрабатываемых в лабораториях. Причины самые разные — от неожиданных побочных эффектов, возникающих у людей, но не развивающихся у лабораторных животных, до полной клинической непригодности ввиду непредсказуемых различий в ферментном обеспечении метаболизма у человека и, например, мышей, на которых проводили доклинические испытания.

Таким образом, у любой разработки шансы принести компании прибыль в будущем не так уж и велики. А расходы на испытания необходимы уже сейчас. Компании вынуждены закрывать и закрывают проекты, в которые уже были вложены огромные средства.

Чем не лотерея?



Одна из глобальных проблем современной России — отток научных кадров за рубеж. Высокий интеллект и творческие способности действительно нуждаются в просторе для деятельности, однако не последним аргументом всегда был и будет финансовый фактор. Именно эти соображения побудили государство инвестировать миллиарды рублей в проекты научных разработок на территории подмосковного Сколково. Развитие науки без соответствующего финансирования невозможно.

Тем отраднее, что крупнейшие фармацевтические концерны мира, к которым относится и компания Gedeon Richter, вкладывают огромное количество сил и средств для того, чтобы сделать очередной шаг на пути улучшения качества и продолжительности человеческой жизни. Ведь получаем мы в конечном итоге именно это.

Сегодня журнал SP предлагает взглянуть на деятельность фармкомпаний именно с таких позиций. **SP**

Библиографию см. на с. 94–95.

Время перемен: чего ожидать?

Отдавая должное важности описанных научных разработок, мы решили обратиться в российское представительство Gedeon Richter, чтобы выяснить, долго ли ждать инновационных разработок в России. На вопросы SP любезно согласилась ответить руководитель гинекологического подразделения компании Елена Пархонина.

SP Елена, доброго дня! Напряжённость исследовательской работы лаборатории PregLem действительно впечатляет. Что принесло слияние с PregLem вашей компании, традиционно-му лидеру российского рынка препаратов для женщин?

Е.П.: Взаимовыгодное партнёрство и **вдохновение!** Сейчас PregLem SA — дочернее предприятие Gedeon Richter. Это специализированная биофармацевтическая швейцарская компания, расположенная в Женеве, которая занимается разработкой и запуском производства нового класса препаратов, предназначенных для коррекции нарушений репродуктивного здоровья.

Продукты, которые были разработаны командой этих специалистов, настолько интересны и инновационны, что наполняют нашу деятельность новым смыслом. Это именно то, что меняет течение событий, открывает новые горизонты.

SP Как мы знаем, в 2013 году Gedeon Richter готовит для российского рынка несколько сюрпризов и новинок. Каковы главные из них? Будут ли среди них препараты PregLem?

Е.П.: Нашей целью в 2012 году стало пополнение продуктового портфеля новыми КОК — их три. Это «Димиа» (20 мкг этинилэстрадиола + 3 мг дроспиренона, 24+4), «Силует» (30 мкг этинилэстрадиола + 2 мг диеногеста, 21/7) и «Белара» (30 мкг этинилэстрадиола + 2 хлормадинона ацетата, 21/7). Кроме того, мы представим российским гинекологам внутриматочный контрацептив с золотом — «Голдлили». Эти средства хорошо зарекомендовали себя и заслуживают того, чтобы быть доступными для длительного применения широкому кругу российских потребителей.

Тем не менее будущее компании Gedeon Richter мы связываем с оригинальными препаратами. В частности, скоро мы представим новую субстанцию от PregLem — улипристала ацетат, — с которой европейские страны сегодня только знакомятся.

SP Каковы его сильные стороны?

Е.П.: Улипристала ацетат — селективный модулятор рецепторов к прогестерону II поколения. Различные дозировки улипристала ацетата позволяют решить ряд серьёзных гинекологических проблем. В 2013 году мы надеемся зарегистрировать препарат для лечения миомы матки на основе улипристала ацетата, который откроет новую эру возможностей. Мы уверены, что эта новинка окажет заметное влияние на рынок. Ещё одна возможность применения улипристала ацетата — экстренная контрацепция. Улипристала ацетат позволит женщине взять более длительный тайм-аут

для принятия решения — до 120 ч после незащищённого полового акта.

SP Какова доказательная база улипристала ацетата, какие проведены исследования в Европе?

Е.П.: Пока препарат не зарегистрирован в России, я не буду делиться деталями, тем более что даже в Европе он пока разрешён только для лечения миомы матки. Могу сказать одно — доказательная база улипристала отвечает самым высоким требованиям evidence based medicine.

SP Пользуясь редкой возможностью личной беседы, журнал SP хотел бы поинтересоваться несколькими вопросами, выходящими за рамки слияния с PregLem. За последний год развернулось много дискуссий по поводу того, какие препараты лучше — оригинальные или генерические. Какова ваша точка зрения на эту проблему?

Е.П.: Инициатором этих дискуссий выступают, конечно, производители оригинальных препаратов. Я уверена, что врачу «с передовой» подобные диспуты не очень интересны. Собственный опыт, сформированный за годы клинической практики, и есть самая «доказательная» медицина. Врач, принимающий в день 15–20 пациенток, не мыслит категориями «оригинальный» или «неоригинальный». Ему ближе понятия «помогает» или «не помогает», доступен для семейного бюджета или не очень. Также важна страна производства: Европа или Индия, отечественный или зарубежный.

Если вы пользуетесь телефоном фирмы не Motorola, а ваш автомобиль — не Mercedes, то, значит, у вас «воспроизведённые» и телефон, и машина. Вас это сильно задевает? Вряд ли...



Руководитель гинекологического подразделения компании Gedeon Richter
Елена Пархонина.



ГЕДЕОН РИХТЕР

SP Огромное вам спасибо — за откровенные ответы и отличные новости! Всегда приятно, когда в России становятся доступны научные новинки. Надеемся, что скоро инновационные лекарственные препараты прочно войдут в российскую клиническую практику.



сложный фарватер

Медицинское образование в России. Взгляд со стороны



Авторы: Александр М. Фукс, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии Школы Mount Sinai, директор Госпитального центра Квинса (Нью-Йорк); Михаил А. Фукс, докт. мед. наук, проф. Нью-Йоркского медицинского колледжа; Фаина А. Сmekуна, врач Ветеранского медицинского центра (Нью-Йорк)

Копирайтинг: Ольга Катаева

7 июля 2012 года в эфире радио «Эхо Москвы» министр здравоохранения России Вероника Скворцова высказала свою точку зрения на современное состояние подготовки медицинских кадров в нашей стране. Уровень этот был назван «...бесстыдно низким». Были озвучены и причины, которые, по мнению министра, привели к такой ситуации, а также возможные пути решения.

Это выступление не могло не вызвать реакции со стороны врачебного сообщества. И сегодня StatusPraesens публикует мнение наших коллег из США — семьи Михаила А. Фукса, профессора, в прошлом сотрудника кафедры акушерства и гинекологии Московского медицинского стоматологического института, в 1992 году переехавшей в США и добившейся там больших успехов. Например, сын, Александр М. Фукс, в настоящее время заведует кафедрой акушерства и гинекологии одной из самых известных медицинских школ Нью-Йорка. Начиная свое медицинское образование в Москве, а закончил — в США. Есть с чем сравнить. Есть что сказать.

В своём выступлении Вероника Скворцова подняла одну из важнейших проблем отрасли. В качестве причин министр назвала общее старение преподавательского состава и отсутствие современных учебных пла-

нов подготовки студентов-медиков: «Во-первых, состарились те преподаватели, которые в начале 1980-х годов были яркими, молодыми, перспективными. Никто не следит значимо за их статусом, повышением уровня их подготовки, поэ-

тому часто они остались на том же уровне. А новые преподаватели, молодые, не пришли в отрасль...»

Напрашивается очевидный вывод, что для решения проблемы необходима полная переквалификация преподавательского состава (или даже его замена), а также изменение учебных планов. Хорошо зная систему российского медицинского образования, а также имея возможность сравнить её с американской, хотелось бы предостеречь от чрезмерно резких реформаторских инициатив.

История России и её предшественника СССР имеет много примеров, когда подобного рода кавалерийские подходы в различных областях науки, техники, промышленности приводили к нулевому или отрицательному результату. Чтобы достичь высокого уровня развития, медицина в таких странах, как США, Англия, Германия, и многих других прошла долгий путь (десятки лет) постоянного совершенствования подготовки молодых и **зрелых** врачей, а также массивного инвестирования государственного и частного капитала в материально-техническую базу.

Теоретическая подготовка

Поднимая вопрос о качестве подготовки будущих врачей в России, хочется отметить, что теоретическая подготовка студентов в течение первых 3 лет учёбы

[Теоретическая подготовка студентов в течение первых 3 лет учёбы достаточна, а по некоторым дисциплинам даже выше необходимого уровня. Однако система контроля оставляет желать лучшего.]

абсолютно достаточна, а по некоторым фундаментальным дисциплинам даже превосходит необходимый уровень. Однако это оставляет желать лучшего — так это система контроля. Подтверждением тому может служить информация со студенческих интернет-сайтов медицинских вузов, которые пестрят комментариями студентов и «прейскурантами» экзаменов и зачётов у каждого преподавателя пофамильно.

Для исправления этой плачевной ситуации в первую очередь было бы верно ввести такую систему контроля знаний, при которой промежуточные, еженедельные, курсовые зачёты и экзамены были бы компьютеризированы, а фамилии студентов закодированы. При подобной абсолютно анонимной системе исчезнут пресловутые проблемы с взятками, звонками «сверху» и, что самое главное, произойдёт естественный **отсев тех студентов, которым не место в медицине**. Причём изобретать эту систему не нужно. Например, она уже существует в США в виде USMLE (United States Medical Licensing Examination) и экзаменов системы NBME (National Board of Medical Examiners)*. Эти экзамены проводят

независимые частные компании; контроль знаний унифицирован для всех медицинских вузов США.

Последипломное обучение

Практическая клиническая подготовка студентов, которая в России включена в программу III–VI курсов медицинских вузов, как ни странно, тоже не выглядит катастрофически. Более того, она могла бы быть сокращена до 2 лет, например за счёт исключения из обязательной программы узкоспециализированных предметов и курсов, в которых невозможно досконально разобраться за 1–2 нед учёбы, а для расширения общего кругозора будущего врача достаточно нескольких хороших лекций с информативным видеорядом. Обязательными должны оставаться такие дисциплины, как терапия, хирургия, акушерство и гинекология, педиатрия, психиатрия, неотложная медицина, семейная медицина.

Оценка подготовки студента во время и по итогам обучения по клиническим дисциплинам также должна быть абсолютно анонимна и компьютеризирована (примеры — NBME и USMLE).

Послевузовское обучение

Получение диплома врача после 5–6 лет обучения в вузе — условие, необходимое для успешного и безопасного врачевания (*Primum non nocere!* — Не навреди!). К сожалению, наличие диплома — не гарантия врачебного про-

* Подробно с этим можно ознакомиться в написанной нами главе «Организация медицинской помощи в США» (Американская семейная медицинская энциклопедия. Нью-Йорк: Либерти, 2000. С. 17–31).





[Имеет смысл создать одну-две показательные резидентуры по основным медицинским специальностям, включая акушерство и гинекологию, в передовых центрах на базе головных медицинских вузов страны.]

фессионализма. Вот почему в высокоразвитых в медицинском отношении странах для получения разрешения/лицензии на независимую медицинскую практику необходимо обязательное 3–5-летнее обучение в резидентуре (residency — специально подготовленная клиническая программа) по основным направлениям медицины (терапия, хирургия, педиатрия, акушерство и гинекология, психиатрия и др.), а для узких специалистов — дополнительное обучение ещё в течение 2–4 лет (fellowship — специально подготовленная клиническая/исследовательская программа). Именно так, например, происходит в акушерстве и гинекологии.

Применительно к медицине обучение в резидентуре подразумевает, что резидент выполняет все функции врача, но под тщательным наблюдением опытного специалиста (и вот здесь может многому научить именно врач с многолетним стажем). С каждым годом прохождения резидентуры возрастают объём деятель-

ности и степень ответственности молодого специалиста.

Чтобы приобрести статус врача высшей квалификации, нужно не только успешно окончить резидентуру (выполнить многочисленные требования, завершить научную работу и доложить о её результатах и т.д.), но и сдать, опять же анонимно, экзамен на статус специалиста в выбранной области. В последующем функционирует система ежегодного совершенствования врачебных знаний, без выполнения требований которой врача не допускают к переекспертации каждые 5–7 лет (экзамен, естественно, анонимный).

Подобная система образования и контроля имеет много плюсов. Хотелось бы назвать два из них. Во-первых, практически исключено появление в медицине «случайных людей». Во-вторых, для населения тех стран, где действует такая система, очевидно, что врач — незаурядный человек, достигший своего положения самоотверженным трудом,

с огромными затратами духовных и физических сил, преодолевая колоссальные препятствия. Вполне естественно, что это отражается и на доходах врача, и на его социальном статусе в обществе.

А что же происходит в России? *Circulus vitiosus**! С одной стороны, недостаточная материально-техническая база больниц, центров, институтов не даёт возможности подготовить грамотного профессионала-врача, с другой — больницы с первоклассным современным оборудованием (по данным российской прессы) не функционируют на должном уровне из-за отсутствия подготовленных врачей и технического персонала. Положение усугубляется низкой заработной платой, необходимостью подрабатывать и, как следствие, отсутствием мотивации к совершенствованию профессионального мастерства.

Пути выхода

Положительный опыт зарубежной медицины и системы медицинского образования позволяет сделать выводы, что в России в радикальной перестройке нуждается именно последиplomное обучение (хотя и ранее отмеченные предложения по коррекции системы образования в медицинских вузах довольно перспективны).

В России уже накоплен определённый опыт последиplomного обучения и совершенствования квалификации врачей, но он не соответствует мировым стандартам. Наличие субординатуры (шестой год обучения в медицинском вузе), интернатуры (фактически — седьмой год обучения) и/или двухгодичной ординатуры с точки зрения зарубежного опыта вряд ли можно считать эффективным методом подготовки врача. Осуществляется эта подготовка бессистемно, при фактическом отсутствии стандартов для координации работы различных учебных центров. Отсутствует преемственность подготовки, критерии качества либо не определены, либо игнорируются.

Существенным фактором в улучшении качества подготовки врачей может стать система обязательной резидентуры для всех врачей, окончивших меди-

* *Circulus vitiosus* — порочный круг (лат.).

динский вуз (за счёт объединения/трансформации субординатуры, интернатуры и ординатуры). И эту систему имеет смысл создать. Такая мера, безусловно, потребует перераспределения уже имеющегося финансирования или даже некоторого его увеличения. Если говорить об этапности внедрения, то сначала резидентуры можно было бы создать на основе хорошо оснащённых медицинских центров и больниц — клинических баз местных медицинских вузов. Количество резидентов каждого года должно быть адекватным объёму клинической работы, чтобы подготовка была персонализированной. В условиях, когда, как отметила министр здравоохранения в своём выступлении, «...число выпускников медвузов превышает потребности страны во врачах», такая персональная подготовка будет оптимальна и реально осуществима. (Кстати, чтобы врач занимался строго медицинской деятельностью, а не выполнял неврачебные функции, должна быть изменена и система подготовки среднего медицинского звена, но эта тема для отдельного обсуждения.)

Опыт различных государств, и России в том числе, показывает, что невозможно изменить что-либо сразу и в масштабах всей страны одновременно. Имеет смысл создать одну-две показательные резидентуры по основным медицинским специальностям в передовых центрах на базе головных медицинских вузов страны. Эффективным руководителем резидентуры может стать врач, имеющий личный опыт резидентуры за рубежом (иностраный или российский специалист). Привлечение иностранного опыта на начальных этапах модернизации, например в спорте, финансовых институтах, вполне оправдывает себя, и примеры тому есть как в России, так и за рубежом. Кстати, в резидентурах США обучается много врачей из таких стран, как Китай, Индия, Пакистан, Саудовская Аравия. Их учёба оплачивается правительством этих стран, а вернувшись на родину, специалисты становятся движущим фактором прогресса систем здравоохранения своих государств. В случае, если после окончания резидентуры

врач не возвращается в свою страну, он должен возместить стоимость обучения — \$0,5–1 млн.

Показательные резидентуры как модель для всего здравоохранения способствовали бы разработке единой методической программы, системы контроля знаний и практических навыков, критериев квалификации врача, его аттестации и перееаттестации. Одновременно необходимо установить минимальные, но обязательные требования к материально-технической оснащённости больницы (центра), чтобы она соответствовала критериям клинической базы резидентуры.



Естественно, непреходящий атрибут высокого качества, в том числе и образования, — высокая стоимость, однако разве есть что-либо дороже здоровья человека? Расходы на подготовку молодого специалиста в резидентуре, например, указаны отдельной статьёй бюджета США и составляют весьма значительную сумму. Российский врач-резидент должен быть мотивирован тем, что его квалификация будет в будущем финансово оценена обществом, а его социальный статус будет достойным, отражая высокий престиж профессии. Так было в царской России. Так есть сейчас за рубежом. Очень хотелось бы, чтобы так стало и в России сегодняшней.

Безусловно, Министерство здравоохранения хорошо осведомлено о современном состоянии дел в системе медицинского образования, о чём свидетельствует процитированное в начале статьи интервью министра проф. В.И. Скворцовой. Основная задача теперь состоит только в том, чтобы правильно выбрать курс, осторожно пройти фарватер, дабы не ликвидировать уже накопленный опыт. И на его основе добиться наилучших результатов. **SP**

Комментарий главного редактора



«Семейный портрет» авторов статьи представлен двумя поколениями бывших советских, а ныне американских акушеров-гинекологов. Все они — отец, один из первых ультразвуковистов Советского Союза, докт. мед. наук, проф. стоматологического института, и его жена, докт. мед. наук, старший научный сотрудник Московского областного НИИ акушерства и гинекологии, а также сын — хорошо знают систему здравоохранения, в частности родовспоможения, в нашей стране, а главное — действующие и в наши дни формы и методы последилового образования. Их сын, ныне заведующий кафедрой акушерства и гинекологии (уникальный пример русскоговорящего зав. кафедрой американского вуза), директор клиники в одном из крупнейших госпиталей Нью-Йорка, учился на первых курсах Московского государственного медицинского стоматологического университета, а завершил образование в Нью-Йорке. В настоящее время это ведущий специалист, хорошо знающий систему вузовского и последилового образования в США.

Уникальность этой акушерской семьи заключается в том, что все они прошли 4-летнюю резидентуру по акушерству и гинекологии в США и стали полноценными американскими врачами. Их мысли, навеянные опубликованным интервью министра здравоохранения РФ проф. В.И. Скворцовой, представляют чрезвычайный интерес для назревших преобразований системы подготовки врачей, в частности акушеров-гинекологов, в Российской Федерации.

StatusPraesens



Contraversion

Для библиографических ссылок

• Унанян А.Л., Сигорова И.С., Коссович Ю.М. и др. Роль сочетания ВПЧ-инфекции и хронического эндометрита в патогенезе злокачественных опухолей эндометрия // StatusPraesens. М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2012. — №3 [9]. — С. 23–26. • Линёва О.И. Акушерская агрессия: авторитетный комментарий // StatusPraesens. М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2012. — №3 [9]. — С. 28–31. • Беттихер О.А., Катаева О.А. Краснотурьинская вспышка: нельзя забывать // StatusPraesens. М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2012. — №3 [9]. — С. 32–33. • Зароченцева Н.В., Джигжихия Л.К. Коррекция вазомоторных пароксизмов у женщин в климактерический период // StatusPraesens. М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2012. — №3 [9]. — С. 34–39.

хронический эндометрит и ВПЧ: тревожные новости

Роль сочетания ВПЧ-инфекции и хронического эндометрита
в патогенезе злокачественных опухолей эндометрия



Авторы: Ара Леонидович Унанян, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; Ираида Степановна Сигорова, засл. деятель науки РФ, член-корр. РАМН, проф. кафедры акушерства и гинекологии №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; Юлия Михайловна Коссович, аспирант той же кафедры; Евгения Алтаровна Коган, докт. мед. наук, проф., руководитель I патологоанатомического отделения НЦАГиП им. В.И. Кулакова; Татьяна Александровна Демурa, канд. мед. наук, ст. научный сотрудник I патологоанатомического отделения НЦАГиП им. В.И. Кулакова

Копирайтинг: Хильда Симоновская

Все явления окружающего мира тесно и сложно взаимосвязаны друг с другом, и отследить, а уж тем более спрогнозировать эти разнообразные влияния, даже разложив наблюдаемое на составные элементы, подчас невозможно. Вот почему упрощённые наблюдения и опыты, проводимые учёными *in vitro*, могут кардинально отличаться от происходящего в живой природе, в том числе в человеческом организме.

Применительно к патогенезу опухолевых заболеваний это особенно верно — сумма известных предрасполагающих факторов в жизни действует значительно агрессивнее, чем каждое из слагаемых по отдельности. И вот уже не приходится удивляться, что новейшие научные данные вынуждают нас по-новому взглянуть на патологические состояния, казавшиеся хорошо изученными, — хронический эндометрит и папилломавирусную инфекцию — как на опасно потенцирующие друг друга предикторы раковых заболеваний. Обзор зарубежных публикаций и исследовательский опыт авторов демонстрируют, что под угрозой дисплазии оказывается не только шейка матки, но и практически любой орган.

Вирус папилломы человека (ВПЧ), вернее, симптомы папилломавирусной инфекции известны человечеству очень давно: первые упоминания о «фигах» — патологических разрастаниях в области половых органов — встречаются в древнегреческих документах I века до н.э. Инфекционное происхождение

и половой путь заражения при раке шейки матки установил итальянский терапевт Доминико Антонио Ригони-Стерн, анализировавший регистр смертей в итальянской Вероне с 1760 по 1830 год. Он обратил внимание на то, что рак шейки матки чаще оказывался причиной смерти замужних женщин и вдов и вообще не

[Вирус папилломы человека был выделен из эпителия при злокачественных опухолях практически всех органов, за исключением сердца и почек.]

встречался у девственниц и монахинь. Первые попытки изучения папилломавирусной инфекции в контексте патогенеза злокачественных заболеваний отечественные специалисты предприняли в последние годы Второй мировой войны, а в 1946 году советский исследователь Лев Зильбер первым в мире сформулировал вирусную концепцию происхождения злокачественных опухолей.

В 70-е годы XX века немецкий вирусолог Гарольд цур Хаузен (zur Hausen H.) в результате 34-летней работы с участием 10 000 пациенток доказал своё предположение об ассоциации ВПЧ и рака шейки матки, за что и удостоился Нобелевской премии в области медицины и физиологии в 2008 году.

Таким образом, изучение ВПЧ уже давно идёт параллельно с исследованиями природы **злокачественных опухолей**. Множественное число здесь совсем не случайно.

ключением сердца и почек! Именно папилломавирус часто обнаруживают в тканях разнообразных карцином как аногенитальной области и органов репродуктивной системы (рак вульвы, влагалища, карцинома полового члена или рак предстательной железы^{1,2}), так и других систем (рак нёбных миндалин, ротовой полости, гортани, пищевода, желудка, толстой кишки, печени, молочной железы, лёгких, кожи и мочевого пузыря). Чрезвычайно важен тот факт, что ВПЧ способен поражать практически любой эпителий, как многослойный, так и однослойный.

Вероятнее всего, что, как и в случае шейки матки, ВПЧ напрямую вмешивается в пролиферацию клеток — он способен запускать самые разнообразные клеточные трансформации: предраковые и раковые, а также доброкачественные. И если, говоря о коже, среди доброкачественных изменений мы в первую

например, 42,5% женщин 14–59 лет инфицированы ВПЧ⁴, эти данные вызывают значительную обеспокоенность мирового медицинского сообщества. В целом папилломавирусной инфекции принадлежит внушительное второе место среди наиболее опасных и дорогостоящих в лечении ИППП после ВИЧ-инфекции.

Именно поэтому число научных работ, посвящённых ВПЧ и его влиянию на клеточную пролиферацию, множится за последние годы в геометрической прогрессии. И одна из самых горячих и активно изучаемых тем — влияние ВПЧ на эндометрий.

Защитная реакция с перебором

Общность влияния ВПЧ на любой эпителий следует рассматривать в первую очередь через призму **плоскоклеточной метаплазии**, так хорошо знакомой нам по давно изученной проблеме предраковых и раковых состояний шейки матки.

Явление плоскоклеточной метаплазии выражается в том, что на месте нормального однослойного или многослойного эпителия появляется многослойный плоскоклеточный. Этот феномен был описан в первую очередь для слизистой оболочки бронхов и желудочно-кишечного тракта, однако в практике гинеколога наиболее обычна плоскоклеточная метаплазия цервикального эпителия.

С патогенетической точки зрения метаплазия представляет собой ответную реакцию ткани **на хроническое раздражение**. По сути, это процесс замещения одного вида зрелых, заточенных под строго определённые функции (т.е. высокодифференцированных) клеток другим типом, менее зрелым. Эти незрелые (низкодифференцированные) клетки имеют больше возможностей к приспособлению, поскольку могут трансформироваться в любой из клеточных типов, более устойчивых к повреждающим факторам³. Например, при язвенной болезни желудка возникающая плоскоклеточная метаплазия желудочного эпителия призвана ослабить повреждающее влияние избытка кислоты и ферментов. При устранении раздражающего фактора

Прямое попадание с дальней дистанции

Насколько прямолинейно действие онкогенных штаммов ВПЧ? Это в 2003 году решила выяснить группа исследователей во главе с Т. Кинджо³. ДНК ВПЧ 16-го типа была перенесена в клетки кожи спины иммунодефицитных мышей. Итог не заставил себя долго ждать: после трансфекции эпителиотропному вирусу, не сдерживаемому иммунными реакциями, понадобилось всего 3–4 нед для формирования злокачественных опухолей «на удалении» — лёгких и толстой кишки размером около 1 см³. Морфологическая структура новообразований соответствовала умеренно дифференцированной плоскоклеточной карциноме — во всех без исключения клетках, инфицированных ВПЧ, были выявлены признаки типичной для этой ситуации **плоскоклеточной метаплазии**.

Вездесущий ВПЧ

Итогом многочисленных исследований, проведённых вслед за работами цур Хаузена, стал чрезвычайно важный с практической точки зрения вывод — «сфера влияния» ВПЧ только раком шейки матки далеко не ограничивается.

Прискорбно, но этот вирус был выделен из злокачественных опухолей **практически всех органов**, за ис-

ключением сердца и почек! Именно папилломавирус часто обнаруживают в тканях разнообразных карцином как аногенитальной области и органов репродуктивной системы (рак вульвы, влагалища, карцинома полового члена или рак предстательной железы^{1,2}), так и других систем (рак нёбных миндалин, ротовой полости, гортани, пищевода, желудка, толстой кишки, печени, молочной железы, лёгких, кожи и мочевого пузыря). Чрезвычайно важен тот факт, что ВПЧ способен поражать практически любой эпителий, как многослойный, так и однослойный.

Вероятнее всего, что, как и в случае шейки матки, ВПЧ напрямую вмешивается в пролиферацию клеток — он способен запускать самые разнообразные клеточные трансформации: предраковые и раковые, а также доброкачественные. И если, говоря о коже, среди доброкачественных изменений мы в первую

метаплазированная ткань обычно восстанавливает своё нормальное строение.

Тем не менее как признак патологического процесса плоскоклеточная метаплазия далеко не всегда имеет ограничительные факторы — это и становится причиной «слишком глубокой метаплазии», когда незрелые (низкодифференцированные) клетки в попытке приспособиться **накапливают критическое число генных мутаций** и утрачивают способность контролировать своё деление, превращаясь в субстрат истинной раковой опухоли. Число публикаций о связи ВПЧ с плоскоклеточной метаплазией за последние годы выросло взрывообразно.

Связь ВПЧ и рака шейки матки доказано безоговорочно — у 100% с опухолью данной локализации обнаруживают папилломавирус. Однако этого оказалось мало. В 1997–1998 годах японские исследователи^{5,6} доказали, что смешанные аденосквамозные карциномы (эпителиально-железистая опухоль) лёгких и толстой кишки в плоскоклеточном компоненте этих новообразований **всегда инфицированы ВПЧ**. Подобные этим находки дают гистологам основание утверждать, что **инфицирование клеток ВПЧ играет центральную роль в запуске морфологических изменений по типу плоскоклеточной метаплазии** во всех инфицированных эпителиях, которая, в свою очередь, принимает участие в образовании смешанных карцином.

Любопытно: метаплазированные клетки при этом продолжают экспрессировать на своей поверхности молекулярные маркеры, типичные для высокодифференцированных эпителиальных клеток⁷. Создаётся впечатление, будто такую клетку «взяли в заложники»: отчасти она выполняет программу, навязанную ей ДНК вируса, но черты, присущие «респектабельной» эпителиальной клетке, в ней ещё заметны. Именно это позволяет инфицированной и уже метаплазированной клетке ускользать от зоркого взгляда противоопухолевых механизмов иммунной системы.

Как на своей территории

Если говорить об эндометрии, то плоскоклеточная метаплазия — частый признак, выявляемый при самых разнообразных морфологических типах **аденокарциномы слизистой оболочки матки**. (Кстати, наличие указанной метаплазии за счёт высокой дифференцировки ткани ассоциировано с более благоприятным прогнозом^{8,9}.)

Оказалось, что в некоторых видах аденосквамозной карциномы эндометрия¹⁰ плоскоклеточный элемент имеет все признаки инфицированности ВПЧ (койлоцитоз, папиллярные выпячивания, эозинофильные включения в ядрах), что заставляет исследователей всерьёз задуматься о роли вируса в канцерогенезе теперь уже эндометриальных поражений¹¹. По гистологической структуре характер этих изменений напоминает эпителий шейки матки, заражённый ВПЧ. Интриги добавляют результаты электронной микроскопии: в клетках всех образцов видны специфические трансформации органелл, характерные для папилломавирусной инфекции. И действительно, иммуноцитохимический анализ как эпителиального, так и железистого компонентов аденокарциномы эндометрия подтверждает наличие антигенов ВПЧ^{12,13}.

[Вирус оказывается «замешан» в 9–46% случаев хронического эндометрита и гиперплазии эндометрия и предположительно участвует в их патогенезе.]



© Lasse Kristensen / фотобанк Лори

Единственный нерешённый к настоящему моменту вопрос заключается в том, когда происходит инфицирование эндометрия — до возникновения опухоли (и здесь вторым пластом следует предполагать роль вируса в канцерогенезе) или уже после (вирус, поступивший из эндоцервикса, заражает клетки метаплазированного эпителия). Скорее всего, могут иметь значение оба механизма.

Однако термин «плоскоклеточная метаплазия» уместен по отношению не только к аденокарциноме, но и к доброкачественным изменениям, таким как **гиперплазия эндометрия и хронический эндометрит**^{14,15}. При этом в эндометрии формируются очаговые скопления плоских эпителиоцитов, так называемые морулы^{8,9,14}. Это ещё не опухолевые, а промежуточные клетки, однако встречаются они как при аденокарциноме^{6,14,16,17}, так и при доброкачественных процессах эндометрия — гиперплазии, сенильной трансформации, субмукозной миоме матки, наличии внутриматочных контрацептивов и — внимание! — хроническом эндометрите⁹.

Вот почему неудивительно, что в современной научной литературе имеются данные о взаимосвязи между образованием морул (признак плоскоклеточной дифференцировки эндометрия) и инфицированностью ткани ВПЧ. Вирус оказывается «замешан» в 9,1–46% случаев^{3,18} хронического эндометрита и гиперплазии эндометрия, что позволяет предположить участие ВПЧ в их патогенезе. Однако доброкачественными изменениями дело, как уже было сказано, не ограничивается.

От ВПЧ к хроническому эндометриту

Возвращаясь к патогенезу доброкачественных изменений эндометрия, в том числе хронического эндометрита, следует упомянуть о том, что, согласно данным собственных исследований, выполненных авторами в 2011 году¹⁹, **хронический эндометрит таит в себе потенциал гиперпластического и опухолевого роста**, поэтому должен входить в область профессионального интереса не только репродуктологов, но и онкологов.

После проникновения ВПЧ в эпителиальные клетки эндометрия вирусный геном запускает массивный синтез повреждающих агентов, блокирующих естественный клеточный цикл инфицированных эпителиоцитов⁷. Из этих веществ наибольшим неопластическим потенциалом обладает продукт вирусного гена *E6*. В результате совместного влияния продуктов вирусных генов на эпителиоциты вектор дифференциации этих клеток меняется — образуются типичные морулы с вероятностью трансформации в неоплазию. Таким образом, риск реализации опухолевого роста возрастает в соответствии с усилением патологических пролиферативных процессов в ряду: хронический эндометрит → простая гиперплазия эндометрия без атипии → комплексная гиперплазия эндометрия без атипии, полип эндометрия → комплексная гиперплазия эндометрия с атипией → рак эндометрия.

В свете всего сказанного вполне обоснован вывод о том, что ВПЧ, вызывая плоскоклеточную метаплазию, может приводить к трансформации эпителиальных клеток эндометрия в раковую опухоль через этап доброкачественных нарушений — гиперплазии или хронического эндометрита.

[Противовирусные средства способны обеспечить комплексную профилактику злокачественных новообразований.]

Борьба с вирусом как потребность

Таким образом, практически значимый центр проблемы — сочетание хронического эндометрита и инфицированности ВПЧ. Этот крайне неблагоприятный дуэт, характеризующийся повышенным риском раковой трансформации эндометрия, требует коррекции лечебных подходов в целом. Здесь необходима мощная противовирусная и иммуномодулирующая терапия становится особенно очевидной.

По всей видимости, назначение подобного средства не только повысит эффективность лечения хронического эндометрита, но и поможет предупредить опухолевые процессы данной локализации. Кроме того, своевременно назначенные противовирусные средства смогут остановить инфицирование эпителия других тканей, обеспечив комплексную профилактику злокачественных новообразований на уровне всего организма.

На сегодня максимально широкий спектр противовирусной активности установлен для препарата инозина пранобекса («Гроприносина»). Это средство из группы индукторов интерферона, основного эндогенного противовирусного вещества, вырабатываемого иммунной системой для борьбы с вирусной агрессией. Действие препарата можно упрощённо свести к трём механизмам.

Во-первых, синтезируемый под влиянием инозина пранобекса интерферон-α модулирует выработку цитокинов Т-лимфоцитами (повышает продукцию интерлейкинов-1 и -2 и снижает выработку провоспалительных цитокинов — интерлейкинов-4 и -10). Результирующим вектором становится активация фагоцитирующих и цитотоксических клеток (макрофагов и натуральных киллеров). Эти «чистильщики» иммунной системы довольно быстро ликвидируют инфицированные клетки.

Второй не менее важный компонент противовирусной защиты посредством интерферона — блокирование процессов белкового синтеза как такового. И происходит это не только в инфицированных клетках, но и в соседних. Заражённый эпителиоцит, лишившись способности производить белки — как вирусные, так и собственные, — неминуемо гибнет. А соседние клетки за счёт замедления белкового синтеза становятся к вирусу невосприимчивыми — он не может в них проникнуть. Таким образом, за счёт выработки интерферона инфицированный эпителиоцит оказывается окружённым своеобразным барьером из невосприимчивых клеток. Инозин пранобекс — один из самых мощных индукторов интерферона.

Третьим механизмом выступает прямое подавляющее воздействие на репликацию вирусных ДНК (как в случае папилломавируса) и РНК. Вероятно, именно поэтому спектр противовирусной активности «Гроприносина» также впечатляет: ВПЧ, вирус простого герпеса I–IV типов, цитомегаловирус, вирусы кори и Т-клеточной лимфомы человека III типа, полиовирус (вызывающий полиомиелит), вирусы гриппа А и В, энтероцитопатогенный вирус человека (ЕСНО), вирусы энцефаломиокардита и конского энцефалита.



Итак, способность ВПЧ инфицировать клетки эндометрия — доказанный факт. Вирусная агрессия может клинически проявляться плоскоклеточной метаплазией эндометрия, ассоциироваться с хроническим эндометритом и гиперплазией, а также через стадию этих доброкачественных изменений выступать триггером истинно злокачественных состояний. Безусловно, здесь есть огромный простор для научных исследований, однако уже сегодня практикующий врач не должен проходить мимо этого опасного сочетания: инфицированность ВПЧ и хронический эндометрит/гиперплазия эндометрия. Учитывая всевозможные риски в этих ситуациях, начинать борьбу с ВПЧ нужно быстро и так же агрессивно, как сам вирус оккупирует все доступные для него территории. В том числе и эндометрий.

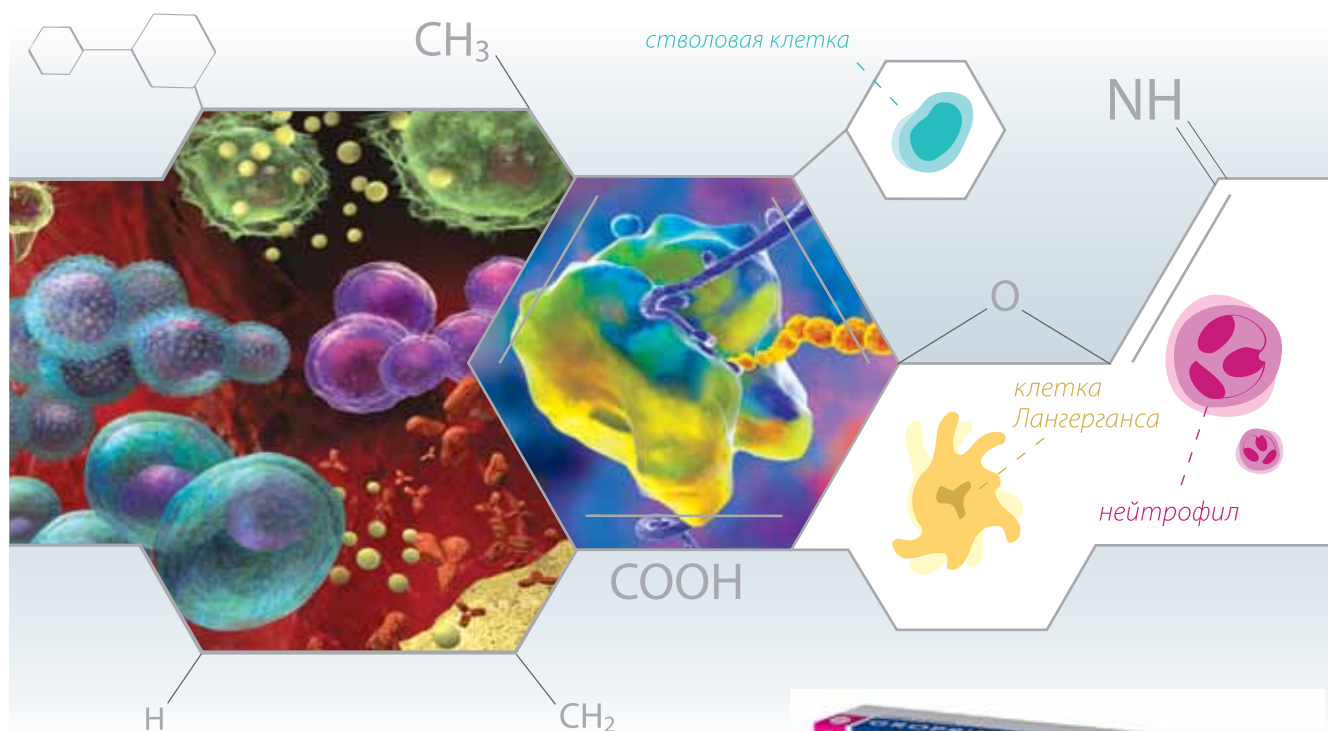
Ведь лучший способ защиты — нападение. **SP**

Библиографию см. на с. 94–95.

ГРОПРИНОСИН

Инозин пранобекс, таблетки 500 мг № 50

**Иммуностимулирующий препарат
с противовирусной активностью**



Уникальное двойное действие

- Подавляет репликацию ДНК и РНК вирусов
- Активирует противовирусный иммунитет

**Для комплексной терапии
вирусных инфекций**



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 987-15-55, Факс: (495) 987-15-56 e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru



от агрессии к безопасному материнству

«Акушерская агрессия»: авторитетный комментарий



Автор: Ольга Игоревна Линёва, проф. кафедры акушерства и гинекологии ИПО Самарского государственного медицинского университета, засл. врач России (Самара)

Проф. Ольга Игоревна Линёва — яркий представитель классической школы акушерства и гинекологии. Долгие годы заведующая, а ныне сотрудник кафедры Самарского медуниверситета с 1970 года; около 550 печатных работ (включая монографии, учебники, пособия и руководства), четыре патента. Под её руководством защищена 61 диссертация, из них семь докторских. С 1992 по 2002 год проф. О.И. Линёва занимала должность главного внештатного акушера-гинеколога Самарской области; именно в этот период были достигнуты лучшие показатели службы родовспоможения среди территорий Приволжского округа.

Журнал *StatusPraesens* с удовольствием публикует отзыв проф. О.И. Линёвой на книгу «Акушерская агрессия», вышедшую под эгидой журнала в прошлом году.

Около полугода потребовалось акушерам-гинекологам страны, чтобы отойти от первого потрясения после выхода в свет знаменитой книги «Акушерская агрессия» проф. Виктора Евсеевича Радзинского. Я долго колебалась, решая вопрос о целесообразности изложения на страницах журнала своих «мыслей вслух» в эпоху смены всех возможных парадигм — репродуктивной, образовательной, лечебно-профилактической и т.д. Однако при разговоре со своими

ровесниками стало понятно, что коллеги не хотят, чтобы их считали консерваторами или ортодоксами, неспособными к восприятию новых веяний и тенденций, поэтому предпочитают не высказывать свою точку зрения. Мне захотелось опровергнуть скептическое отношение молодых и перспективных коллег к мнению клиницистов с большим стажем, а также объяснить свою позицию сдержанного, а не восторженного восприятия действительности.

Глава 1. Демографические аспекты деторождения

Ёмко, убедительно, с непредвзятой статистикой автор приводит неутешительный демографический прогноз в России, подчёркивая значимость службы родовспоможения в преодолении критической ситуации. Несомненно, судьба всей нации — в наших руках. Однако без активной общественной и жизненной позиции каждого специалиста, без междисциплинарного взаимодействия, а также без привлечения государственных законодательных рычагов, СМИ и интернета акушеры-гинекологи бессильны что-либо изменить. Нам всем следует задуматься: всё ли мы сделали, что в наших силах, чтобы изменить ситуацию? Уверена, что ещё не всё.

Глава 2. Материнская и перинатальная смертность

Выводы автора в целом обнадеживают: вопреки недостаточному финансированию и экономической нестабильности в нашей стране мы можем гордиться сравнительно невысокими показателями материнской и перинатальной смертности, которые приближаются к статистике высокоразвитых стран.

Мне, как главному акушеру-гинекологу Самарской области, довелось познакомиться с организацией аналогичных служб в Америке, Англии и Нидерландах, и я убедилась, что в СССР была не только создана лучшая модель бесплатного здравоохранения с профилактической направленностью, но и внедрена разумная система учёта. Так, на удивление, в Вашингтоне представитель Минздрава смог ответить на наши вопросы о показателях работы акушерско-гинекологической службы лишь спустя несколько дней и далеко не в полном объёме. Стало понятно, что данная статистика просто не ведётся.

[К сожалению, узкие специалисты по экстрагенитальным болезням не знают особенностей течения заболеваний на фоне беременности.]

Главы 3 и 4. Врачебные ошибки и юридическая ответственность

Усиленная судебная активность, как бы мы к ней ни относились, — примета современности. Потребность в защите профессиональной деятельности врачей несомненна — в этом могут помочь страхование ответственности и оптимизация законодательной базы. К сожалению, уже много лет проблема не сдвигается с мёртвой точки. И здесь — широкое поле для деятельности врачебных ассоциаций. Каждый врач

в своей трудовой деятельности допускал досадные ошибки и глубоко их переживал — до отчаяния, психологических срывов, синдрома «профессионального выгорания» и даже смены профессии. Неслучайно проф. А.Ф. Билибин писал, что «...врач трудится в условиях риска, неопределённости и противоречивых ситуаций», — конечно, клиницист не застрахован от случайных оплошностей.

Главы 5 и 6. Отделение патологии беременных

Следует согласиться, что все перечисленные автором элементы акушерской агрессии на данных этапах действительно существуют. Принимая позицию автора в целом, всё же позволю себе высказать свою точку зрения по некоторым аспектам проблематики.

Существует версия, что **диагностическая полипрагмазия — прямой путь к полипрагмазии лекарственной**, т.е. чем качественнее диспансеризация, тем больше выявляют отклонений от нормы и тем сильнее желание назначить беременной препараты. Трудно не согласиться с этим тезисом, однако «перегибать палку» не следует. В 2004 году на секции «Материнская и перинатальная смертность» XVIII Европейского конгресса акушеров-гинекологов в Афинах развернулась очень оживлённая дискуссия, в которой обсуждали две точки зрения. Одна из них касалась целесообразности **расширения объёма обследований беременных из группы высокого риска** в плане диагностики наследственных гемо- и тромбофилий (проф. М. Макинтош [M. Macintosh], Великобритания). Вторая точка зрения была основана на предложении **сократить число явок в женскую консультацию во время беременности** до четырёх с измерением артериального давления, осмотром, аускультацией сердечных тонов плода, гравидометрией, анализом мочи и лишь двукратным анализом крови (ЮНИСЕФ). Резюме участников дискуссии с открытым голосованием: стандарты ЮНИСЕФ можно внедрять только в развивающихся странах, где диспансеризация почти отсутствует, а для развитых стран Европы это было бы возвратом в начало XX века.

Что касается **полного отказа во время беременности от средств с неподтверждённой активностью с позиций доказательной медицины и от превентивного лечения**, то это спорный тезис. Во-первых, как я полагаю, применение подобных лекарств при условии точно установленного отсутствия тератогенного, эмбрио- и фетотоксического действия — это не элемент акушерской агрессии, тем более что в нашей стране всегда с большой осторожностью относились к назначению любых медикаментов в период эмбриогенеза. Например, взять хотя бы знаменитую талидомидовую трагедию. Почему нас она не коснулась? Просто основная заповедь врача — «Не навреди» — была и остаётся доминирующей в нашей стране, и мы мало подвержены прессингу фармкомпаний. Во-вторых, слишком часто Кокрановская база для большинства лекарственных средств и методов лечения, используемых в акушерстве, не даёт категоричного заключения, а выносит честный вердикт: «Требуется проведение дальнейших исследований». В-третьих, мировое сообщество мало знакомо с исследованиями российских авторов, наши ведущие



[Огромная территория и плохие дороги становятся особой проблемой на фоне тенденции закрытия родильных отделений в ЦРБ.]

научные центры редко привлекаются к проведению многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований. Однако почему нам нельзя учитывать клинический опыт отечественных экспертов? В нашей стране успешно развиваются целые научные школы акушеров-гинекологов, возглавляемые академиками и профессорами Г.М. Савельевой, В.Н. Серовым, А.Н. Стрижаковым, Э.К. Айламазяном, И.С. Сидоровой, В.И. Краснополским, В.Н. Прилепской, В.М. Сидельниковой и её учениками, В.Е. Радзинским и др. Почему мы не должны руководствоваться их практическими рекомендациями, проверенными многолетней практикой, только из-за того, что их нет в зарубежных протоколах? Это ошибочная тенденция. Ведь и доказательная медицина далеко не безупречна — достаточно вспомнить фиаско американского рандомизированного многоцентрового плацебоконтролируемого крупномасштабного исследования WHI.

Безусловно, стандарты назначения лекарственных средств необходимы — они помогают молодым специалистам грамотно справиться с типичной ситуацией и в какой-то мере защищают врача юридически, позволяя рассчитывать финансовые затраты. Но при этом они нарушают принцип индивидуального подхода к пациентке! Нельзя слепо использовать шаблонный подход к каждому больному в любой «типичной ситуации». Всё-таки медицина — одновременно и наука, и искусство.

Сомнения вызывает и тезис о **нецелесообразности дороговой госпитализации беременных**. У нас есть социально незащищённые слои населения, которые практически не имеют жилья, не могут обеспечить себе полноценное питание. Из гуманных соображений мы вполне можем создать таким беременным комфортные условия, организовать надлежащее лечение и питание в отделении патологии беременности при угрозе невынашивания, при анемии и гестозе лёгкой степени, не подлежащих госпитализации в протокольный порядок. Другая специфическая особенность нашей страны — огромная территория и плохие дороги. На фоне тенденции закрытия родильных отделений в ЦРБ как же можно избежать дорожной госпитализации беременных в городские роддома и перинатальные центры? Стоит ли здесь бояться так называемого «симптома крокодила»? Ни в коем случае, так как из двух зол мы всегда должны выбирать меньшее!

Дискуссионным, на мой взгляд, является вопрос о **лечении и родоразрешении беременных в отделениях, профильных по экстрагенитальным заболеваниям**. В период реструктуризации и реорганизации службы родовспоможения 15 лет назад мы в Самарском регионе пытались внедрить такую систему. И выяснили, что узкие специалисты по экстрагенитальным болезням не знают особенностей течения заболеваний на фоне беременности, не умеют диагностировать гестационные осложнения. Нам потребовалось несколько

лет, чтобы скоординировать работу специалистов. Например, среди прочего мы создали специализированную кардиологическую службу на базе областного кардиологического диспансера с возможностью коррекции болезней вплоть до хирургических вмешательств на этапе планирования и во время беременности. Кроме того, на данной базе есть родильное отделение с кардиологическим дневным стационаром и кардиохирургическим неонатологическим отделением. Да, всё получилось, оказание помощи соответствует современным стандартам, однако на это ушло несколько лет! А сейчас регионы, внедряющие приказ Минздрава от 2018 г., ограничены сжатыми сроками. Почему мы не можем вести беременных с экстрагенитальными заболеваниями в родильном отделении на базе многопрофильной больницы, имеющей соответствующую лицензию, под контролем узких специалистов? Я полагаю, что родоразрешать женщину в профильном отделении без круглосуточного дежурства акушера — утопия.

Глава 7. Акушерская агрессия в родблоке

Блестяще преподнесены проблемы необоснованного родовозбуждения и родостимуляции, ятрогенной дискоординации родовой деятельности и дистонии плечиков, подчёркнута недопустимость «пособия» по Кристеллеру, затронут раздел акушерской перинеологии. Большинство постулатов представляются абсолютно обоснованными.

Однако что касается **ведения родов с рубцом на матке через естественные родовые пути**, то подчеркнуто: это считается «высшим пилотажем» для акушера. Оно требует чёткой инструментальной оценки состоятельности рубца на матке как вне, так и во время беременности, необходимы энтузиазм и высокая квалификация персонала, обязательна госпитализация женщины в родовспомогательные учреждения III уровня. С учётом огромного опыта сотрудников МОНИИАГ (Краснопольский В.И., Логутова Л.С.) влагалищные роды с рубцом на матке возможны только при соблюдении всех необходимых условий и позитивном настрое женщины.

Вторая серьёзная проблема — это **органосохраняющая тактика при акушерских кровотечениях**. Да, мы обязаны выполнить весь протокол этапности оказания помощи, но, к сожалению, при неэффективности гемостатических швов на матку и перевязки магистральных сосудов в ряде случаев врачи опаздывают с решением о проведении гистерэктомии. На чашах весов — жизнь женщины и орган репродукции. Оправдан ли такой риск? Вероятно, не стоит предавать забвению слова проф. В.Ф. Снегирёва: «Лучше живая женщина без матки, чем мёртвая — с маткой». Для преодоления акушерской агрессии в родах следует постоянно проводить мастер-классы по отработке алгоритма действий при дистонии плечиков, по внутриматочной баллонной тампонаде, наложению гемостатических швов на матку, по технике перевязки магистральных сосудов, эпидуральной анестезии — это не менее важно, чем мастер-классы по кольпоскопии или введению внутриматочных контрацептивов.

Главы 8 и 9.

Домашние роды. Роды в воду

Эти главы следует читать всем: акушеркам, врачам, семье, планирующей беременность! Абсолютно согласна с высказыванием президента немецкой Ассоциации перинатальной медицины Ду Денхаузена (J. Du Denhausen): «Люди — наземные млекопитающие; им предназначено природой рожать на суше». Практика родов в воду алогична и при современных методах обезболивания абсолютно нецелесообразна.

А что касается родов на дому, то эту тактику тоже следует рассматривать как устаревшую. В рамках международного проекта HealthProm мы познакомились с ситуацией в г. Бас (Англия). Ведение родов на дому у них разрешается только специально обученной акушерке, имеющей сертификат на каждый альтернативный вариант приёма родов. Отбор проводится вместе с акушером-гинекологом и врачом общей практики (полное отсутствие каких-либо заболеваний и осложнений беременности, а также проживание женщины в 10–15 мин транспортной доступности СМП).



Безусловно, книга проф. В.Е. Радзинского достойна стать настольной книгой каждого акушера-гинеколога нашей страны. Изложив свой взгляд на отдельные аспекты проблем, затронутых в монографии, я скорее отметила вопросы, на которые сложно получить однозначные ответы, поэтому очень надеюсь на продолжение дискуссии на страницах журнала StatusPraesens. Спасибо автору за глубокий труд, не только клинический, но и философский, который не оставил никого равнодушным и создал благодатную почву для раздумий.

Закончить статью мне хочется словами Г.Э. Лессинга: «Спорьте, заблуждайтесь, ошибайтесь, но, ради Бога, размышляйте». **SP**

Всем прогрессивным акушерам-гинекологам страны!



Я убеждён, что только преемственность поколений специалистов в роддоме («старички» примерно 60 лет, 40–60-летние «середняки» и «молодёжь» 22–40 лет) может способствовать решению этой проблемы. И пусть доктор в 75 лет не так трудоспособен, как юные коллеги, но в критической ситуации его огромный опыт и клиническое мышление помогут избежать «студенческих» и менее очевидных ошибок. Для этой же цели создана книга «Акушерская агрессия» — предостеречь врача, поделиться многолетним опытом борьбы с ятрогенными, доложить о скромных, но несомненных успехах на этом трудном пути, достигнутых на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН. По большому счёту, это попытка перехода от проблем «безопасного материнства» к безопасному (в том числе и для врача!) акушерству.

Проф. В.Е. Радзинский



тел./факс: + 7 (499) 558 0253
тел.: +7 (499) 346 3902
info@praesens.ru
www.praesens.ru
группа «ВКонтакте»:
vk.com/praesens

StatusPraesens
Profimedia

Реклама

Краснотурьинская вспышка: нельзя забывать

3 апреля 2012 года после официальной публикации в центральной печати («Российская газета») вступил в силу Приказ Минздравсоцразвития РФ №1687н «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи». Отныне в России следует регистрировать всех новорождённых, родившихся с массой тела 500 г и выше. И предпринимать все усилия для спасения их жизни и эффективного выхаживания.

При обдумывании ближайших перспектив этого прогрессивного нововведения чрезвычайно важно вспомнить не столь давнюю печальную историю, случившуюся зимой 2003/04 года на Урале, в Краснотурьинском родильном доме. Вспомнить, проанализировать — и не повторять.

[Нехватка персонала, недостатки в лечении детей, задержка заболевших детей в реанимации свыше 7 дней...]

Это произошло зимой. В течение 3 нед — с 20 декабря 2003 года по 13 января 2004 года — в родильном доме заболели 13 новорождённых (по сведениям различных интернет-источников, эта цифра доходит до 27), и шесть из них умерли. Тогда врачи сочли, что причиной трагедии стал респираторный дистресс-синдром, и поэтому руководство роддома не сообщило в городской центр Госсанэпиднадзора об эпидемии. После того как в обществе поднялась буря негодования, подогретая СМИ, и началось расследование, выяснилось, что в больнице бушевала так называемая «инфекционно-воспалительная вспышка среди новорождённых». Для установления путей инфицирования санитарные врачи областного Госсанэпиднадзора и облздора провели микробиологические исследования, и оказалось, что причиной болезни стала условно-патогенная грамотрицательная палочка — *Klebsiella pneumoniae*. У младенцев стремительно развивалась тяжёлая пневмония, приведшая к гибели некоторых из них. По данным клинического, бактериологического и патологоанатомического исследований, погибшим детям был поставлен диагноз «сепсис».

Разберёмся, как такое могло случиться в одном из образцовых роддомов Свердловской области, на тот момент функционировавшем в качестве областного перинатального центра, учитывая малую распространённость клебсиеллёзной пневмонии в России.

ПРОРЫВАЯ ОБОРОНУ

Основные факторы патогенности *Klebsiella pneumoniae* — токсиновыделение и наличие фимбрий — тонких выростов, с помощью которых возбудитель прочно прикрепляется к эпителию. Клеточные реакции могут различаться в зависимости от вирулентности возбудителя и уровня иммунитета человека. Умеренный ответ проявляется катаральным или фибринозным воспалением; более вирулентные штаммы способны вызывать образование значительного клеточного инфильтрата, некроз лёгочной ткани.

В большинстве случаев *Klebsiella pneumoniae* рассматривают как внутрибольничную инфекцию, к которой особенно восприимчивы ослабленные и недоношенные дети. В Краснотурьинске посредником инфекции оказался аппарат искусственной вентиляции лёгких. Незрелость дыхательной, пищеварительной систем, а главное — иммунитета! — вот всё то, что облегчило развитие болезни.

У новорождённого основными факторами противoinфекционной защиты считаются интерфероны. **Степень зрелости иммунной системы недоношенных** (а именно маловесные дети, согласно отчётам, стали основной мишенью возбудителя) зависит от:

- гестационного возраста ребёнка;
- антигенной нагрузки;
- возможных осложнений во время беременности и сбоя в иммунологической взаимосвязи системы «мать—плод—новорождённый».

СВОДКА С ПОЛЕЙ

Постановление правительства Свердловской области от 30 января 2004 года №69-ПП «О вспышке внутрибольничной инфекции в родильном доме Краснотурьинска Свердловской области» гласит: «В родильном доме не в полном объёме отработана система производственного контроля и профилактики внутрибольничных инфекций, своевременной регистрации и выявления причин заболеваний, не проводится анализ результатов лабораторного контроля и качества дезинфекционных мероприятий. Экстренные извещения об инфекционных заболеваниях и летальных случаях новорождённых родильным домом в Центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора... не подавались. Управление здравоохранения... [города] не приняло мер по организации в лечебно-профилактических учреждениях учёта, регистрации и передачи экстренных извещений на случай внутрибольничных инфекций, а также своевременно не информировало Министерство здравоохранения Свердловской области о летальных случаях среди новорождённых».

Неблагоприятному исходу инфекционных заболеваний новорождённых в родильном доме способствовали: неполная укомплектованность персоналом, недостатки в лечении детей, задержка заболевших детей в реанимационном отделении родильного дома свыше 7 дней, от-

существование должного взаимодействия между родильным домом, детской больницей и Федеральным государственным учреждением "Центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора в городе Краснотурыинске Свердловской области"».

Подтверждением официального заключения может быть частная информация о том, что в этом роддоме продолжительное время (не менее 20 дней) находился недоношенный младенец, который фактически стал источником инфекции для остальных детей. Это произошло в силу его длительного пребывания в роддоме без перевода в профильный стационар, а также отсутствия специальных условий для ведения подобных пациентов. Можно сказать, что в таких случаях организм новорождённого выступает в качестве «инкубатора» инфекции, ведь недоношенные вынуждены довольно долгое время (иногда до 2–3 мес!) находиться в стационаре в особых условиях. В Краснотурыинском роддоме фактически не было отделения выхаживания недоношенных, а значит, полноценное лечение новорождённых было невозможным.

Комиссия сделала выводы, роддом был закрыт на дезинфекцию, а затем лишён статуса перинатального центра. Краснотурыинский городской суд приговорил экс-главврача больницы к 2 годам лишения свободы, остальные обвиняемые сотрудники получили условные сроки. Однако Краснотурыинск, в котором сегодня проживают около 60 тыс. человек, ещё долгое время оставался эпицентром нешуточных страстей: пресса массово публиковала данные об этих событиях с разной степенью достоверности, «смаковала подробности», а сами врачи роддома, устав от негатива, вынуждены были обратиться с открытыми письмами к местной администрации, депутатам городской думы, а затем и к Президенту РФ с требованием прекратить травлю...

ОБЪЕКТИВНАЯ РЕАЛЬНОСТЬ

Да, обвинения есть, они достаточно серьёзны и бесспорны. Но стоит ли сбрасывать со счетов объективные

обстоятельства, цепь которых и привела к трагедии такого масштаба? Для сохранения жизни и здоровья новорождённых с низкой и экстремально низкой массой тела необходима их госпитализация в стационары III уровня со специализированным отделением для недоношенных. Таким детям требуется особый уход и лечение с участием высококвалифицированных специалистов — педиатров, неврологов, офтальмологов, кардиологов, эндокринологов и др.



© Бишунин / ИГТР-ТАСС

[Российским неонатологам придётся научиться выхаживать недоношенных массой от 500 г.]

На современном этапе в России не так уж много полноценно оборудованных и обеспеченных персоналом, грамотно спроектированных роддомов, даже принимая во внимание действующий национальный проект «Здоровье» и активное строительство перинатальных центров. Пока это направление здравоохранения не будет отлажено, «дамоклов меч» инфекционных вспышек висит над всеми специалистами. А сегодня сфера их ответственности проходит серьёзную проверку на прочность: внедрены новые стандарты регистрации новорождённых — массой от 500 г и от 22-недельного срока гестации; здоровье этих пациентов отличается особенной хрупкостью, а вынужденно длительные сроки пребывания в роддоме

многократно увеличивают риск инфекционных заболеваний. Однако **отечественным неонатологам даже в создавшихся условиях придётся выхаживать новорождённых массой 500–1000 г**, уменьшая все возможные риски.

Не стоит забывать и об этической составляющей проблемы выхаживания недоношенных. В одном из интервью проф. Е.Н. Байбарина, нынешний директор Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения, рассказала: «Недавно я встречалась со своей пациенткой. Девочке сейчас 26 лет. Родилась... чуть больше килограмма. Вытащили её тогда, 26 лет назад, с огромным трудом. Сейчас она красивая, умная, замечательная. Она окончила университет, психолог, работает с трудными подростками, ездит с ними в лагерь. Они её обожают. При этом она плохо ходит. Вы подписали бы ей приговор 26 лет назад? Я — нет».



Конечно, до сих пор огромное количество вопросов остаются нерешёнными, и многим врачам приходится работать в условиях, далёких от идеала. Но как бы то ни было, в вопросах инфекционной безопасности в наши дни огромную роль играют современные перинатальные технологии. Что касается краснотурыинской трагедии, то отказ от устаревших доктрин в пользу достоверно лучших, пожалуй, смог бы предотвратить столь плачевное развитие событий. Как можно более **ранняя выписка** и своевременный перевод заболевших (соответствующее положение с 2011 г. закреплено в Порядке оказания экстренной помощи, приказ №808) оградили бы других детей от заражения. Нацеленность роддома на **грубое вскармливание** может защитить новорождённого от условно-патогенных возбудителей за счёт материнских иммуноглобулинов. Плюс к этому — **правильная санитарная обработка рук персонала*** перед осмотром каждого ребёнка. Не такие уж невыполнимые меры — и они реально работают. **SP**

* См.: Кешишян Е.С., Пагзинский В.Е. Познавая высокое: мытьё рук // StatusPraesens. 2012. №2 (8). С. 16–21.



ТОЧКА КИПЕНИЯ

Коррекция вазомоторных пароксизмов у женщин
в климактерический период



Авторы: Нина Викторовна Зароченцева, докт. мед. наук, зав. отделом научно-поликлинического отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ; Лела Константиновна Джиджихия, канд. мед. наук, ГБУЗ МО МОНИИАГ

Копирайтинг: Татьяна Рябинкина,
канд. мед. наук Светлана Маклецова

По данным Госкомстата России, на 1 января 2011 года при общей численности населения 142,8 млн человек в нашей стране проживали 11,8 млн женщин в возрасте 45–55 лет. Именно таково количество пациенток, приближающихся или уже вступивших в климактерий.

Если бы каждая из них хотя бы однократно в течение года пришла к гинекологу, то в пересчёте на общее количество специалистов (не вдаваясь в подробности конкретных клинических интересов и их места работы) на одного врача пришлось бы около 240 пациенток. А ведь одним визитом дело ограничивается редко. Это огромный пласт работы. Особенно в тот сложный период, когда гормональная перестройка заставляет женщину в буквальном смысле на себе почувствовать образный медицинский термин «приливы».

По данным ООН, Россия, как и многие страны мира, переживает этап демографического старения населения. Это означает, что с каждым годом число пациенток, переживающих перименопаузальный период и страдающих климактерическим синдромом, возрастает.

Женщине в перименопаузе основное беспокойство доставляет именно **климактерический синдром**. Утрату менструаций многие воспринимают как благо, о возрастных изменениях в полном их выра-

жении (изменения кожи, голоса, общего строения фигуры, остеопороз, развёрнутый атеросклеротический процесс и т.д.) в 45–50 лет задумываются редко, однако вазомоторные пароксизмы (приливы) — вот что действительно влияет на качество жизни.

При этом проблема носит ярко выраженный социальный оттенок. Внезапность приливов (в любой обстановке), а также их выраженность и очевидность для окружающих приносят не только физические, но и эмо-

циональные неудобства. При частоте пароксизмов свыше 10 в сутки женщина вынуждена брать больничный лист, теряя работоспособность (что в предпенсионном возрасте воспринимается особенно болезненно). Приливы ухудшают настроение, препятствуют концентрации внимания. У женщин, испытывающих частые и интенсивные ночные приливы, может возникнуть бессонница^{1,2}.

А между тем приливы свойственны примерно 75% женщин перименопаузального периода — это действительно наиболее частая медицинская проблема женщин зрелого возраста³. Обычно вазомоторная симптоматика появляется за 1—2 года до наступления менопаузы и сохраняется в среднем на протяжении 5 лет^{4,5}.

При всеобщей, к сожалению, нелюбви пациентов (а также врачей*) к гормональной, в том числе заместительной терапии поиск новых альтернативных средств, позволяющих бороться с проявлениями климактерического синдрома, становится с каждым годом всё более злободневным.

Симптоматика борьбы

Распространённость вазомоторных пароксизмов в разных популяциях варьирует. Так, среди населения Европы и США эти симптомы встречаются у 70% женщин в перименопаузе; в Юго-Восточной Азии ситуация лучше — у 5—18%⁶.

Помимо приливов, климактерический синдром проявляется и другими признаками «симпатического раздрая»: повышенная и внезапная потливость на общем фоне сухости кожи, головокружение, приступы сердцебиения в покое, эмоциональная лабильность, тревожность, повышенная утомляемость, головная боль, вестибулопатии, плохая переносимость высокой температуры окружающей среды, зябкость и ознобы (центр терморегуляции «вспомнил» исходные позиции и начал температуру тела срочно поднимать), парестезии и чувство онемения, повышенная возбудимость, сонливость, приступы удушья. Следует обратить внимание, что к большинству указанных проявлений имеют отношение именно катехоламиновые эффекты, и норадреналин в первую очередь (об этом ниже). Как крайнее проявление вегетативного дисбаланса климактерический синдром характеризуют в том числе симпатоадреналовые кризы.

Для оценки тяжести климактерического синдрома широко применяют **классификацию Е.М. Вихляевой (1998)**⁷:

- При лёгкой форме число приливов достигает 10 в сутки, общее состояние удовлетворительно, трудоспособность сохранена.
- При среднетяжёлом течении число приливов составляет 10—20 в сутки, общее состояние ухудшается, характерны головные боли, нарушения сна, неприятные ощущения в области сердца. Работоспособность, соответственно, нарушена.
- При тяжёлой форме — более 20 приливов в сутки, дополнительно «скачет» артериальное давление, возникают обменные нарушения, головокружения и другие симптомы. Трудоспособность, конечно, утрачена.

* (м.: Сметник В.П. Красота зрелого возраста // StatusPraesens. 2011. №2 [5]. С. 50—54.

Репортажи с жарких полей

Так называемые приливы, или вазомоторные пароксизмы, — один из наиболее характерных признаков климактерического синдрома^{1,2}. Чтобы не описывать известную ещё из учебников классическую картину, приводим высказывания из многочисленных интернет-форумов — своими бедами делятся сами пациентки.

«...Я совсем измучилась из-за сильных приливов, они настолько сильны, что хожу всё время простывшей. Доктор посоветовала принимать одно лекарство, но мне не помогает. А гормоны принимать мне нельзя...»

«...Смириться — временно это и почти не лечится, по крайней мере теми таблетками, что продают у нас в стране...»

«...У меня приливы начались год назад, после огромного стресса, хотя и время уже — 51 год. Днём ещё куда ни шло, а ночью такое потоотделение, что меняю 3—4 рубашки».

«...Сил нет терпеть это. У меня очень сильные приливы. Особенно по ночам. Но, видимо, ещё только начало...»

«...Читала, читала советы. Никто толком не ответил, что же помогает. Сама мучаюсь этими гадскими приливами. Лицо красное, в испарине, противно самой от всего. Ночами просыпаюсь. Сердце болит. Ну за что наказание??? А у мамы вообще не было климакса. Просто прекратились месячные, И ВСЁ!!!! Врач сказал: "Ничего не лечится — терпите"?! ПОМОГИТЕ!!!!»

«...Мы его не ждали, а он припёрся! Молодёжи это пока неинтересно может быть, пусть пока наслаждаются молодостью. А вот для возраста старше 50 — это уже существенно. Мне 49, а он уже 3 года со мной, надоел. Особенно когда в гостях или в магазине ПРИЛИВЧИК "застукает"! Если не пью таблетки, то летом приливы повторяются каждые полчаса и длятся по 2—3 мин. А зимой, наоборот, так холодно становится, вроде в морозильник попала, это при нашей израильской +12 °С зиме — не ниже».

Говорят, кто из Европы переезжает жить в жаркие страны, получают эту проблему на 6—10 лет раньше. Вот нас много сюда приехало примерно в одно с нами время, и у всех, кто моего возраста, так и начался климакс, а моя троюродная сестричка вообще всем "нос утёрла" — распрощалась с месячными в 36 лет. Это вообще страшно, ведь организм моментально начинает стареть. Так ей гормональную спираль поставили на 10 лет, а если ещё захочет продлить цикл, то поменяют на новую. А сам организм уже не будет вырабатывать гормоны».

Таблеточки пью, частично помогает, но ведь не знаешь, сколько это безобразие ещё будет длиться, годами ведь не хочется таблетки пить. Может, кто бабушкины советы знает, чтобы без таблеток?»

Ненулевая отметка

Патогенез и патофизиология приливов — тема довольно увлекательная. С середины 1970-х годов по мере накопления знаний в области физиологии терморегуляции начали появляться публикации, неоспоримо доказывающие, что главная причина вазомоторной симптоматики — трудности с адаптацией **центра терморегуляции гипоталамуса** к меняющимся условиям гормонального гомеостаза. Упрощённо современные взгляды на патогенез приливов можно представить следующим образом.

почки событий приводит к активации 2а-рецепторов серотонина.

Когда в климактерический период эстрогенов становится совсем мало, возникает своеобразный физиологический «синдром отмены»¹⁷. В это время нарушается активация 2а-серотониновых рецепторов и увеличивается выработка норадреналина — одномоментный выброс этого катехоламина провоцирует характерный приступ. Происходит следующее: установочная точка терморегуляции за счёт нейромедиаторного дисбаланса слегка и ненадолго сдвигается вниз¹⁸, буквально на десятки

прилив уже произошёл. Кстати, роль норадреналина подтверждают также и бытовые наблюдения — к приливам располагают стрессы, острая пища, а также употребление алкоголя.

Конечно, норадреналин и серотонин — не единственные виновники. Среди прочих нейромедиаторов, вовлечённых в процесс, замечены также эндорфины, дофамин, γ -аминомасляная кислота, опосредованно — гистамин^{8,9} и многие-многие другие. Ведь когда речь заходит о работе центральной нервной системы, то многообразие влияний и взаимодействий разнообразнейших субстанций и рецепторного аппарата заставляет задумываться о беспредельности научного развития.

Как бы то ни было, почти все выявленные на сегодня нейромедиаторные механизмы приливов выступают мишенями для самых различных фармакологических воздействий.

[Даже понимая все плюсы заместительной гормональной терапии, следует признать, что охватить ею всех пациенток невозможно, и причины тому разные.]

В пременопаузальный период центр терморегуляции вполне закономерно лишается привычной эстрогенной стимуляции^{8–11}. Обычная для репродуктивного возраста концентрация эстрогенов (и их метаболитов) в фоновом режиме подавляет выработку и выброс в межсинаптическое пространство нейронов гипоталамуса норадреналина, одного из двух основных нейромедиаторов, ответственных за удержание установочной точки терморегуляции на одном уровне (чтобы температура тела составляла 36,6 °C), — этот уровень физиологи обозначают как «нулевой». Второй нейромедиатор — серотонин — также вовлекается в процесс: снижение содержания эстрогенов в результате це-

доли градуса (в целом, чтобы вошёл центр терморегуляции, достаточно отклонения температуры тела на 0,01 °C от установочной точки). Таким образом, нормальная температура тела перестаёт соответствовать сниженным запросам терморегуляторного центра. И центр даёт команду — немедленно температуру тела снизить! А для этого предусмотрены два механизма — расширить сосуды кожи и усилить потоотделение. Субъективно же женщина ощущает прилив^{8–11}.

Впрыснутый в синапсы норадреналин довольно быстро расходуется — и центр терморегуляции тут же «вспоминает», в каких пределах должна находиться его установочная точка. Но

Идя другим путём

Уже несколько десятилетий во всём мире приливы помогает эффективно победить заместительная гормонотерапия. 80–90% женщин, которые, несмотря на все препятствия, начали принимать средства ЗГТ, отмечают, что вазомоторные пароксизмы остаются в прошлом. И это более чем закономерно: эстрогены, поступающие извне, прекрасно подменяют естественные гормоны, в том числе и в сложных отношениях с центром терморегуляции.

Тем не менее, даже понимая все плюсы этого вида терапии, следует признать, что охватить ею всех пациенток невозможно, и причины тому разные. Некоторым женщинам все или почти все средства ЗГТ попросту противопоказаны: злокачественные новообразования органов репродуктивной системы, тромбоэмболические заболевания в анамнезе, гиперкоагуляция, тромбофлебит, нарушение функций печени, нейроофтальмологические сосудистые заболевания, маточные кровотечения неуточнённого генеза, судорожный синдром, артериальная гипертензия (а её распространённость в популяции, по оценке исследования ЭПОХА-АГ, достигает 40% — только тут ещё надо разобраться, что явилось причиной по-

Контраверсия позитивных ожиданий

Одна из забавных контраверсий относительно доказательной базы лечения климактерического синдрома касается довольно высокой эффективности... **платцебо**. Платцебоконтролируемые исследования — а по этому поводу их было проведено не так уж и мало^{12–16} — позволили вывести повторяющийся процент клинического успеха в группах, принимающих платцебо. В среднем через 4 нед «терапии» улучшение отмечают примерно 25% женщин! А как иначе, если психосоматические эффекты реализуются напрямую через головной мозг (и гипоталамус как его неотъемлемую часть)? Назначенное лечение — всегда надежда и ожидание улучшений. Психология в чистом виде!

Ясно одно: все исследования, сообщающие о 25-процентной «эффективности» того или иного нового препарата в лечении приливов, не следует принимать всерьёз.



[Нормальная температура тела перестаёт соответствовать сниженным запросам терморегуляторного центра. И центр даёт команду — температуру снизить! Есть два механизма — расширить сосуды кожи и усилить потоотделение. Вот вам и прилив.]

вышения давления, уж не сам ли климактерический период), наследственная гиперлипидемия, мигрень¹⁹.

Не менее важная причина низкой приверженности ЗГТ — всеобщее насторожённое отношение к гормонам и стремление к «натуральности», в том числе под влиянием общественного мнения, формируемого СМИ, в устах которых прилагательное «негормональный» звучит как высшая похвала препарату. Женщины всерьёз опасаются принимать «гормоны», даже невзирая на все разъяснения врача (из которых к тому же, по данным В.П. Сметник, сами готовы пользоваться ЗГТ лишь 17–33%). Тенденция отказа от ЗГТ при умеренной симптоматике приливов в пользу поддерживающей альтернативной медицины за последние годы приобрела довольно заметные масштабы²⁰. Совершенно неслучаен тот факт, что из пяти докладов, запланированных на V Семинаре в Сочи по теме контраверсий в акушерстве и гинекологии (сентябрь 2012 года), три посвящены именно альтернативам ЗГТ.

Таким образом, ввиду высокой распространённости проблемы сама жизнь диктует поиск новых эффективных средств для избавления женщин от крайне неприятной и изнуряющей симптоматики.

Какова же альтернатива? Обычно это сочетание диеты, изменения образа жизни и применения фармакотерапии. На практике используется целый ряд лекарственных средств: (антидепрессанты, транквилизаторы, препараты кальция, магния, антиоксиданты, витамины), причём далеко не всегда с доказанной эффективностью.

Из группы альтернативных фармакологических препаратов используют селективные ингибиторы обратного захвата серотонина или норадреналина, габапентин (аналог γ -аминомасляной кислоты), вералиприд (антидофаминергическое средство), клонидин (центральный α_2 -адреностимулятор, подавляющий симпатическую активность ЦНС). Такие антиоксиданты и биологически активные добавки, как токоферол, ω 3-жирные кислоты, соевые изофлавоны, также могут ос-

Число женщин*, почувствовавших улучшение после приёма препарата

Время после приёма препарата		
10 мин	30 мин	2 ч
Лёгкая форма климактерического синдрома		
10 (47,6%)	8 (38%)	2 (9,5%)
Климактерический синдром средней тяжести		
6 (50%)	5 (41,7%)	1 (8,3%)
Тяжёлый климактерический синдром		
1 (33,3%)	2 (66,7%)	0 (0%)

* Всего 35 пациенток. Одна женщина с лёгкой формой синдрома выбыла из исследования по причине аллергической реакции.

лаблять симптоматику приливов²¹, хотя качество доказательств их эффективности многие исследователи ставят под сомнение.

Одна из недавно появившихся возможностей эффективного купирования и профилактики приливов — β-аланин («Клималанин»). Эта аминокислота реализует свой эффект посредством двух механизмов действия. Быстрый механизм обусловлен блокадой H₃-рецепторов гистамина (напрямую стабилизирует мембраны тучных клеток) и, что важнее, активацией глициновых рецепторов в терморегуляторном ядре гипоталамуса. Обладая более продолжительным воздействием на гли-

циновые рецепторы²², чем сам глицин, β-аланин предотвращает колебания установочной точки терморегуляции (за счёт мягких антидепрессантного и транквилизирующего эффектов), нормализует вазомоторику. При применении препарата «Клималанин» улучшаются когнитивные функции (улучшение памяти и концентрации внимания)²². Медленный механизм связан с метаболизмом β-аланина: эта аминокислота необходима организму для синтеза карнозина и пантотеновой кислоты. Оба вещества — непосредственные участники и модуляторы энергетического обмена клетки, т.е. синтеза АТФ. Накопление карнозина и пантотеновой кислоты в клетках (в первую очередь в клетках головного мозга) стабилизирует энергетический метаболизм и снижает вероятность последующих приливов^{22,23}. Кстати, о важности энергетического обмена в генезе вазомоторных пароксизмов также говорит тот факт, что частота приливов заметно уменьшается после еды и увеличивается в перерывах между приёмами пищи, когда уровень глюкозы в крови падает^{24,25}.

Стоп приливам!

В научно-поликлиническом отделении МОНИИАГ было проведено исследование, в которое вошли 36 женщин в возрасте 40–57 лет с длительностью перименопаузы 3,7±0,4 года. Обмен-

но-эндокринные нарушения были выявлены у 13 (36,1%) женщин, средний ИМТ составил 24,9±1,7 кг/м². Всех пациенток беспокоили приливы:

- трёх (8,3%) — до 20 раз в сутки (тяжёлая форма климактерического синдрома);
- 12 (33,3%) — 10 раз в сутки (средней тяжести);
- 21 (58,3%) — менее 10 раз в сутки (лёгкая форма).

Все пациентки жаловались на повышенную утомляемость, у всех отмечалось нарушение сна различной степени из-за возникающих по ночам приливов. Нервозность, плохое настроение, периодическая боль в области сердца, головная боль были характерны для всех участниц исследования. Проведённое лечение:

- при лёгкой форме климактерического синдрома — 400 мг/сут β-аланина (1 таблетка);
- при средней тяжести — 800 мг/сут (2 таблетки);
- при тяжёлой форме — 1200 мг/сут (3 таблетки).

После улучшения состояния все пациентки переведены на поддерживающую дозу (1 таблетка в сутки).

По результатам анализа дневников, которые вели все пациентки, при **лёгкой форме** климактерического синдрома почти половина женщин (10 человек, 47,6%) фиксировали значительное облегчение уже через 10 мин после приёма препарата. Через 30 мин после использо-

[Быстрый механизм β-аланина обусловлен блокадой H₃-рецепторов и активацией глициновых рецепторов в гипоталамусе. Медленный механизм связан с метаболизмом β-аланина: он улучшает устойчивость клеток центра регуляции к стрессу.]



Something's Gotta Give...

Это строчка из песни известного американского композитора и певца Джонни Мёрсера, написанной в начале 1950-х. Она стала названием кинокартины, на русскоязычные экраны вышедшей под названием «Любовь по правилам... и без». Если переводить ближе к оригиналу, получится «Чем-то приходится жертвовать» или же «Что-нибудь да отдашь». Женщина-режиссёр Нэнси Мейерс, которой на момент выхода фильма было 55 лет, показала всему миру романтическую историю 57-летней писательницы (её играет Дайан Китон), обретающей счастье со своим сверстником. На его реплику «А ты подумала про противозачаточные таблетки?» героиня жизнерадостно восклицает: «Нет: менопауза!»

вания «Клималанина» восемь пациенток (38%) фиксировали значительное улучшение самочувствия, указывая на уменьшение интенсивности приливов, особенно в ночное время, и в связи с этим на улучшение сна; две пациентки (9,5%) в этой группе почувствовали улучшение через 2 ч.

Среди пациенток со **среднетяжёлой формой** климактерического синдрома в первые минуты после применения препарата с β-аланином состояние улучшалось у каждой второй пациентки (шесть человек), через 30 мин — у пяти женщин (41,7%), и только у одной (8,3%) — через 2 ч.

Среди женщин с **тяжёлой формой** климактерического синдрома у одной (33,3%) пациентки отмечено улучшение на 10-й минуте, а у двух (66,7%) — через полчаса после применения препарата (см. таблицу).

Длительность терапии составила 3 мес. Одна пациентка (2,7%) досрочно прекратила лечение уже в первые сутки в связи с аллергической реакцией на препарат (высыпания на кистях рук, выраженный зуд). Остальные 35 женщин отметили хорошую переносимость «Клималанина».

К окончанию курса лечения:

- 30 (83,3%) пациенток перестали жаловаться на приливы;
- у четырёх (14%) женщин слабо выраженные приливы (5–7 раз в сутки) сохранялись;
- у одной (2,7%) женщины наблюдались выраженные приливы (до 10 раз в сутки); кроме того её продолжали беспокоить плохой сон, раздражительность, повышенная утомляемость.

Через 3 мес лечения 32 пациентки больше не указывали на нарушения сна; 34 пациентки перестали отмечать повышенную утомляемость. После курса лечения 34 (94,4%) женщины дали «Клималанину» положительный отзыв, отметили значительное уменьшение частоты и выраженности приливов, улучшение самочувствия, снижение количества эпизодов бессонницы, что привело к повышению работоспособности. В большинстве случаев действие препарата стало проявляться с первого дня лечения.

Безопасность препарата оценивали по данным повторного УЗИ эндометрия и молочных желёз — достоверных различий в показателях до и после терапии не отмечено.



Альтернативная терапия приливов (и альтернатива ЗГТ в целом) — сложная тема, требующая чрезвычайно вдумчивого и взвешенного подхода. Обилие лекарственных и нелекарственных средств, предлагаемых для решения этой проблемы, наводит на мысль о напряжённом научном поиске и **огромном спросе на клинический результат**. И несмотря на разнородность доказательной базы, вывод к настоящему моменту бесспорен — для пациенток в климактерии приемлемый альтернативный вариант лечения существует. Ведь даже те женщины, которым по каким-либо причинам не подходит ЗГТ, достойны того, чтобы хорошо себя чувствовать, быть спокойными и уверенными в себе. **SP**

Библиографию см. на с. 94–95.

НЕГОРМОНАЛЬНЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

КЛИМАЛАНИН

БЕТА-АЛАНИН 400 мг

СТОП приливам!

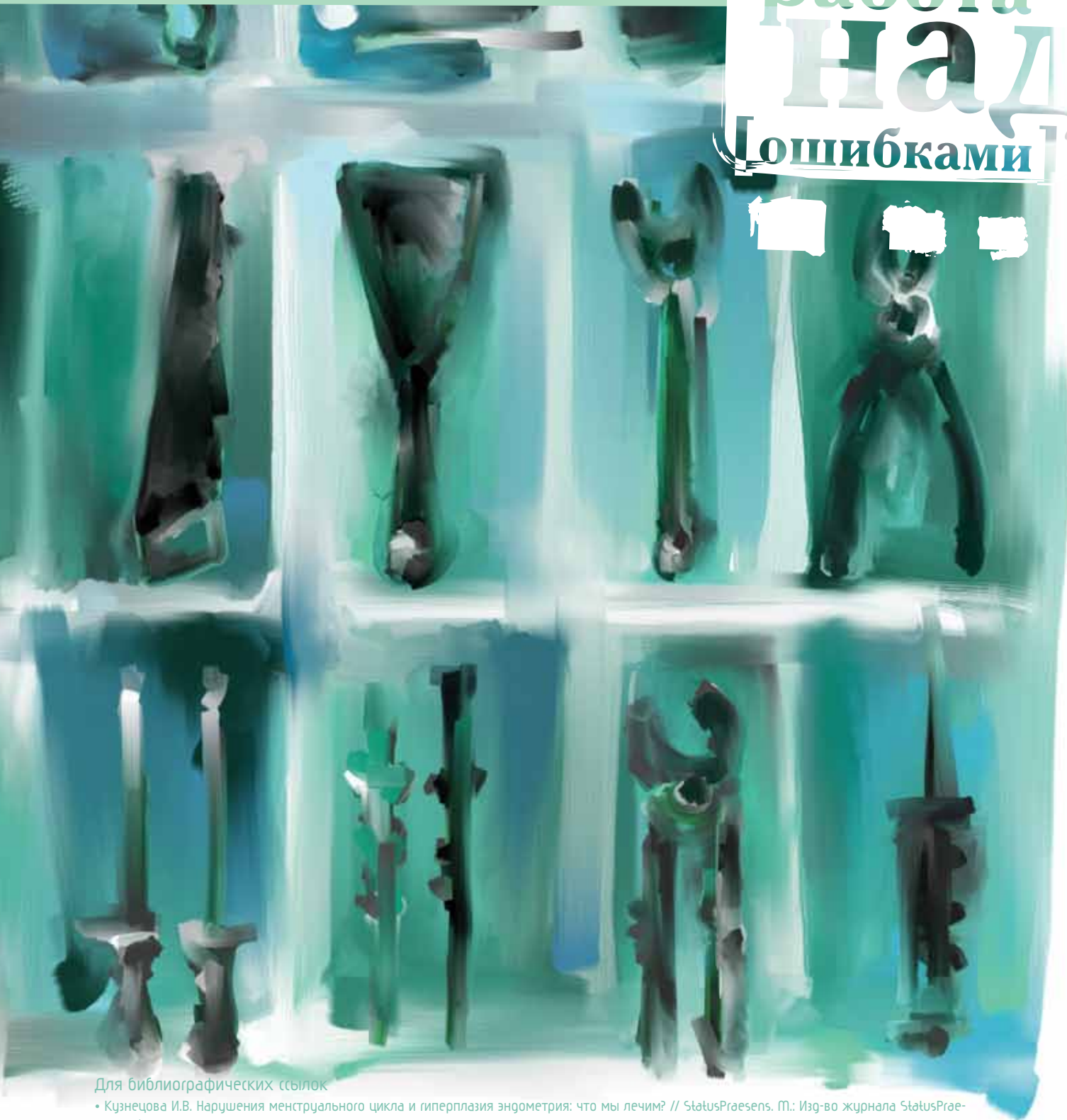
Рег.уд. ЛС-002630

ООО Русфик. 123610, Москва, Краснопресненская наб., д. 12. ЦНТ. Тел. (495) 258 20 06.

BOUCHARA RECORDATI

РЕКЛАМА

работа Над Дошибками



Для библиографических ссылок

• Кузнецова И.В. Нарушения менструального цикла и гиперплазия эндометрия: что мы лечим? // StatusPraesens. М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2012. — №3 (9). — С. 41–46. • Тихомиров А.Л., Легенкова А.А. Востребованность и надёжность чисто прогестероновых гормональных контрацептивов. Обзор // StatusPraesens. М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2012. — №3 (9). — С. 48–50. • Алеев И.А. О необходимости рационального осмысления данных доказательной медицины // StatusPraesens. М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2012. — №3 (9). — С. 52–55.

ЭНДОМЕТРИЙ ПОД ПРИСМОТРОМ

Нарушения менструального цикла и гиперплазия эндометрия:
что мы лечим?



Автор: Ирина Всеволодовна Кузнецова,
докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства
и гинекологии Российской медицинской
академии последипломного образования
(Москва)

Копирайтинг: Хильда Симоновская,
канд. мед. наук Светлана Маклецова

Гиперпластические процессы эндометрия — клиническая проблема, в отношении которой действительно накопилось много вопросов. Первый из них — как диагностировать гиперплазию эндометрия, если аномальных маточных кровотечений (главного симптома!) у женщины нет? Ведь, чтобы заподозрить и выявить гиперплазию в этой ситуации, нужно основываться на данных УЗИ и цитологического исследования аспирата содержимого полости матки¹.

Второй вопрос возникает, когда гиперплазия уже установлена. Для окончательного подтверждения диагноза женщине репродуктивного возраста показаны аспирационная биопсия или кюретаж, что и становится первым этапом лечения. И вот после тотального удаления больной ткани мы назначаем терапию. Уже не существующего в матке патологического субстрата! Так что же, собственно, мы лечим, обнаружив у женщины гиперпластический процесс эндометрия?

Конкретный случай гиперплазии эндометрия (4–20% общей гинекологической заболеваемости; 5% менструирующих женщин) сразу ставит перед врачом множество непростых вопросов. Какова этиология этих процессов? Насколько они опасны для здоровья и жизни женщины? Высока ли вероятность малигнизации?

Не имея ответов (а от них зависит вся диагностическая и лечебная тактика!), врачи не могут быть уверенными в правомочности диагностических манипуляций, особенно инвазивных.

От ановуляции к гиперплазии

Основу диффузных эндометриальных гиперплазий, по современным воззрениям, составляют два процесса — избы-

точная пролиферация здорового эндометрия под влиянием относительной гиперэстрогении (когда при ановуляции эстрогены не уравновешиваются прогестероном второй фазы цикла) либо моноклональное разрастание генетически изменённой ткани (по сути — предраковое состояние)².

Хроническая ановуляция и гиперэстрогения — бесспорные факторы патогенеза. Однако далеко не у всех женщин с ановуляторной дисфункцией яичников развиваются гиперпластические процессы. С другой стороны, гиперплазия эндометрия, особенно сложная, с атипией, часто бывает не связанной с ановуляцией как таковой. Тем не менее именно хроническая ановуляция — наиболее распространённая и, к счастью, вполне обратимая причина гиперпластических процессов. Главный клинический признак (как и при любой форме гиперплазии) — аномальные ма-

точные кровотечения, которые в данном случае называют дисфункциональными.

Сами по себе дисфункциональные маточные кровотечения (ДМК) как нозологическая форма были выделены более 80 лет назад. Фактически это диагноз исключения.

ной функции яичников в «переходные» периоды неизбежны, однако лишь незначительная часть ановуляторных циклов заканчивается аномальным кровотечением. Выявленная взаимосвязь между ДМК и отягощённым преморбидным фоном, стрессовыми ситуациями, нару-

гиперэстрогении (не формируется жёлтое тело — источник прогестерона). В результате возникает простая гиперплазия эндометрия как вполне закономерная реакция слизистой оболочки матки на избыток «непокрытых» эстрогенных влияний³. И здесь встаёт следующий клинический вопрос — как мы должны расценивать простую гиперплазию: как заболевание или как преходящее следствие ановуляции?

Тем не менее иногда в ответ на эту относительно гиперэстрогению формируется патологическая пролиферация эндометрия — сложная или атипическая. Что порождает новый вопрос: каковы причины и прогностические факторы столь разных ответов эндометрия на эстрогены?

Опыт как профилактика

Изучая различные варианты реакции эндометрия на эстрогены при ановуляции, мы обнаружили, что у женщин с гиперплазией эндометрия достоверно снижено соотношение «прогестерон/эстрадиол» по сравнению с женщинами, сохранившими нормальный эндометрий, несмотря на ановуляторный цикл. Очевидно, даже базальный уровень прогестерона, свойственный фолликулярной фазе цикла, способен оказать протективное действие на эндометрий. Но это влечёт за собой следующий вопрос — какие факторы влияют на снижение соотношения «прогестерон/эстрадиол»? Вполне вероятно, что уровень синтеза прогестерона зависит от «опыта» яичников и нарушение прогестерон-эстрадиолового баланса более свойственно нерожавшим.

В литературе давно обсуждается вопрос защитного действия беременности на состояние эндометрия даже в отдалённые сроки после родов; при этом основное значение придаётся позитивному воздействию прогестерона на эндометрий. В нашем исследовании соотношение женских половых гормонов оказывалось более благоприятным у рожавших, из чего возникло предположение о том, что защитное влияние беременности реализуется не только в отсроченном прогестероновом воздействии на матку, но и в особенностях яичникового стероидогенеза, позволяющих **длительное время сохранять необходимое эндометрию соотношение прогестерона и эстрадиола**.

Протективным влиянием прогестерона на эндометрий можно объяснить снижение риска гиперплазий и рака эндометрия у женщин, принимавших в репродуктивном возрасте комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Для нерожавших женщин приём КОК решает задачу предохранения не только от беременности, но и от гиперплазии и рака эндометрия.

Местная внутриматочная дотация гестагена также обладает протективным действием на эндометрий.

[ДМК — итог срыва адаптационных механизмов репродуктивной системы, в норме позволяющих завершить менструацию в срок с физиологичной кровопотерей.]

В структуре гинекологических заболеваний пременопаузы, например, распространённость ДМК достигает 10—35%. С другой стороны, и для подросткового возраста характерна высокая частота дисфункциональных кровотечений. И это вполне закономерно: в обеих возрастных группах ановуляторная дисфункция яичников — совершенно физиологичное явление.

Сам механизм ДМК до сих пор точно неизвестен. Да, нарушения овулятор-

ными гормональной регуляции позволяет предположить, что дисфункциональное кровотечение — конечный результат **срыва** адаптационных механизмов репродуктивной системы. В обычных условиях эти механизмы позволяют половой системе даже при ановуляторном цикле завершить менструальноподобное кровотечение в обычные сроки и с физиологичной кровопотерей.

Отсутствие овуляции само по себе создаёт прецедент относительной

Концепция двух путей

Предсказать, как поведёт себя гиперплазированный эндометрий, ничуть не легче, чем угадать наличие собственно гиперплазии у женщины с аномальным кровотечением.

Значимыми для потенциальной малигнизации сегодня признаны несколько факторов: неблагоприятная гистологическая структура эндометрия (атипия), большая продолжительность заболевания, сопутствующие эндокринные или обменные нарушения. При этом совершенно необязательно, что наличие факторов риска приведёт к раку эндометрия: гиперплазия может существовать длительно, в течение многих лет не проявляя тенденции к озлокачествлению.

Если говорить о **факторах риска** простой гиперплазии и гиперплазии с атипией, то можно отметить несколько моментов. Например, в случае атипической гиперплазии эндометрия аномалии менструальной функции следует рассматривать как независимый фактор риска. Аналогично и прочие факторы, установленные для атипической гиперплазии и рака эндометрия, совершенно не важны для простой гиперплазии без атипии⁴.

Таким образом, многочисленные клинические наблюдения позволяют сделать вывод о наличии двух малосвязанных между собой состояний (фактически единственное, что их объединяет, — сходство симптоматики). Всё это

прекрасно вписывается в концепцию Алекса Ференци (Ferenczy A.) и Морри М. Гельфанда (Gelfand M.M.), двух известных канадских специалистов, изучающих вопросы морфогенеза эндометрия уже несколько десятков лет (первые публикации о безусловно проведённых ими исследованиях — «ровесники» самой доказательной медицины — вошли в мировые хранилища данных в 1978 году!).

Концепция «двух путей для эндометрия» гласит, что гиперплазия и неоплазия — независимые друг от друга варианты развития событий^{5–7}. Концепция отрицает возможность постепенного нарастания гиперпластических изменений, постулируя, что единственный признак, отличающий доброкачественные изменения эндометрия от потенциально злокачественных уже в начале процесса, — клеточная атипия. Это заключение поддерживается большим количеством исследований цитодинамики, ядерной морфометрии и содержания ДНК⁸.

Таким образом, с позиций доказательной медицины очевидно, что объединять формы гиперплазии с клеточной атипией и без таковой ошибочно^{2,9}. Эпидемиологические и иммуногистохимические данные, полученные путём ретроспективного анализа морфологически достоверных случаев, показывают, что простая гиперплазия ведёт себя совершенно иначе (возникает у пациенток более раннего возраста, по структуре напоминает обычную стадию пролиферации, малигнизируется лишь в 1–3% случаев), чем атипическая или рак эндометрия. А вот последние две весьма схожи по «повадкам» (в частности, по распространённости в пременопаузе), что не-

[Концепция «двух путей для эндометрия»: гиперплазия и неоплазия — независимые друг от друга варианты развития событий. Единственное, что отличает доброкачественные изменения от потенциально злокачественных уже в начале процесса, — клеточная атипия.]

удивительно — патогенетически это «яблочко от яблоньки»: атипическая гиперплазия трансформируется в аденокарциному в 20–30% наблюдений.

Тем не менее до сих пор гиперпластические изменения эндометрия в российской практике трактуют как единый многоэтапный процесс, что приводит к чрезмерным вмешательствам при простых гиперплазиях и недооценке ситуации при атипической гиперплазии. Это совершенно очевидно при анализе методов лечения, предлагаемых пациенткам, когда при первом рецидиве простой гиперплазии эндометрия в пременопаузе (зачастую без предшествовавшей гормональной коррекции) женщинам рекомендуют оперативное лечение, а очередной рецидив атипической гиперплазии в репродуктивном возрасте пытаются лечить длительной гормональной терапией.



Симптом как подсказка

Не только аномальные маточные кровотечения, но и любые другие нарушения менструального цикла должны заинтересовать лечащего врача, заподозрившего гиперплазию. Именно эти данные позволяют предположить степень поражения эндометрия¹⁰.

Согласно нашим собственным архивным и клиническим данным, **рак эндометрия всегда сопровождается аномальными кровяными выделениями из половых путей**; различия возможны лишь в длительности и интенсивности; при этом стабильность менструального цикла может быть сохранена. Почти всегда эти аномальные маточные кровотечения носят характер **метроррагий**. Метроррагия — самый неблагоприятный с прогностической точки зрения тип аномальных маточных кровотечений, особенно при нестабильном менструальном цикле. Они обычно сопутствуют различным формам гиперплазий, в том числе сложным и атипическим. **Меноррагии** — характерный клинический симптом полипов эндометрия. **Менометроррагии** также часто сопутствуют гиперпластическим процессам, однако при сохранном ритме менструаций, как правило, диагностируют более лёгкие формы гиперплазии.

Простая гиперплазия эндометрия почти всегда проявляется теми или иными вариантами аномальных кровотечений, а вот прочие нарушения — **олигоменорея, аменорея** и др. — могут скрывать тяжёлые формы гиперплазии. Поскольку олигоменорею ошибочно считают не тяжёлым и даже несущественным нарушением менструального цикла, это состояние таит в себе большую опасность. В то время как пациентке с маточными кровотечениями врачи уделяют достаточно внимания, многие женщины с олигоменореей подолгу не обращаются к гинекологу, и параллельно длительности ановуляции у них нарастает риск гиперплазии эндометрия. Кроме того, нельзя забывать, что олигоменорея — наиболее частый симптом менструальной дисфункции при синдроме поликистозных яичников, а риск тяжёлых гиперплазий на фоне этого состояния, как известно, очень высок.

С оглядкой на возраст

Таким образом, представляется целесообразным планировать диагностические мероприятия, исходя из клинического статуса пациентки.

Подростковый период. В период полового созревания риск тяжёлых гиперплазий эндометрия незначителен. Показанием к морфологическому исследованию эндометрия у подростков могут стать только рецидивы кровотечений, не поддающиеся гормональной коррекции.

Ранний репродуктивный период. У женщин репродуктивного возраста до 35 лет первый эпизод нарушения менструального цикла по типу аномального маточного кровотечения не требует лечебно-диагностического выскабливания, но в остальных случаях морфологическую характеристику эндометрия желательно уточнить. При нарушениях цикла по типу олигоменореи или аменореи дополнительными аргументами в пользу биопсии (кюретажа) становятся ультразвуковые признаки гиперплазии эндометрия, а также синдром полики-

стозных яичников или другие заболевания с ановуляцией и нормальным синтезом эстрогенов.

Поздний репродуктивный период. Каждый случай аномального маточного кровотечения у менструирующих пациенток старше 35 лет становится поводом для оценки состояния эндометрия, а отношение к эпизодам олигоменореи и аменореи, напротив, сменяется более спокойной выжидательной тактикой. По мере приближения женщины к возрасту естественной менопаузы подобные нарушения менструального цикла становятся закономерными, и показания к аспирации и выскабливанию сохраняются только при наличии ультразвуковых признаков гиперпластических процессов эндометрия, а также в группах высокого риска гиперплазии и рака.

[Многие женщины с олигоменореей подолгу не обращаются к гинекологу, и чем дольше ановуляция — тем выше риск гиперплазии эндометрия.]

Климактерический период. В постменопаузе любые кровянистые выделения следует считать показанием для аспирации и кюретажа. При скрининговом обследовании женщин из группы риска, не предъявляющих жалоб на кровотечения, целесообразно отдать предпочтение цитологическому исследованию аспирата* в совокупности с пайпель-биопсией эндометрия.

...и на диагноз

Гиперплазия без атипии и атипическая её форма — по сути, различные заболевания, и схема лечебных мероприятий в этих случаях должна строиться по-разному.

Простая гиперплазия отражает в большей степени ановуляторную дисфункцию яичников. Именно поэтому при простой гиперплазии терапия направлена не столько на слизистую оболочку тела матки (особенно после выполнения кюретажа — в матке больше нечего лечить), сколько на восстановление гормонального баланса и предотвращение рецидива патологической пролиферации эндометрия. Хотя в пременопаузе гормональная терапия не может полностью избавить пациентку от вероятности рецидивов, связаны они будут с ановуляторной дисфункцией яичников. Поэтому хирургическая тактика в этот период не показана, а гормональное лечение следует планировать на максимально длительный срок.

Вопросы лечения **сложной гиперплазии** без атипии следует решать индивидуально. У молодых женщин (до 35 лет), не имеющих факторов риска рака эндометрия, возможно успешное лечение по схеме, разработанной для простой гиперплазии. Наличие факторов риска диктует необходимость лекарственной терапии, подавляющей стероидогенез и вызывающей обратимую атрофию железистого эпителия.

* Об аспирационной биопсии и выскабливании читайте в ближайших выпусках журнала StatusPraesens.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОФИЛАКТИКИ РЕЦИДИВОВ ПРОСТОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ

ДОЛЯ РЕЦИДИВОВ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ НА ФОНЕ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ РАЗЛИЧНЫМИ ГОРМОНАЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ. НА ВЕРШИНЕ «ПИРАМИДЫ» — ГЕСТОДЕНСОДЕРЖАЩИЙ МИКРОДОЗИРОВАННЫЙ КОК «ЛИНДИНЕТ» (ПРОЛОНГИРОВАННЫЙ РЕЖИМ ПРИЁМА).

269
ЖЕНЩИН

Низкодозированный КОК с гестоденом и этинилэстрадиолом («Линдинет»), в пролонгированном режиме — 9,7%



Низкодозированный КОК с гестоденом и этинилэстрадиолом («Линдинет»), в стандартном режиме — 18,7%



Норэтистерона ацетат, 5 мг, с 5-го по 25-й день цикла — 19,2%



Норэтистерона ацетат, 5 мг, с 16-го по 25-й день цикла — 24,3%



Дидрогестерон, 20 мг, с 5-го по 25-й день цикла — 35,9%



Дидрогестерон, 20 мг, с 11-го по 25-й день цикла — 44,7%



Микронизированный прогестерон, 400 мг, с 5-го по 25-й день цикла — 50%



Микронизированный прогестерон, 400 мг, с 16-го по 25-й день цикла — 58,8%



Женщины
без рецидива

Женщины
с рецидивом

Неопластический характер изменений, присущий **атипической гиперплазии**, требует радикальной хирургической тактики у пациенток в перименопаузе. Разумеется, при желании молодой женщины сохранить матку в надежде на деторождение в будущем **врач обязан применить все методы** лечения атипической гиперплазии. Нельзя забывать при этом, что под прицелом терапии в этом случае будет находиться именно эндометрий, обладающий потенциалом злокачественного роста. Главной целью лечебного воздействия должно стать создание благоприятного гормонального фона, обеспечивающего рост здорового эндометрия. В случае рецидива атипической гиперплазии на фоне адекватной консервативной терапии показана гистерэктомия.

Консервативно и результативно

Эффективность патогенетического гормонального лечения действительно высока (частота рецидивов сокращается с 72 до 25,5%¹¹), а взвешивый подбор препарата способен ещё улучшить этот показатель более чем в 2,5 раза (см. инфографику).

Однако встаёт следующий вопрос: какой же гормональный фон наиболее благоприятен для эндометрия в период лечения гиперплазии? Прогестины во второй фазе менструального цикла не вполне отвечают клинической задаче: если позволять эстрогенам синтезироваться в прежних количествах и к тому же не подавлять предовуляторный пик эстрогенов (который в обсуждаемой клинической ситуации совершенно неуместен), то сокращения пролиферативного потенциала эндометрия достигнуто не будет.

Если женщина не планирует беременность, то можно стабилизировать содержание эстрадиола и дать отдых эндометрию, лишь назначив прогестины **в непрерывном режиме** или с небольшими (не более 7 дней) перерывами. Однако и здесь есть свои минусы: такая схема применения прогестинов не позволяет адекватно контролировать менструальный цикл. Избежать побочных эффектов в виде изнурительных для женщины межменструальных мажущих выделений можно, добавив небольшие дозы эстрогенов. Изобретать препараты, содержащие прогестины и эстрогены, необходимости нет — они уже существуют. Это КОК.

[Меньше всего рецидивов гиперплазии эндометрия «даёт» назначение КОК, особенно при пролонгированном режиме применения.]

Все гестагены, входящие в состав КОК, эффективно подавляют секрецию эстрогенов и тем самым предотвращают пролиферацию эндометрия, однако наибольшая клиническая эффективность присуща производным норгестостерона. Один из представителей этого класса, гестоден, входит в состав препарата «Линдинет», выпускаемого в двух вариантах дозиро-

ки этинилэстрадиола. Значительное количество исследований, посвящённых контролю менструального цикла и пролиферации эндометрия у женщин с простой гиперплазией и дисфункциональными маточными кровотечениями, уже с конца 80-х годов прошлого века подтвердили лечебные преимущества КОК в этих клинических ситуациях^{12,13}.

В рамках проведённого нами исследования при анализе ретроспективных данных был сделан вывод, что среди применённых схем лечения меньше всего рецидивов гиперплазии эндометрия было после назначения КОК, особенно при пролонгированном режиме применения. Длительность одного непрерывного цикла приёма КОК — 21 день. Такой режим предполагает непрерывный приём препарата не менее 21 дня и вплоть до начала кровяных выделений: с этого момента КОК отменяют на 3–7 дней. Кровотечение прорыва в течение 21 дня не может считаться показанием к перерыву в приёме контрацептива. После приёма возобновляется. Сопоставимой эффективностью обладал норэтистерона ацетат, что неудивительно — фармакологическое действие этого прогестина весьма сходно с таковым у КОК, содержащими производные 19-нортестостерона (тем более что в процессе метаболизма норэтистерона образуется этинилэстрадиол)¹⁴. По той же причине профиль безопасности норэтистерона ацетата не отличался от такового у КОК. Однако при этом КОК имеют неоспоримое преимущество — доказанный контрацептивный эффект.

В случаях, когда женщина планирует беременность, терапией выбора можно считать аналоги прогестерона. Назначение дигидрогестерона предпочтительнее, чем микронизированного прогестерона¹⁵, кроме того, противорецидивная эффективность лечения повышается пропорционально длительности приёма, превышающей стандартные 6 мес.



Накопление научных знаний — непрерывный процесс. Подчас новые научные сведения, с одной стороны, предлагают решение клинических проблем, а с другой — ставят всё новые и новые вопросы за счёт расширения границ знаний. Представления о проблеме гиперпластических процессов эндометрия в наши дни — одна из таких областей. Этиологическая дискретность двух гиперпластических состояний диктует разные схемы лечения. Скорее всего, в ближайшем будущем нам нужно ждать новых фармакологических открытий, однако уже сегодня гормональные препараты, в том числе КОК, предлагают нам и нашим пациенткам эффективные способы лечения и профилактики гиперплазии и рака эндометрия.

Однако, даже располагая этим мощным способом регуляции менструального цикла и пролиферации эндометрия, не следует забывать о прочих профилактических мерах: коррекции метаболических и эндокринных расстройств, нормализации массы тела, менструальной функции, профилактике абортов, воспалительных заболеваний гениталий. Без этого сохранение репродуктивного и пострепродуктивного здоровья женщины невозможно. **SP**

ШИРОКИЙ ВЫБОР КОНТРАЦЕПТИВНЫХ СРЕДСТВ: от экстренной до плановой контрацепции

Линдинет 20

- Содержит минимальную дозу гормонов
- Комфортен при длительном применении



Линдинет 30

- Плановая контрацепция с 30 мкг этинилэстрадиола
- Контроль менструального цикла
- Лечебное воздействие на эндометрий



Регулон

- Восстановление гормонального фона после аборта и гинекологических операций



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 987-15-55, Факс: (495) 987-15-56 e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru



многофункциональность одного компонента

Востребованность и надёжность чисто прогестагеновых
гормональных контрацептивов. Обзор



Авторы: Александр Леонидович Тихомиров, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета; Анастасия Александровна Легенкова, аспирант той же кафедры

Копирайтинг: Хильда Симоновская

Необходимость устранения нежелательных эстрогеновых влияний возникает в работе акушера-гинеколога нередко, но, к сожалению, практикующие врачи не всегда осознают эту потребность. Прочно укоренившаяся в умах антигормональная насторожённость заставляет специалистов поспешно отказываться от гормональной контрацепции вообще, отдавая предпочтение агрессивной тактике лечения гиперплазии эндометрия, обходиться без патогенетического лечения нарушений менструального цикла (недостаточности лютеиновой фазы) у девушек-подростков.

Данная статья содержит обзор дополнительных возможностей, которыми прогестиновые препараты обогащают терапевтический арсенал современного врача, позволяя во многих аспектах акушерско-гинекологической помощи выйти на новый уровень не только эффективности, но и конкурентоспособности.

Контрацептивы, содержащие только прогестаген, были созданы для эффективной контрацепции в тех случаях, когда использование КОК по тем или иным причинам невозможно (грудное вскармливание, артериальная гипертензия, тромбофилия). Долгое время безэстрогеновые препараты скромно за-

нимали отведённую им нишу, поскольку относительно невысокая контрацептивная эффективность и abortивный механизм действия (нарушение имплантации оплодотворённой яйцеклетки), а также посредственный контроль менструального цикла не давали врачам поводов для частого назначения.

Однако уже на наших глазах произошло революционное событие — начался, без преувеличения, новый век безэстрогеновой контрацепции: в 2000 году сразу в нескольких странах Европы был зарегистрирован первый препарат, содержащий **75 мкг дезогестрела**. И больше ничего лишнего. С 2003 года препараты эти доступны и для россиян.

Именно безэстрогеновый состав обеспечивает современным прогестиновым контрацептивам важные преимущества: отсутствие типичных для комбинированных препаратов побочных эффектов, хорошую приемлемость и переносимость, минимальное системное влияние и возможность применения во время лактации. Это делает их надёжной альтернативой КОК и другим контрацептивам, значительно расширяя возможности применения^{1,2}.

Послеродовой период (грудное вскармливание)

Безусловно, монокомпонентные прогестиновые препараты наиболее востребованы для послеродовой контрацепции. Поскольку в первые 6–8 нед родильницам рекомендуют половое воздержание, 95% из них возобновляют половую жизнь в течение 2-го месяца после родов, а остальные пациентки не ограничивают сексуальную активность в послеродовой период вовсе. При этом менструальная функция восстанавливается у идеально кормящих грудью женщин (по требованию, без ночных перерывов, без использования пустышек, докорм-

ма и пр.) в среднем через 6 мес, а у некормящих — уже через 4–6 нед после родов.

Хотя первые менструальные циклы нередко бывают ановуляторными, примерно в 40–78% случаев овуляция **предшествует** первой менструации³. Запоздывание врачебного консультирования по вопросам послеродовой контрацепции приводит к тому, что 10–25% женщин обращаются за прерыванием беременности в течение первого года после родов⁴, несмотря на то что 36% из них настроены на повторную беременность в ближайшее время⁵.

Приём чисто прогестиновых препаратов — один из многих приемлемых для кормящих женщин вариантов послеродовой контрацепции (воздержание, метод естественного планирования, метод лактационной аменореи, прерванный половой акт, спермициды, барьерные методы и др.), но при этом наиболее эффективный. Надёжнее только хирургическая стерилизация, индекс Перля для которой равен 0–0,2. Именно поэтому прогестиновые препараты рекомендованы ВОЗ для плановой контрацепции у кормящих женщин (критерий приемлемости — 1) с 6-й недели после родов в непрерывном режиме⁶. Гестагены не подавляют лактацию, а, наоборот, повышают высвобождение пролактина; при этом концентрация прогестинов в грудном молоке составляет не более 10% от уровня в крови матери⁷, что эквивалентно дозе этоногестрела 0,01–0,05 мкг/кг в сутки и не оказывает негативного влияния на развитие ребёнка.

После кесарева сечения

[Эффективная послеродовая контрацепция у пациенток после кесарева сечения перестаёт быть личным вопросом и приобретает статус врачебного назначения.]

Кто есть кто

С выходом на фармацевтический рынок препаратов дезогестрела неожиданно возникла терминологическая путаница — свойства новых средств настолько отличаются от привычных безэстрогеновых, что многие врачи растерялись, как классифицировать новинку. Прогестиновый компонент в качестве единственного действующего вещества — значит, мини-пили? Однако **подавление овуляции** в качестве главного механизма действия и впечатляющий **индекс Перля (Ф,14)** для группы контрацептивов под названием мини-пили совершенно нехарактерны. В итоге за монокомпонентными производными дезогестрела в зарубежной научной литературе закрепилась аббревиатура POP (progestogen only pill), а в русскоязычной — не менее позитивное прозвище ЧПОК (чисто прогестиновые оральные контрацептивы). ☺

Высокоэффективная послеродовая контрацепция у пациенток, перенёвших операцию кесарева сечения, перестаёт быть личным вопросом и приобретает статус врачебного назначения. Поскольку регенерация миометрия и формирование полностью состоятельного рубца на матке протекают довольно длительно, по мнению авторов, планировать повторную беременность этим женщинам рекомендуют не ранее чем через 1,5–2 года, а идеальным с физиологической точки зрения считается интергенетический интервал в 3 года вне зависимости от способа родоразрешения⁸. Недостаточно надёжный метод контрацепции в этот период может поставить пациентку перед необходимостью прерывания нежелательной беременности. А поскольку структурная неполноценность эндометрия значительно повышает вероятность перфорации матки во время кюретажа, профилактику абортов следует считать важнейшим этапом реабилитации после кесарева сечения⁸.

Учитывая средние сроки восстановления менструальной функции после кесарева сечения, приблизительно 40% женщин нуждаются в надёжной контрацепции на протяжении 18 мес. В случае кесарева сечения к подбору метода послеродовой контрацепции следует подходить именно с позиций высокой эффективности и полной обратимости⁴. Восстановление фертильности происходит практически сразу после отмены чисто прогестиновых контрацептивов, а беременность после этого наступает в те же сроки, что и без контрацепции вообще (условный «индекс Перля» для обоих этих случаев составляет 80–85).

Эндометриоз, гиперплазия и прочие гормонозависимые

Прогестиновые контрацептивы способны эффективно подавлять активность гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, тем самым угнетая циклические изменения в яичниках и секрецию эстрадиола, а непрерывный режим приёма не даёт возникнуть пику секреции эстрогенов, характерному для 7-дневного перерыва в использовании КОК. Такая «безэстрогеновая диета» удачно исключает нежелательные влияния на эндометриодные гетеротопии: после хирургического удаления очагов эндометриоза и непродолжительного курса агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона женщинам, не планирующим беременность, показаны именно прогестиновые контрацептивы.

Помимо предупреждения нежелательной беременности, это назначение обеспечивает и профилактику рецидивов эндометриоза: дезогестрел эффективно подавляет пролиферацию как эндометрия, так и эндометриодных гетеротопий⁹. У 40% женщин на фоне про-

гестиновой контрацепции эндометрий длительно сохраняет обратимую неактивную фазу, напоминающую атрофическое состояние¹⁰. Аналогичным образом непрерывное использование прогестинов с успехом применяют для лечения и вторичной профилактики гиперплазии эндометрия наряду с КОК*.

Помимо вышеперечисленных влияний, безэстрогеновые гормональные контрацептивы способны оказывать патогенетически обоснованный лечебный эффект при дисменорее, овуляторных болях, воспалительных заболеваниях органов малого таза и хронической железодефицитной анемии³, а также уменьшать риск рака яичников и эндометрия^{11,12}. Непрерывный приём гестагенных контрацептивов успешно используют в лечении предменструального синдрома³.

Тромбозы и прочие ограничения

Во избежание осложнений врачи не назначают КОК курящим пациенткам старше 35 лет и женщинам, страдающим ожирением, поскольку в подобных ситу-

ациях, как известно, достоверно повышен риск тромботических нарушений. Однако чисто прогестиновые современные препараты лишены этого нежелательного влияния.

Согласно результатам метаанализа, выполненного в 2012 году и объединившего данные восьми масштабных исследований, монокомпонентные прогестиновые контрацептивы, в отличие от КОК, не повышают риск артериальных и венозных тромбозов¹³. В частности, даже непрерывный длительный приём дезогестрела для активности свёртывающей, противосвёртывающей и фибринолитической систем безразличен⁴.

В недавних исследованиях переносимости 75 мкг дезогестрела, проведённых с участием 299 пациенток в 20 медицинских центрах по всей Индии, на протяжении 4-месячного наблюдения клинически значимых колебаний артериального давления или массы тела у обследованных не произошло¹⁴.



Истинных противопоказаний для применения чисто прогестагеновых контрацептивов не так много: рак молочной железы (в настоящее время или в анамнезе), тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия лёгочной артерии в настоящее время, ишемическая болезнь сердца, инсульт (в настоящее время или в анамнезе), мигрень с аурой и заболевания печени³. При этом женщин, которым противопоказаны комбинированные гормональные контрацептивы, гораздо больше, и для них прогестинсодержащие монокомпонентные препараты — рациональный вариант, позволяющий воспользоваться удобствами гормонального метода предупреждения нежелательной беременности. Практикующему врачу важно помнить об этом, своевременно донося до своих пациенток эту важную, совершенно неочевидную и зачастую судьбоносную информацию. **SP**

Лактация — друг и товарищ контрацепции

К числу современных высокоселективных прогестинов относится препарат «Лактинет», содержащий 75 мкг дезогестрела и обеспечивающий подавление овуляции (по данным УЗИ яичников и гормональных проб) в 99% циклов. Дополнительный — неабортный! — контрацептивный эффект связан с повышением вязкости цервикальной слизи. Несмотря на ослабление перистальтики маточных труб под влиянием дезогестрела, на фоне приёма «Лактинета» не зафиксировано ни одного случая эктопической беременности именно благодаря надёжному предупреждению овуляции.

С целью послеродовой контрацепции некормящие пациентки могут начать приём препарата уже через 3 нед после родов, а при грудном вскармливании — по истечении 6 нед. В случае пропуска таблетки возобновление приёма в течение 12 ч не влияет на контрацептивную эффективность (вспомним: для мини-пили допустимая погрешность в приёме таблеток составляла всего 3 ч!).

[По данным 2012 года, монокомпонентные прогестиновые контрацептивы, в отличие от КОК, не повышают риск развития артериальных и венозных тромбозов.]

Библиографию смотри на с. 94–95.

* (М. статью Кузнецовой И.В. «Эндометрий под при-
смотром» на с. 4)

**ШИРОКИЙ ВЫБОР
КОНТРАЦЕПТИВНЫХ СРЕДСТВ:**
от экстренной до плановой контрацепции

ЛАКТИНЕТ®

дезогестрел 0,075 мг

*Эффективная
контрацепция
для кормящих мам*



- не содержит эстрогенов
- не подавляет лактацию*
- индекс Перля сопоставим с КОК*

*Инструкция по медицинскому
применению препарата Лактинет®

Рег. уд. ЛСП-002481/10-260310



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия)
г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 363-3950 Факс: (495) 363-3949
e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru



кому верить?

О необходимости рационального осмысления
данных доказательной медицины



Автор: Игорь Александрович Алеев,
канд. мед. наук, ассистент кафедры акушерства
и гинекологии с курсом перинатологии Россий-
ского университета дружбы народов, научный
эксперт СР (Москва)

Использование антибиотиков во всём мире чрезвычайно распростра-
нено. До недавних пор препараты этой группы назначали чуть ли не
во всех случаях, когда инфекция могла выступить причиной заболе-
вания хотя бы потенциально. На деле же оказалось, что расширение
показаний для антибиотикотерапии и антибиотикопрофилактики —
совсем небезобидная подстраховка. Бактерии становятся всё более
устойчивыми к часто применяемым лекарствам; нерациональные
схемы лечения искажают иммунный ответ пациентов и нарушают ко-
лонизационную резистентность. При беременности приходится также
учитывать негативное влияние антимикробных средств на плод.

С первого взгляда кажется, что ре-
шение проблемы очевидно: исполь-
зовать антибиотики следует только
в тех случаях, когда их эффективность
и безопасность подтверждены доказа-
тельной медициной. Однако что делать,
если исследования, проведённые по
всем правилам evidence based medicine,
противоречат друг другу? Если усло-
вия испытаний слишком различались
по расам и континентам? Предлагаем
обсудить несколько контраргументов
проблем использования антибиотиков
в акушерстве и гинекологии.

Преждевременные роды и антибиотики

Преждевременные роды по-прежнему
выступают основной причиной заболе-
ваемости и смертности новорождённых.
Разрыв плодного пузыря, спровоци-
рованный восходящей инфекцией и хо-
риоамнионитом, становится причиной
начала 20% преждевременных родов¹.
В целом роль субклинической инфек-
ции половых путей в этиологии прежде-
временных родов получает всё большее

признание, но в то же время польза антибиотиков в схеме лечения женщин с признаками преждевременно начавшейся родовой деятельности точно не установлена. Поэтому стремление учёных оценить пользу (или вред?), приносимую рутинным введением антибиотиков ещё до разрыва плодного пузыря², совершенно оправдано.

Исследовательская группа учёных из Таиланда в 2007 году задалась вопросом, насколько эффективно профилактическое применение антибактериальных препаратов во II и III триместрах беременности при угрозе преждевременных родов, а также безопасны ли такие назначения для матери и новорождённого³. Был проведён поиск в Регистре клинических испытаний Кокрановской проблемной группы «Беременность и роды». В итоговый обзор вошли шесть рандомизированных контролируемых клинических испытаний с участием 2184 беременных. Группой авторов были сделаны такие выводы.

- В результате антибиотикопрофилактики у всех пациенток в целом **снижался риск разрыва плодных оболочек** (отношение шансов по методу Пето (ОШ) составило 0,32 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,14 до 0,73).
- При таком назначении у женщин с преждевременными родами в анамнезе достоверно снизились риски **рождения маловесного ребёнка** (ОШ 0,48 при 95% ДИ от 0,27 до 0,84) и развития **послеродового эндометрита** (ОШ 0,46 при 95% ДИ от 0,24 до 0,89).

Результаты оказались менее оптимистичными, когда пациенток разделили на подгруппы. У женщин, в анамнезе которых преждевременные роды были ассоциированы с бактериальным вагинитом во время беременности, под влиянием антибиотикотерапии **риск преждевременных родов** снизился (ОШ 0,48 при 95% ДИ от 0,28 до 0,81). Однако у пациенток, в анамнезе которых преждевременные роды произошли без связи с бактериальным вагинитом во время беременности, никакого снижения риска преждевременных родов **не произошло** (ОШ 1,06 при 95% ДИ от 0,68 до 1,64). Что вполне естественно — преждевременные роды, не связанные с инфекцией, к введению антибиотиков должны быть индифферентны.

И тем не менее обнадеживающие итоги этого систематического обзора практически сразу «лоб в лоб» столкнулись с выводами двух метаанализов.

В том же 2007 году исследовательская группа Королевского женского госпиталя в Карлтоне (Австралия) провела анализ публикаций тех же специализированных регистров Кокрановской проблемной группы «Беременность и роды» и «Контролируемые испытания», а также в базе MEDLINE, чтобы оценить влияние профилактического применения антибиотиков на материнские или неонатальные исходы у женщин с начавшимися преждевременными родами при интактном плодном пузыре².

На сей раз в метаанализ были включены одиннадцать научных исследований, объединивших примерно 7500 пациенток. Вывод у австралийцев получился почти противоположный — профилактика преждевременных родов антибиотиками при интактном плодном пузыре в отношении исходов для новорождённого **отчётливых преимуществ не даёт**. Не было отмечено ни снижения частоты преждевременных ро-

дов, ни увеличения срока гестации на момент завершения беременности; не снизилась и неонатальная смертность.

Наоборот, серьёзную обеспокоенность авторов вызвало повышение неонатальной смертности среди детей, получавших антибиотики во внутриутробном периоде. Именно поэтому, по мнению доктора Кинга², в настоящее время данное лечение нельзя рекомендовать для рутинной практики. Хотя, конечно, не следует снимать со счетов и другой клинический эффект — у матерей благодаря профилактическому использованию антибиотиков снижалась частота инфекционных осложнений (относительный риск 0,74 при 95% доверительном интервале от 0,64 до 0,87).

Третий метаанализ, датированный также 2007 годом⁴ и объединивший результаты на сей раз 17 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, также подтвердил бессмысленность профилактического назначения антибиотиков тем беременным, у которых признаков воспаления нет, а риск преждевременных родов имеется.

Итогом многочисленных дискуссий, развернувшихся вокруг противоречий теперь уже самой доказательной медицины, стало заключение экспертов ВОЗ: накопленные

[Что делать, если исследования, проведённые по всем правилам evidence based medicine, противоречат друг другу?]



к настоящему времени данные **не оправдывают использования антибиотиков** в случае преждевременных родов при интактном плодном пузыре⁵.

Тем не менее и с этим выводом можно поспорить, если, например, вспомнить о том факте, что многие пациентки развивающихся стран безграмотны и бедны, вследствие чего поздно становятся на учёт по беременности. Вполне возможно, что именно у них профилактическая антибиотикотерапия могла бы быть оправданной (обратим внимание, что авторы первого исследования — тайские учёные). Однако нельзя забывать и о второй стороне вопроса: о значительной стоимости недельной дозировки антибиотиков, особенно макролидов или β -лактамов, достигающей \$20. Эти соображения становятся серьёзным препятствием на пути внедрения противинфекционной профилактики у беременных, поскольку

ку такая сумма вполне сопоставима со средней месячной зарплатой рабочего в Нигерии.

Получается, вывод, как это часто бывает в заключениях evidence based medicine, неокончателен: нужно провести больше рандомизированных контролируемых работ с соответствующими клиническими конечными точками.

В целом же создаётся впечатление, что вопрос назначения антибиотиков сдвинется с мёртвой точки лишь тогда, когда появятся достоверные маркеры **субклинической** инфекции. Тогда точно потребуются дополнительные исследования, чтобы выявить женщин из группы риска по преждевременным родам, которым антибактериальное лечение при интактном плодном пузыре может принести пользу в виде пролонгирования беременности. Следующий шаг в каждом случае — подбор эффективных антибиотиков, позволяющих эли-

минировать конкретные инфекционные агенты и тем самым решить проблему инфекционно обусловленных преждевременных родов.

Кюретаж при неполном аборте

Известно, что примерно 15% диагностированных случаев беременности прерывается как самопроизвольно, так и ятрогенно⁶. Правильное ведение аборт — распространённая проблема, адекватное решение которой существенно влияет на репродуктивное здоровье женщин и требует от работников службы здравоохранения затраты значительных ресурсов. Нельзя забывать и об осложнениях хирургического аборта: воспалительных заболеваниях, легко переходящих в хроническую форму, повреждениях органов репродуктивной системы, вторичном бесплодии. В этом контексте возможности антибиотикопрофилактики представляются весьма заманчивыми: если приуроченное к кюретажу применение противомикробных средств окажется эффективным, врачи смогут предотвращать хотя бы инфекционную часть нежелательных последствий прерывания беременности!

К сожалению, результаты использования антибиотиков перед хирургической эвакуацией содержимого матки у женщин с неполным абортом (опасным вариантом прерывания беременности с точки зрения воспалительных осложнений) противоречивы настолько, что практические рекомендации разных акушерско-гинекологических школ радикально разошлись. Если в одних клинических центрах принято проводить антибиотикопрофилактику, то в других терпеливо ждут симптомов инфекции и только потом назначают антибиотики, лишь бы не «стрелять из пушки по воробьям». Кто же прав? Поиск истины побудил исследователей оценить эффективность



© Михаил Копылов / Фотобанк Гори

[Многие пациентки развивающихся стран безграмотны и бедны, вследствие чего поздно становятся на учёт по беременности. Вполне возможно, что именно у них профилактическая антибиотикотерапия могла бы быть оправданной.]

антибиотикопрофилактики во время выскабливания стенок полости матки по поводу задержки остатков плодного яйца. Однако «улов» оказался небогат.

В 2007 году специалисты Университета Южной Каролины⁷ выполнили широкомасштабный поиск данных в Кокрановском регистре «Контролируемые испытания», базах данных Pubmed/MEDLINE, EMBASE и Popline. Исследователей интересовали рандомизированные сравнения эффективности антибиотикопрофилактики с показателями группы контроля при неполном аборте. К сожалению, несмотря на актуальность проблемы и обширные источники поиска, «накопать» удалось лишь две работы, из которых в анализ вошло только одно исследование с участием 140 женщин. Второе клиническое испытание, хотя и было достойно организовано, осталось незавершённым из-за перерасхода отпущенных средств на длительное динамическое наблюдение. По результатам одного оставшегося исследования удалось выяснить лишь то, что в основной и контрольной группах (женщины, принимавшие антибиотики и обходившиеся без них) различий в количественных показателях послеабортной инфекции выявлено не было.

[По данным исследований, внутриматочная контрацепция была признана безопасной как на фоне приёма антибиотиков, так и без них.]

Недостаточная изученность столь важной проблемы, как роль антибиотиков в предупреждении инфекционных осложнений аборт, очень беспокоит экспертов ВОЗ. Из-за малой доступности медицинской помощи и методов планирования семьи в развивающихся странах нежелательная беременность и индуцированный аборт встречаются гораздо чаще, чем в экономически развитых. В Южной Африке неполный аборт — самая распространённая причина госпитализации в гинекологические отделения, а осложнения аборта наиболее часто приводят к материнской смертности и тяжёлой материнской заболеваемости в этом регионе. Неосложнённый неполный аборт уже сам по себе представляет большую проблему в развивающихся странах, а когда ситуация усугубляется послеабортными осложнениями (тяжёлое кровотечение, сепсис), количество времени и ресурсов, необходимых для коррекции этих состояний, катастрофически возрастает⁶. Именно поэтому так необходимы доказательные данные по вопросам антибиотикопрофилактики.

Вполне можно понять, почему и в России так распространена антибиотикопрофилактика при хирургических абортах. С одной стороны, давит ответственность за безопасность выполняемого аборта. С другой стороны, существует традиционная, странно «компромиссная» тактика выскабливаний при «не очень хороших» мазках либо даже совсем без них. Всё это попросту вынуждает врача перестраховываться. Так и получается, что рациональная антибиотикопрофилактика, одобренная клиническими фармако-

логами (внутривенное введение цефалоспоринов за 30 мин до операции), перерастает в 7-дневный курс инъекций самых разных растворов антибиотиков.

Установка внутриматочного контрацептива

Сходная ситуация, связанная с перестраховкой акушеров-гинекологов, сложилась и с антибиотикопрофилактикой при установке внутриматочных контрацептивов. Вместе с тем данных по этому вопросу существенно больше.

Исследователи знаменитого Треугольного исследовательского центра (Research Triangle Park), расположенного в Северной Каролине (США), в 2007 году проанализировали данные рандомизированных контролируемых исследований, посвящённых профилактической антибиотикотерапии при введении внутриматочных контрацептивов⁸. При этом эффективность назначения доксициклина либо азитромицина сравнивали с действием плацебо или отсутствием антибактериальной профилактики вовсе. Учёные ориентировались на число воспалительных заболеваний органов малого таза, внеплановые визиты пациенток к врачу и случаи досрочного извлечения внутриматочного контрацептива в течение 3 мес после введения.

Оказалось, что профилактическая антибиотикотерапия не приносит большой пользы: все включённые в обзор исследования сообщали о низком риске инфекции, ассоциированной с внутриматочными контрацептивами, вследствие чего использование средств внутриматочной контрацепции было признано безопасным как на фоне приёма антибиотиков, так и без них. Наименьшие различия отмечались в популяциях женщин с низкой распространённостью инфекций, передаваемых половым путём.

Внутриматочная контрацепция переживает настоящий ренессанс. Мощным толчком для этого послужило широкое распространение внутриматочной гормональной системы. Уже забыты досадные неудачи с полифиламентными нитями, «поднимавшими» инфекцию в матку вследствие «эффекта фитиля», однако насторожённость в отношении внутриматочных контрацептивов осталась. Вероятно, она должна реализоваться не в слепом назначении антибиотика, а в более ответственном подборе пациенток, для которых именно внутриматочная контрацепция предпочтительнее остальных методик.



Доказательная медицина — модный тренд современности. Многими врачами данные метаанализов воспринимаются как схема для слепого исполнения. Однако ситуации, когда доказательные данные противоречат друг другу, всё же встречаются и могут поставить в тупик недостаточно пытливых пользователей evidence based medicine. **SP**

Библиографию смотри на с. 94–95.

Верный ответ

Новые разработки Gedeon Richter в области контрацепции

Общая численность женщин, нуждающихся в эффективной контрацепции, в современной России составляет около 40 млн (возрастной период 15–50 лет). И все они, даже не осознавая этого, стоят перед выбором — аборт или контрацепция.

Большинство наших соотечественниц до возникновения нежелательной беременности не склонны осознавать, что повседневность самим фактом сексуальной жизни настоятельно требует от них окончательно и бесповоротно определиться со своим отношением к самим себе, к своему репродуктивному здоровью и к будущим детям.

Сегодня без возможностей рациональной контрацепции практикующий акушер-гинеколог не мыслит себя как профессионал. Ещё недавно на одни роды в нашей стране приходился один аборт. Сегодня это соотношение немного более приемлемо — один аборт на 1,5 родов. Когда же мы достигнем показателя «один аборт на 5–6 родов», что уже сейчас отмечают в развитых странах? Именно от современной медицины зависит, насколько заметно будет усиливаться тренд по сокращению числа абортов. Это наши усилия и наши возможности.

И очень здорово, когда эти возможности расширяются.

Снижение числа абортов означает, что в массовом сознании контрацептивы шагнули далеко вперёд, стали «понятнее» как самим врачам, так и пациенткам. Расширяя спектр контрацептивов в 2012 году, компания Gedeon Richter среди прочего выводит на российский рынок три новых средства — КОК «Димиа» и «Силует», а также внутриматочный контрацептив «Голддили Эксклюзив».

Новый стандарт КОК

Комбинированный оральный контрацептив «Димиа» — хорошая новость для российского рынка. Он содержит 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона, гестагена IV поколения; режим дозирования — 24+4: 24 дня приёма действующих веществ и 4 дня индифферентных таблеток. Клинически это обеспечивает самые разнообразные благоприятные действия. В первую очередь благодаря микродозе эстрогенов «Димиа» — оптимальный вариант контрацепции для молодых женщин (младше 25 лет), позволяющий сгладить неблагоприятные гормональные колебания, столь свойственные этому периоду становления эндокринной и половой систем.

Гестаген IV поколения **дроспиренон** — один из самых изученных аналогов прогестерона; столь обширной доказательной базы нет ни у одного другого гестагена. У женщин репродук-

тивного возраста доказано его множественное позитивное влияние. Очевидно, именно поэтому, как только появились первые КОК с дроспиреноном, врачебное сообщество заговорило об эпохе лечебной контрацепции.

Основные преимущества

- «Димиа» показывает высокую контрацептивную эффективность — индекс Перля составляет 0,41–0,83 при хорошем контроле менструального цикла¹.
- Одно из неожиданно приятных свойств дроспиренона — его очевидные антиандрогенные свойства. «Димиа» нормализует состояние кожи, обеспечивает косметический и лечебный эффект при акне², идиопатическом гирсутизме, андрогенной алопеции³.
- Ещё одно важное свойство дроспиренона — антиминералокортикоидный эффект. Блокируя ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, дроспиренон не провоцирует задержку жидкости в организме и даже проявляет слабое диуретическое действие⁴. Таким образом, при приёме «Димии» не возникают отёки, метеоризм, головная боль, масталгия.
- Доказано, что дроспиренон напрямую подавляет размножение преадипоцитов жировой ткани⁵, уменьшает аппетит в предменструальной фазе цикла⁶.
- «Димиа» эффективно устраняет признаки предменструального синдрома^{1,7}.

Но и это не всё. «Димиа» не повышает риск тромбоэмболических осложнений⁸, обеспечивает стабильность глюкозного профиля (в связи с чем может быть назначена женщинам при нарушениях углеводного обмена⁹), не влияет на липидный профиль¹⁰. Кроме того, «Димиа» профилактирует сосудистый и миокардиальный фиброз (кардиопротекторное действие¹¹), не провоцирует судороги мышц конечностей⁴.

Укороченный до 4 дней безгормональный интервал предупреждает выраженные гормональные колебания, сопровождающие 7-дневный перерыв при классической схеме КОК (21/7). Такое увеличение длительности гормональных влияний обеспечивает меньшую частоту побочных эффектов. Кроме того, присутствие в упаковке четырёх таблеток плацебо гарантирует соблюдение режима приёма препарата и надёжность контрацептивного действия «Димии», которая доказала свою биоэквивалентность оригинальному препарату (подтверждено регистрационным удостоверением Государственного реестра лекарственных средств №ЛП-001179).

Кому рекомендовать?

«Димиа» можно назначать всем женщинам репродуктивного возраста.

Без нежелательного роста

КОК «Силует» — новая возможность лечебной контрацепции для пациенток с эндометриозом (а это до 5–10% женской популяции)¹². Гибридный микродозированный препарат содержит 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг диеногеста — единственного гестагена для приёма внутрь, разрешённого в лечении эндометриоза¹³. Режим приёма циклический: 21/7.

Основные преимущества

- Хороший контроль менструального цикла благодаря дозировке этинилэстрадиола.
- Как гибридный гестаген диеногест обладает ценными качествами 19-нортестостерона и прогестерона, что минимизирует андрогенные, эстрогенные и глюкокортикоидные побочные эффекты¹⁴.
- Значительное сродство диеногеста к прогестероновым рецепторам обеспечивает антипролиферативное действие, блокирующее рост эндометриозных очагов¹⁵.
- Доказана безопасность длительного применения препарата «Силует»¹⁶.

Кому рекомендовать?

«Силует» можно рекомендовать пациенткам репродуктивного возраста с эндометриозом (в том числе в анамнезе), нуждающимся в длительной контрацепции.

Золотая? Эффективная!

«Голдлили Эксклюзив» — внутриматочное средство, одной из главных особенностей которого выступает использование при его производстве **обычного золота**. Т-образный пластиковый корпус (повторяет анатомическую форму полости матки, после введения занимает естественное положение, не вызывая дискомфорта) обвит спиралью из тончайшей проволоки, покрытие которой состоит из сплава меди и золота.

Ионы золота нужны для обеспечения стойкости сплава. Например, срок эксплуатации медьсодержащих внутриматочных средств ограничен 3–5 годами, поскольку медь — мягкий нестойкий металл, что становится причиной постепенного разрушения ВМС (выплоть до фрагментации). А вот золото препятствует разрушению¹⁷, поэтому срок эксплуатации «Голдлили Эксклюзив» составляет уже 7 лет.

У женщин со склонностью к ВЗОМТ (и без таковой) чрезвычайно уместным оказывается давно известный бактерицидный и фунгистатический эффект ионов золота.

Основные преимущества

- Индекс Перля 0,7–0,8 — риск беременности сопоставим с показателями гормональных контрацептивов.
- Двойная защита от нежелательной беременности — электрохимическая (усиленная воздействием ионов золота) и за счёт эффекта «инородного тела».
- Три размера: мини (высота 24 мм, ширина плечиков 24 мм), короткий (высота 26 мм, ширина 32 мм), нормальный (высота 33 мм, ширина плечиков 32 мм). Реальная площадь поверхности составляет 240 мм².
- Низкая степень отторжения за счёт содержания золота.
- Пролонгированное применение (7 лет).
- Восстановление фертильности сразу после удаления контрацептива из полости матки.

Кому рекомендовать?

«Голдлили Эксклюзив» можно рекомендовать женщинам, у которых есть постоянный половой партнёр, при наличии противопоказаний к приёму КОК, во время лактации, а также при склонности к аллергии.



Все три новинки служат одной далеко идущей цели — расширяют возможности врача при назначении рациональной контрацепции. Уверены, что уже в следующем, 2013 году впервые в современной истории России будет проведено менее 1 млн аборт. И новые контрацептивы будут иметь к этому непосредственное отношение.



Библиографию см. на с. 94–95.

StatusPraesens

Для библиографических ссылок

- Климова О.И. Пути увеличения приверженности лечению женщин с вульвовагинальным кандидозом // StatusPraesens. М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2012. — №3 (9). — С. 59–62.



притягательность комфорта

Пути увеличения приверженности лечению женщин с вульвовагинальным кандидозом



Автор: Ольга Ивановна Климова, канд. мед. наук
(Москва)

Копирайтинг: канд. мед. наук Светлана
Маклецова, Хильда Симоновская

Грибковая «эпидемия» — общеклиническая проблема, беспросветный ежедневный поединок с которой ведут не только акушеры-гинекологи и дерматовенерологи, но и практикующие врачи большинства специальностей. Миллиардные инвестиции и годы исследований, сотни лекарственных препаратов, десятки схем лечения — а каков результат? Лишь каждая четвертая женщина в мире никогда не переживала эпизод вульвовагинального кандидоза, 50% перенесли заболевание не менее 2 раз, а 5% сталкиваются с рецидивами каждые 2 мес^{1,2}.

Несмотря на доказанную эффективность существующих противогрибковых средств и относительно медленное развитие устойчивости у грибов³, эпидемиологическая ситуация в отношении кандидоза не улучшается^{4,5}. С чем это связано? Каково эффективное решение?

Причины высокой распространённости вульвовагинального кандидоза, в том числе рецидивирующего, довольно многочисленны. Однако если соматические заболевания макроорганизма (в первую очередь сахарный диабет и иммунодефициты) стоят особняком, то остальные прекрасно группируются вокруг свойств самого возбудителя. Среди последних наиболее часто говорят о безвременной утраченной чувствительности кандид к антимикотикам, о *non-albicans* видах (которые к стандартным противогрибковым антимикотикам чувствительны в незначимых количествах), о безнадежно устаревших схемах лечения.

И единственное, о чём вспоминают нечасто, — так это о пресловутой комплаентности. А между тем именно это понятие, не так давно вошедшее в рос-

сийскую клиническую практику, легко объединяет все вышеперечисленные причины.

Инерция сознания

Комплаентность (от англ. *compliance*), или приверженность лечению, — крайне любопытный феномен, который чрезвычайно редко принимают во внимание во время клинических испытаний того или иного средства (если только не поставлена задача оценить именно этот параметр в группе пациентов). А ведь это как понятие инерции в физике: в вакууме (в космосе, например), согласно закону сохранения энергии, физическое тело будет двигаться очень долго с начальной приданной скоростью почти без замедления, но попробуйте

[Сопротивление напрямую зависит от того, насколько врачебные назначения вмешиваются в привычный распорядок жизни пациента. А вмешиваются они обычно довольно существенно.]



[Золотое правило — отдавать предпочтение местному лечению, если такая возможность есть, — выстрадано поколениями американских врачей.]

добиться такого же эффекта на Земле, где нельзя исключить трение!

Комплаентность — явление совершенно из того же разряда, по сути — степень сопротивления лечению (осознанного или нет — не так важно!) со стороны пациента. И это сопротивление напрямую зависит от того, насколько врачебные назначения вписываются в привычный распорядок жизни. А вписываются они обычно довольно существенно.

Неудивительно, что в среднем только треть пациентов досконально соблюдают все врачебные рекомендации. Согласно систематическому обзору 2001 года⁶, объединившему результаты 76 исследований, комплаентность ухудшается параллельно росту частоты приёма/применения лекарственных средств: при необходимости однократного приёма врачебные рекомендации соблюдают в среднем **79%** пациентов,

двукратного — **69%**, трёхкратного — **65%**. Если же нужно принимать препарат 4 раза в день, то аккуратно следовать врачебным рекомендациям готовы **только половина пациентов (51%)**.

Именно поэтому, отражая прекрасноту мечтания человечества об излечении любой болезни с помощью одной таблетки, научные разработки идут в сторону уменьшения кратности использования препаратов. COMPLAINT-ности 100% можно добиться только в одной ситуации — когда лекарственное средство применяется лишь однажды. Сразу после установления диагноза и с гарантией полного излечения при отсутствии побочных эффектов.

И хотя подобные средства для лечения генитального кандидоза в настоящее время существуют, далеко не все из них характеризуются уровнем комплаентности, сопоставимым с клинической эффективностью (хоть и достигнутой

в ходе качественных клинических испытаний, соответствующих всем требованиям доказательной медицины). Одна из самых авторитетных мировых организаций — Центр по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) — в своих рекомендациях 2010 года по лечению заболеваний, сопровождающихся влагалищными выделениями, среди антимикотиков для лечения вульвовагинального кандидоза на первое место поставила бутаконазол⁷. И одна из причин — высокая комплаентность при его назначении. Попробуем разобраться, почему это так.

Местно — это хорошо

Боязнь побочных эффектов — одна из самых распространённых причин низкой комплаентности пациентов. Небезразлично системное воздействие назначенного препарата и для врача, поскольку, например, в США, где FDA тщательнейшим образом мониторирует побочные эффекты (а также смертность от них и финансовые затраты на лечение их последствий), каждый зафиксированный случай нежелательного воздействия — повод для исков в страховые компании и обращения в судебные инстанции.

Золотое правило — отдавать предпочтение местному лечению, если такая возможность есть, — выстрадано поколениями американских врачей. И генитальный кандидоз, конечно, не исключение. Чем меньше всасывается препарат при местном его назначении, тем более востребован он врачебным сообществом. Местное введение позволяет обеспечивать высокие концентрации действующего вещества и минимальную системную абсорбцию^{4,8}: например, при местном введении крема бутаконазола в системный кровоток попадает только **1,7%** введённой дозы². Именно местное применение стало одним из аргументов для CDC, определивших приоритет бутаконазола.

Кстати, клинические исследования^{4,9} показали, что максимальную приверженность лечению женщины проявляют именно при местном применении. Им также важно не принимать внутрь ксенобиотики без настоятельной необходимости.

Удобство как потребность

Как бы мы ни сокрушались, что медицина в современном мире превращается в сферу обслуживания, действительность каждый раз убеждает нас в том, что комфорт пациента — одна из составляющих врачебной практики. От чистого сердца позаботиться о том, чтобы женщине было удобно, можно и не превращаясь в «обслуживающий персонал» — специалисты, стремящиеся хорошо выполнять свою работу, делают это из любви к профессионализму.

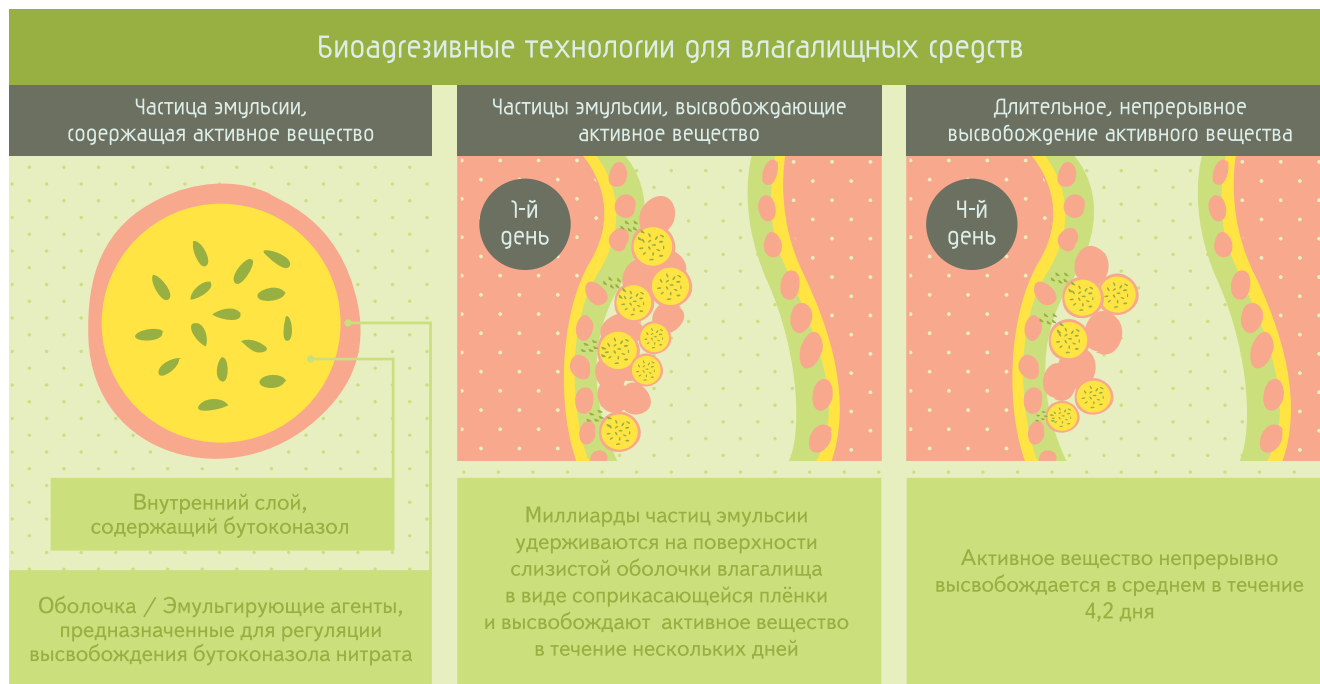
Одна из больших проблем местного лечения вагинальных инфекций заключается именно в неудобстве для женщины. Зная, что для эффективного воздействия во влагалище свеча должна «расплавиться» и растечься по его стенкам, гинекологи назначают лекарственные средства строго на ночь, рекомендуют вводить свечи «как можно дальше», напоминают о необходимости полежать. Однако предотвратить вытекание невозможно: это происходит при первом же вставании женщины с постели, бельё при этом неминуемо пачкается. 29% женщин именно этот факт считают серьёзным неудобством.

Чтобы избавиться от такого неприятного эффекта, американские учёные разработали (а потом и запатентовали) так называемую биоадгезивную технологию VagiSite™. Если обычная эмульсия (типа крема для лица или майонеза) содержит микрокапли масла (жира) в водной основе, то крем бутаконазола — тоже эмульсия, однако в ней каждая микрокапля двухслойна: внутри содержится раствор действующего вещества, в нашем случае бутаконазола, а снаружи — липид-

ный слой. В итоге микрокапли долго (96 ч и более¹⁰) удерживаются на слизистой оболочке влагалища, а гидрофобный покровный слой не только защищает действующее вещество от смывания и растворения, но и выступает в роли депо препарата. Клинический итог: в такой лекарственной форме бутаконазол намного меньше вытекает из влагалища, вплоть до того, что некоторые женщины используют его независимо от времени суток. Очевидно, для них это удобно.

Не менее важный аспект удобства — кратность применения препарата. Медицинская процедура может быть даже неприятной, однако проблем с комплаентностью не возникнет, если она окажется однократной. Общее правило — чем меньше кратность приёма, тем выше приверженность — работает и в случае вагинальных инфекций.

Рекомендуемая доза бутаконазола для лечения острого генитального кандидоза — **однократная аппликация 100 мг бутаконазола нитрата (5 г 2% крема в одноразовой упаковке)**. В случае же рецидивирующего кандидоза ситуация с точки зрения комплаентности выходит из-под контроля: например, в качестве одного из вариантов рекомендации CDC¹¹ предлагают пероральную монотерапию высокими дозами азольных препаратов или назначение интравагинальных форм (азолы или полиеновые средства) на 14 дней. Затем предусмотрена поддерживающая терапия на протяжении долгих 6 мес: либо 150 мг флуконазола еженедельно, либо регулярное применение интравагинальных противогрибковых средств. Но вот аргументация для CDC: биоадгезивные технологии фиксации действующего вещества на слизистой оболочке влагалища



[Если прочие местные средства за счёт своего перехода в жидкое состояние быстро вытекают из влагалища, то биоадгезивные свойства бутаконазола позволяют ему более 4 сут (!) сохраняться на влагалищной стенке в эффективных концентрациях.]



Caution!

Поскольку современные вагинальные суппозитории часто содержат минеральное масло, повреждающее изделия из латекса или резины, с пациенткой следует заранее обсудить нюансы контрацепции — в течение 72 ч после введения свечи не стоит полагаться на презервативы или влагалищные диафрагмы.

Кстати, это серьёзный повод задуматься о возможности назначения КОК, поскольку данная группа препаратов не только предупреждает беременность с убедительным индексом Перля, но и корректирует гормональный фон, в частности — абсолютную или относительную гиперэстрогению, предрасполагающую к рецидивам кандидоза за счёт более эффективного созревания влагалищного эпителия, богатого гликогеном.

(см. выше) позволяют сделать лечение рецидива вульвовагинального кандидоза значительно менее обременительным для пациентки — две аппликации бутоконазола с интервалом в 7 сут. Для обеспечения длительной противорецидивной терапии при хроническом кандидозе половых органов достаточно применения одного аппликатора за неделю до очередной менструации (всего раз в месяц!) в течение полугода^{2,10}.

Помочь быстро и эффективно

Ещё один важный аспект, от которого зависит комплаентность, конечно же, эффективность препарата. И здесь понятие «эффективность» следует разделить на две составляющие. Первая — субъективные ощущения женщины, которая на самом деле пришла к врачу с одной целью: избавиться от мучительной симптоматики (зуда, жжения и выделений). Именно поэтому для самих женщин чрезвычайно важно время, которое пройдёт до первых признаков улучшения. По сравнению с другими антимикотиками (миконазол, флуконазол) у бутоконазола эти показатели довольно комфортны: в среднем пациентки ощущают облегчение уже через 17,5 ч¹², причём в течение первых суток число женщин с выраженными клиническими проявлениями снижается почти в 3,5 раза¹³.

Однако с врачебной точки зрения эффективность простирается гораздо дальше симптоматического улучшения. Гораздо важнее вторая составляющая эффективности — устранение причины болезни, в данном случае — кандид.

Как известно, около 25% кандидозов в России обусловлено *non-albicans* видами кандид¹⁴: *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*. Именно этот факт — ключ почти к половине рецидивов кандидоза: наиболее часто назначаемый врачами флуконазол против *non-albicans* видов попросту не работает или работает очень слабо*. Отсюда и рецидивирующее течение. У подавляющего большинства штаммов *C. glabra-*

ta, *C. krusei*, *C. parapsilosis* чувствительность к бутоконазолу сохранена^{15,16}.

Кроме того, с практической точки зрения для обеспечения максимального антимикотического действия очень важен срок экспозиции действующего вещества. И если прочие местные средства за счёт своего перехода в жидкое состояние быстро вытекают из влагалища, то биоадгезивные свойства бутоконазола позволяют ему более 4 сут сохраняться на влагалищной стенке в эффективных концентрациях. Особенно правильно, что воспользоваться этим техническим достижением женщины могут в любое удобное время без риска для гардероба и необходимости «стоять на голове».

Скорее всего, быстрое устранение симптоматики и исчерпывающая антимикотическая активность (как важные составные части **суммарно высокой приверженности лечению**) стали вескими доводами, склонившими CDC к тому, чтобы поставить бутоконазол на первое место среди рекомендованных при вагинальном кандидозе противогрибковых средств.



Мы живём в очень интересное время: на наших глазах постепенно решаются сложнейшие проблемы современности, и весьма вероятно, что вопрос кандидоза, в том числе в целях достижения максимально возможной комплаентности, в будущем тоже будет решён раз и навсегда — например, вакцинацией. Однако сегодня идут лишь начальные фазы испытаний^{2,17,18}, результатов которых мы будем ждать с большим нетерпением, а до тех пор ежегодно примерно 220–250 тыс. женщин с острым или рецидивирующим кандидозом (такова примерная заболеваемость) российским врачам придётся назначать антимикотическую терапию.

И будет правильнее, если при выборе лекарственного средства мы будем опираться на три характеристики: эффективность, безопасность и **комплаентность**. **SP**

* (см. интервью «Дрожжи атакуют» с М.Б. Хамошиной в журнале StatusPraesens #3 [6] за 2011 год).



КОМФОРТ
ОДНОЙ
ДОЗЫ



- Новинка в области лечения «молочницы»
- Технология VagiSite™**
- Уникальный метод введения



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 987-15-55, Факс: (495) 987-15-56 E-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru
Рег. уд. П № 015895/01 от 30.06.2010 | * Единственный в России на основе бутаконазола | ** Ваги Сайт™

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

РЕКЛАМА



техно
будущее
сегодня

StatusPraesens

Для библиографических ссылок

• Обоскалова Т.А., Глухов Е.Ю., Плотко Е.Э. и др. Растворы, кавитированные низкочастотным ультразвуком, — альтернатива антибиотикам? // StatusPraesens. М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2012. — №3 (9). — С. 65–69. • Уракова Н.А., Гаускнехт М.Ю. Гипоксия плода: новые возможности диагностики // StatusPraesens. М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2012. — №3 (9). — С. 70–73.

ультразвуковая демедицинализация?

Растворы, кавитированные низкочастотным ультразвуком, —
альтернатива антибиотикам?



Авторы: Татьяна Анатольевна **Обоскалова**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии Уральской государственной медицинской академии Минздравсоцразвития (Екатеринбург); Евгений Юрьевич **Глухов**, канд. мед. наук, доц той же кафедры; Евгений Эдуардович **Плотко**, канд. мед. наук, доц той же кафедры; Инна Вадимовна **Лаврентьева**, канд. мед. наук, ассистент той же кафедры; Екатерина Игоревна **Нефф**, канд. мед. наук, ассистент той же кафедры; Юрий Евгеньевич **Цудаков**, зав. отделением ранних сроков беременности ГБ №7 г. Екатеринбург

Копирайтинг: Хильда Симоновская, Татьяна Рябинкина

Несмотря на достигнутые успехи, послеродовые инфекционные и септические осложнения, к сожалению, по сей день остаются реально-стью клинического акушерства. Они развиваются у 2–10% родильниц и в структуре материнской смертности делят первые места с акушерскими кровотечениями¹. Чаще встречаются лишь экстрагенитальные заболевания. Тяжёлый эндометрит после вагинальных родов в структуре послеродовых инфекционно-воспалительных заболеваний составляет 5–7%, а после кесарева сечения — 23–25%. В 15–18% случаев послеродовой эндометрит сочетается с нагноением кожных швов². Учитывая, что с каждым годом число кесаревых сечений возрастает, внедрение новых, высокоэффективных технологий для лечения послеродовых инфекций становится всё актуальнее.

А между тем патогенный микромир с каждым годом обучается существовать в условиях медикаментозных атак, формируя штаммы суперинфектов*. Очевидно, что вектор дальнейшего развития всех медицинских отраслей, включая акушерство и гинекологию, должен быть направлен на **демедицинализацию и поиск принципиально новых способов борьбы с инфекционными агентами**. И некоторые из этих способов уже предложены, апробированы и доказали свою эффективность. Один из них — низкочастотный ультразвук.

Микромеханизм и макроэффект

Существует несколько механизмов действия низкочастотного ультразвука на живую ткань, и все их объединяет одно — они способствуют регенерации. Так, сочетание **микровибрации и тепла** обеспечивает массажно-циркуляторный эффект, в то же время избирательно уве-

* Алеев И.А. Апокалипсис от B03 // StatusPraesens. 2012. №2 (8). С. 13–15.

личивая проницаемость клеточных мембран^{3–5}. **Нейрорефлекторные** воздействия (снижение проводимости по аксонам, преходящая блокада синапсов) проявляются анальгезией, гипосенсибилизацией и ослаблением признаков воспаления^{6–9}. Все эти влияния давно с успехом применяются в медицине, а вот изменения, происходящие при воздействии ультразвука на жидкость, привлекли внимание специалистов сравнительно недавно. При этом исключительно важно, что воздействие ультразвука на ткани может быть как контактным (через жидкостную среду), так и непрямым, бесконтактным — когда ткани просто **орошают** раствором жидкости, обработанной ультразвуковой установкой и содержащей кавитационные пузырьки.

[Низкочастотный ультразвук и кавитация механически разрушают клеточные стенки бактерий и грибов.]

Теперь о самой кавитации. Под этим термином понимают **образование микроскопических пузырьков газа** и/или пара в среде, подвергшейся воздействию ультразвука. За счёт высокочастотной вибрации в жидкости образуются участки с пониженным давлением, на месте которых мгновенно формируются пузырьки, наполненные негорячим паром. Особенно выражен этот процесс в жидкости, прилегающей к границе различных по акустической плотности сред. Именно кавитация обеспечивает наиболее цен-

ные биологические эффекты ультразвука, такие как **разрушение бактериальных плёнок** и **усиление поступления в ткани лекарственных веществ**¹⁰.

Выраженное **бактерицидное действие** низкочастотного ультразвука и вызванной им кавитации обуславливается механическим разрушением клеточных мембран бактерий и грибов, а инаktivация вирусов происходит за счёт их окисления свободными радикалами и перекисью водорода, на короткий срок образующимися в кавитированной жидкости^{5,9,11,12}. Кроме прямого губительного воздействия, повреждение мембран нарушает метаболизм патогенов, в результате чего устойчивость микроорганизмов к антибиотикам и дезинфектантам возрастает^{9,13}. Поэтому при использовании

обычных дозировок препаратов наблюдается более заметный терапевтический эффект^{14,15}.

Не менее важно, что под воздействием кавитации клеточные элементы раневого отделяемого буквально «взрываются», из них высвобождаются лизосомальные ферменты, хемотаксические факторы, бактерицидные катионные белки и биогенные стимуляторы, возрастает протеолитическая активность экссудата. Некротический слой фрагментируется и отслаивается, в очаг легко проникают фа-

гоцитирующие нейтрофилы¹⁶. Однако регенерация тканей ускоряется не только вследствие **интенсивного очищения раны**, но и благодаря тому, что ультразвук **стимулирует синтез коллагена**, созревание соединительной ткани и способствует формированию более эластичного рубца^{7,8,17–19}. Другие ценные эффекты — расширение кровеносного русла, в 2–3 раза повышающее регионарный кровоток, развитие коллатеральных сосудов^{20,21}.

Хорошо работает!

Применение кавитированных растворов прошло уже несколько клинических апробаций с совсем неплохим результатом. Например, в лечении послеродовых гнойно-септических заболеваний.

С начала 2011 года в observational акушерском отделении Центральной городской больницы №7 г. Екатеринбурга²² эту методику применяют в комплексной терапии сразу трёх опасных послеродовых ситуаций:

- 1) послеродовой эндометрит и эндометрит (после родов, медицинского или самопроизвольного аборта);
- 2) послеродовые язвы промежности;
- 3) нагноение послеоперационных швов передней брюшной стенки после кесарева сечения* (исключение: при наличии зрелых грануляций на раневой поверхности контактная обработка противопоказана)²³.

* Видео см. на сайте www.praesens.ru/272.

Эффекты медицинского ультразвука: немного физики

Кавитационное барботирование — интенсивное перемешивание жидкости волнами кавитационных пузырьков. При этом формируется значительная площадь взаимодействия на границе «жидкость — стенки полости», что стимулирует физико-химические и обменные процессы.

Фрагментация — разрушение некротических тканей и фибриновых наложений; перевод детрита в коллоидное состояние позволяет качественно очистить гнойную рану и удалить кровяные сгустки из послеоперационной раны.

Тепловой эффект — энергия механических колебаний при контакте ультразвукового инструмента с тканями превращается в тепловую, усиливая микроциркуляцию; на большой мощности она вызывает коагуляцию тканей.

Распад молекул воды, активация свободнорадикального окисления — кавитация приводит к образованию перекиси водорода и короткоживущих свободных радикалов (ионов водорода и кислорода), оказывающих бактерицидный эффект^{19,24,25}.

Импрегнация тканей — ультразвук с частотой до 100 кГц способствует проникновению лекарственных веществ в воспалённую ткань на глубину до 9 мм²⁶. При этом одновременно возрастает проницаемость клеточных мембран²⁷, благодаря чему концентрация вещества в ткани в 3–5 раз превышает минимально эффективную. Глубина проникновения лекарства в подкожную клетчатку — до 6,3 мм, в мышцу — до 4 мм.

Каждое из этих состояний относят к неприятной статистике септических послеродовых осложнений, по которой оценивают в том числе качество работы родильного стационара. Здесь главное — вылечить быстро и эффективно. И именно в таких случаях ультразвук показал себя с лучшей стороны.

Кстати, «полигон» для испытаний был выбран самый подходящий: в ЦГБ №7 г. Екатеринбурга из всех регионов Свердловской области госпитализируют пациенток с послеродовыми инфекционными осложнениями — 600—620 женщин в год.

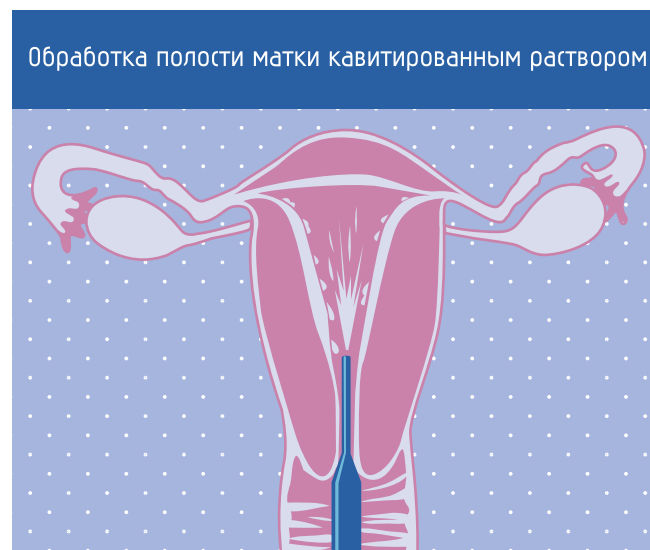
Результаты клинической апробации новой методики оказались весьма обнадеживающими. Промывание полости матки водными растворами фурацилина или хлоргексидина (обратите внимание на заурядность антисептиков!), кавитированными низкочастотным ультразвуком, позволило **уменьшить число хирургических манипуляций для опорожнения полости матки (вакуум-аспирация, кюретаж) на 30% и сократить сроки лечения в стационаре на 20%.** Клинические примеры говорят сами за себя.

Пример №1. Больная П., 26 лет. Поступила в наблюдательное акушерское отделение на 15-е сутки после родов в связи с послеродовым эндометритом. Жалобы на боль внизу живота, кровянисто-гнойные выделения из половых путей с запахом, слабость, утомляемость. Объективно: матка увеличена до размеров 14—15-недельной беременности, болезненна при пальпации, цервикальный канал проходим для одного пальца. По данным УЗИ, матка увеличена до 154×108×112 мм, что значительно превышает норму для послеродового периода. Полость матки расширена до 38 мм. При бактериологическом исследовании — массивный рост *E. coli*.

На фоне антибактериальной терапии проведены четыре ежедневные процедуры ультразвуковой обработки полости матки раствором фурацилина. В течение суток после окончания процедур боль прошла, улучшилось самочувствие. Объективно: выделения стали слизисто-сукровичными, матка уменьшилась до размеров 7 нед беременности; по данным УЗИ, внутренний зев сомкнулся. При контрольном бактериологическом исследовании отделяемого из полости матки не было обнаружено бактериального роста. Пациентка выписана на 7-е сутки (!) с выздоровлением.

Пример №2. Больная В., 27 лет. Переведена из родильного дома на 8-е сутки с эндометритом после кесарева сечения. Жалобы: тянущая боль внизу живота, кровянисто-гнойные выделения из половых путей с запахом, лихорадка до 37,8 °С. При обследовании обнаружено увеличение матки до 16 нед. Матка мягковатой консистенции, болезненна при пальпации, внутренний зев шейки матки свободно пропускает два пальца. В анализе мазка обнаружено до 70 лейкоцитов в поле зрения, бактериологически — обильный рост *E. coli*. По результатам УЗИ: матка 162×82×144 мм, ширина полости матки 19 мм, инфильтрация миометрия, сгустки фибрина. На фоне антибактериальной терапии выполнена мануальная вакуумная аспирация содержимого матки. Низкочастотная ультразвуковая обработка полости матки раствором фурацилина по описанной выше методике проводилась 5 раз ежедневно. На 3-и сутки от начала процедур боль стала меньше, самочувствие

[Курс лечения эндометрита состоит из 2—5 процедур. Длительность лечения в среднем сокращается в 2—3 раза.]



улучшилось. Температура тела нормализовалась, выделения стали сукровичными, матка сократилась до 10 нед беременности, внутренний зев сомкнулся. На 7-е сутки матка ещё сократилась в размерах, полость её сомкнулась, что было подтверждено УЗИ. Пациентка выписана на 9-е сутки (средние сроки лечения с данным осложнением составляют 21 сут).

Пример №3. Больная К., 37 лет. Поступила из родильного дома на 4-е сутки после спонтанных родов с тяжёлым послеродовым эндометритом. Беспокоили боль внизу живота, кровянистые выделения из половых путей, слабость. Объективно: матка увеличена до 12 нед, мягковатая, внутренний зев пропускает кончик пальца. Бактериологическое исследование отделяемого из матки выявило обильный рост *Enterococcus faecalis*. УЗИ показало увеличение матки до 125×85×105 мм, толщину эндометрия 22 мм, большое количество фибрина. На фоне антибактериальной терапии проведены три процедуры низкочастотной ультразвуковой обработки полости матки раствором фурацилина. К окончанию лечения все субъективные ощущения купировались. Ультразвуковой контроль, проведённый на 5-е сутки, подтвердил уменьшение матки до нормы, эндометрий стал однородным, стенки полости матки сомкнулись.

Пример №4. Больная Н., 28 лет. Находилась в отделении послеродовых инфекций с послеродовой язвой промежности на фоне расхождения швов. Жалобы: боль в области промежности, обильное раневое отделяемое с запахом, выделения из половых путей. Объективно на промежности в области эпизиотомного разреза язва 2×2,5 см, дно и стенки покрыты гнойным налётом. Лечение проводили в два этапа: сначала вводили влагалищное зеркало и под контролем зрения в течение 3 мин

обрабатывали влагалище кавитированным раствором фурацилина; затем орошали раствором в течение 3–5 мин поверхность самой язвы до визуального удаления некротических масс. Всего были выполнены четыре процедуры, что позволило к 5-м суткам наложить вторичные швы на промежность (при стандартном лечении данного состояния тампоном с антисептиком вторичные швы накладывают почти на неделю позже).

Подробности методики

Для лечебной кавитации ультразвуком подходят следующие средства:

- водный раствор хлоргексидина 0,05%;
- водный раствор фурацилина 0,02%;
- раствор хлорида натрия 0,9% (обычный физраствор!);
- другие антисептики и/или антибиотики в 0,9% растворе хлорида натрия (диоксидин, мирамистин, перекись водорода, димексид и др.)^{28,29}.

Разумеется, сначала нужно уточнить, нет ли у пациентки непереносимости того или иного средства.

Эндометрииты, эндомиометриты. Обработку послеродовой матки проводят в операционной или перевязочной для гнойных ран. Пациентка располагается на гинекологическом кресле; **при этом анестезии или расширения цервикального канала не требуется.** Сборку необходимой аппаратуры проводят в стерильных условиях непосредственно перед процедурой. Инстру-

мент в защитном кожухе вводят через цервикальный канал в полость матки, в течение 3–7 мин происходит ультразвуковая обработка (см. рис.). Каждую минуту аппарат автоматически отключается для удобства подсчёта времени воздействия; возобновление работы происходит при нажатии на педаль. После завершения работы все использованные инструменты автоклавируют.

Количество раствора, необходимого для одной процедуры, зависит от размеров матки и тяжести заболевания, в среднем — 250–800 мл. Во время ультразвуковой обработки следует постоянно контролировать отток жидкости. Обычно курс лечения эндометрита состоит из 3–5 ежедневных процедур; столько же необходимо для лечения эндометрита после выкидыша (первый сеанс — на 3–4-е сутки). Продолжительность лечения в среднем сокращается в 2 раза!^{30,31}

Гнойная рана передней брюшной стенки.

Для обработки инфицированную рану передней брюшной стенки раскрывают в условиях операционной или перевязочной для гнойных ран. Обработывают раневую поверхность лёгкими касаниями наконечника, избегая повреждения сосудисто-нервных пучков и грануляционной ткани; как правило, налёт и все нежизнеспособные ткани удаётся удалить за одну процедуру без особых затруднений. В зависимости от величины дефекта, образующегося после санации раны на передней брюшной стенке, рана либо заживает вторичным натяжением, либо требует наложения вторичных швов после появления свежих грануляций.

Послеродовые язвы промежности. Ультразвуковая обработка послеродовых язв промежности возможна как в стационаре, так и амбулаторно. Кожа в этой области особенно чувствительна, поэтому обработку проводят в бесконтактном режиме. Мягкое действие направленной струи кавитированного раствора снимает фибриновый налёт, улучшает местное кровоснабжение, обеспечивает пропитывание тканей лекарственным раствором³². Глубина проникновения лекарства в подкожную клетчатку достигает 6,3 мм, в мышцу — до 4 мм. Если дефект тканей значителен, после окончательной очистки раны и появления свежих грануляций накладывают вторичные швы.

Другие области применения

Низкочастотный ультразвук уже апробирован для лечения пациенток и при других состояниях. Например, эффективность методики была клинически и лабораторно оценена у 68 пациенток с **неспецифическими вагинитами**, обратившихся в женскую консультацию ЦГБ №7. Пациенток методом слепой выборки разделили на две группы, одинаковые по возрасту, социальному статусу, паритету, гинекологическому и соматическому статусу. Первая группа (n=38) получала местное лечение кавитированным 0,05% раствором хлоргексидина. Пациенткам второй группы (n=30) были назначены вагинальные ванночки с тем же раствором, но без ультразвуковой обработки. Все женщины с установленным кандидозом получали дополнительное лечение системными антимикотиками (флуконазол 150 мг однократно).

В I группе после лечения кавитированным раствором воспаление (лейкоцитоз) достоверно пошло на спад, нормальная лактофлора восстановилась у 78,9% женщин, тогда как во II группе — только у 28,9% пациенток с неспецифическим вагинитом.

Не менее интересная область применения — невынашивание беременности. В исследовании приняли участие 64 пациентки, госпитализированные в отделение патологии беременности ЦГБ №7 г. Екатеринбурга для наложе-

Результаты микроскопии вагинального секрета у женщин с неспецифическими вагинитами

Показатель	До лечения	После лечения	
		С использованием ультразвука	Стандартное лечение
Количество лейкоцитов, в поле зрения	≈58,4	8,6±3,04	12,8±5,9
Количество эпителиальных клеток, в поле зрения	≈39,1	7,1±2,6	12,5±4,9
Микрофлора, %			
Палочки	≈23,2	78,9	28,9
Кокки	≈39,7	5,2	6,6
Смешанная	≈37,1	15,7	53,3

ния шва на шейку матки в связи с истмико-цервикальной недостаточностью. Средний срок беременности составил 19,7 нед. Женщины жаловались на боль внизу живота (45,3%), бели с запахом (64,1%) и зуд в области промежности (18,7%). Группе I (n=34) было назначено местное лечение кавитированным раствором повидон-йода в физрастворе (1:20). Группу II (n=30) лечили вагинальными ванночками с тем же раствором, но без ультразвуковой обработки. В группе I для достижения результата в среднем потребовалось $2,8 \pm 0,6$ процедуры, а во II группе — $3,7 \pm 0,8$ (достоверная разница $p=0,0002$). Боли внизу живота, бели и запах исчезали к 3-м суткам лечения в I группе и к 5-м во II группе.

Ещё одно клиническое показание — подготовка к внутриматочным вмешательствам³³. В одном из крупнейших коммерческих медицинских центров Екатеринбурга «Гармония» были исследованы 310 пациенток, планирующих искусственное прерывание беременности путём вакуум-аспирации на сроках 5–12 нед. Группа I (n=170) получала обработку влагалища кавитированным, а II группа (n=140) — некавитированным 0,05% водным раствором хлоргексидина. Количество процедур варьировало от одной (при 1–2-й степени чистоты влагалища и/или отсутствии клиники вагинита или вагиноза) до трёх (при 3-й степени чистоты влагалища и/или наличии клинических проявлений вагинита, цервицита или бактериального вагиноза). Процедуры проводили ежедневно, последнюю — за 1–2 ч перед манипуляцией.

После обработки кавитированным раствором в I группе достоверно снизилось число лейкоцитов в мазке, а вагинальная микрофлора нормализовалась более чем у половины женщин, тогда как в группе II показатели были значительно хуже — лактофлора восстановилась лишь у 29%. После операции в I группе осложнений не было. В группе с традиционной обработкой влагалища антисептиком отмечены два случая эндометрита (1,4%) лёгкого и среднетяжёлого течения.



Любая новая методика обычно внедряется в клиническую практику, прямо скажем, небыстро. Пожалуй, именно способу обработки тканей и полостей кавитированными растворами суждено стать в акушерстве и гинекологии исключением. И дело даже не столько в том, что методика показывает совсем неплохие клинические результаты (хотя уже одно это — отличный аргумент в пользу её повсеместного внедрения). Гораздо важнее, что она может стать реальным подспорьем многоступенчатой антибиотикотерапии, обычно применяемой в лечении послеродовых осложнений. Ведь все они бывают вызваны больничной микрофлорой, и недалёк тот день, когда ни один из известных человечеству антибиотиков не сможет справиться с заурядным золотистым стафилококком.

Будем надеяться, что методика обработки кавитированными растворами позволит акушерам-гинекологам рачительнее распоряжаться тем уже совсем необширным резервом антибиотиков, которым всё ещё располагает современное человечество. **SP**

Библиографию см. на с. 94–95.

АППАРАТ КАВИТАЦИОННЫЙ «ФОТЕК АК100»

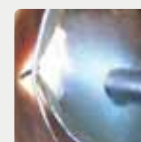


НИЗКОЧАСТОТНАЯ УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ТЕРАПИЯ

Эффективный метод лечения
воспалительных заболеваний
женских половых органов



Шейка матки
до обработки



Воздействие направленной
кавитационной струёй



Шейка матки
через сутки

Реклама

Тел./факс: +7 (343) 216 1989
e-mail: fotek@fotek.ru / www.fotek.ru



предупреждён — значит вооружён

Гипоксия плода: новые возможности диагностики



Авторы: Наталья Александровна Ураикова, канд. мед. наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФПП и ПК Ижевской ГМА, лауреат премии им. Д.О. Отта для молодых учёных за 2011 год; Марина Юрьевна Гаускнехт, зав. отделением ультразвуковой диагностики ГКБ №7 МЗ Удмуртии, аспирант кафедры общей и клинической фармакологии Ижевской ГМА

Копирайтинг: Ольга Катаева

Во всём мире одним из важнейших критериев оценки качества медицинской помощи и эффективности системы репродуктивно-демографического развития признан показатель перинатальной и младенческой смертности. Система здравоохранения страны не может считаться высокоуровневой, если не формирует тенденции к снижению этого параметра. И в достижении поставленной цели не может быть незначительных деталей. Да, всё сложно, но иногда и простыми методами можно добиваться поразительных результатов. Это ещё раз доказали наши коллеги из Ижевска.

Сложившаяся ситуация накладывает чрезвычайную ответственность на акушера-гинеколога за исход беременности и здоровье новорождённого^{1–4}. Путь к этой цели сложен. Несмотря на то что гибель младенцев и инвалидизация, связанные с различными осложнениями в родах, встречаются не так часто (менее одного случая на 300 родов⁵), оказываясь разочарованными в своих надеждах на рождение здорового ребёнка, пациентки (и их юристы) могут возлагать вину и ответственность за это на врачей, обвиняя их в неправильном ведении родов.

Среди основных причин перинатальной смертности безусловные лидеры — гипоксия плода и асфиксия новорож-

дённого. И Росстат это подтверждает: в 2010 году у 56% всех погибших младенцев причиной стала гипоксия⁶. Хотя в целом не стоит сбрасывать со счетов и общую положительную тенденцию к снижению перинатальной смертности в нашей стране: ещё в 2003 году уровень этого показателя держался на отметке 11,27‰, а уже к 2010 году снизился до 7,37‰.

А можно ли прогнозировать ещё во время беременности риск осложнений в родах? Достаточно большой на первый взгляд выбор диагностических методов, к сожалению, не даёт акушеру-гинекологу ни одного абсолютно надёжного способа оценки состояния плода в утробе матери^{1–3,7,8}. Ни одна из

ныне существующих методик, в частности КТГ, не оправдала надежд на снижение частоты внутриутробной гипоксии и гипоксического повреждения ЦНС. Среди всех родившихся живыми, по данным официальной статистики, ежегодно примерно 11% младенцев испытывают внутриутробную гипоксию и асфиксию в родах, а это только за 2010 год составляет более 191 тыс. новорождённых⁹.

Что ждёт этих детей в будущем?

Как следствие перенесённой гипоксии нередко возникают преходящие нарушения дыхания, синдром срыгивания, церебральная ишемия, дисгармоничное физическое развитие. А ведь есть ещё такие заболевания, как анемия, дисбиоз кишечника, дерматит, многочисленные неврологические расстройства (например, доброкачественная внутричерепная гипертензия, гиперкинез, ДЦП), которые нередко регистрируют у новорождённых и детей первого года жизни^{8,10}. В их развитии также не последнюю роль могла сыграть перинатальная гипоксия.

И хотя проблема перинатальной смертности и заболеваемости по-прежнему драматична, почему-то пока ни во время беременности, ни перед родами не принято задаваться вопросом, насколько плод устойчив к неизбежной во время родов *per vias naturales* гипоксии^{2,11,12}. А между тем оценить устойчивость плода к дефициту кислорода можно с помощью простых функциональных проб во время УЗИ.

Именно поэтому задачей авторов проведённого исследования стала разработка малоинвазивного, простого и доступного способа оценки резервов адаптации (устойчивости) плода к внутриутробной гипоксии. По результатам исследования можно утверждать, что предложенный метод диагностики даёт реальную возможность прогнозирования перинатальных исходов, а это с практической точки зрения — шаг вперёд.

Точка опоры

Как организм взрослого человека реагирует на кислородное голодание? В условиях гипоксии включается цепная реакция, в которую вовлечены сосуды, кровь, системы регуляции. Сужение капилляров значительно уменьшает кровоток в периферическом сосудистом русле, что создаёт благоприятные условия для агрегации эритроцитов и повышения вязкости крови. Дефицит кислорода в тканях сопровождается замедлением кровотока. В качестве компенсации происходит перераспределение кровотока в сторону более значимых для поддержания жизнедеятельности организма органов, периферические сосуды сужаются, формируется акроцианоз, который можно наблюдать как невооружённым глазом, так и с помощью тепловизора в инфракрасном диапазоне спектра излучения^{4,13}, а также с помощью УЗИ.

Оценить возможности адаптации к дефициту кислорода у взрослых можно с помощью функциональной пробы Штанге. Всего-то и нужно: посчитать частоту пульса, предложить пациентке сделать несколько серий вдохов и выдохов в обычном

режиме, затем на высоте вдоха задержать дыхание, насколько это возможно. Время задержки дыхания, которое может выдержать женщина, фиксируют секундомером, а после возобновления дыхания пересчитывают пульс. Всё очень просто. Так почему бы не использовать все эти методики для выявления устойчивости плода к гипоксии? А если подключить сюда возможности ультразвуковой диагностики внутриутробного «acroцианоза» (спазма микроциркуляторного русла)^{11,12,14} Эти предположения и стали отправной точкой в подготовке исследования.

Не лишена основания и гипотеза о том, что кратковременные эпизоды гипоксии плода возникают во время родов всегда, например на высоте схваток, поэтому эволюция человека должна была закрепить на уровне плода механизмы и приёмы повышения адаптации к физиологическому де-

[Ежегодно примерно 11% младенцев испытывают внутриутробную гипоксию и асфиксию в родах, а это только за 2010 год составляет более 191 тыс. новорождённых.]

фициту кислорода. Вероятно, что наблюдение за поведением и состоянием плода на фоне искусственно созданной гипоксии может дать информацию о механизмах адаптации и устойчивости плода к кислородному голоданию.

Первый шаг

Чтобы понять, информативен ли предлагаемый метод для прогнозирования перинатальных исходов, авторы на первом этапе незадолго до родов проверяли устойчивость плодов к гипоксии, а затем, уже после родов, сопоставили результаты тестирования и здоровье родившихся детей. Результаты получились весьма впечатляющими.

В исследовании приняли участие 96 беременных, которых разделили на две группы. В первую группу включили 58 пациенток с физиологически протекающей беременностью, без признаков фетоплацентарной недостаточности. Вторая группа была представлена 38 беременными с признаками фетоплацентарной недостаточности, подтверждёнными доплерометрией на сроке 30–34 нед.

Основным методом исследования стал ультразвуковой. Женщинам было предложено после двух-трёх глубоких вдохов задержать дыхание; при этом на УЗ-аппарате наблюдали динамику состояния плода в сагиттальной проекции⁸. Анализируя видеозаписи поведения каждого из плодов, авторы очень быстро поняли, что предположение об эволюционно выработанной реакции плода на эпизоды гипоксии было абсолютно верным*.

Когда беременная задерживала дыхание, на экране УЗ-аппарата было видно, что плод вначале «группируется»:

* Запись ультразвукового исследования см. на сайте www.praesens.ru/272.



[Эволюция человека должна была закрепить на уровне плода механизмы и приёмы повышения адаптации к физиологическому дефициту кислорода.]

прижимает конечности к туловищу, сжимает пальцы в кулачках и замирает, оставаясь неподвижным некоторое время. При этом ультразвуковая эхогенность кончиков пальцев его рук остаётся неизменной. Некоторое время спустя плод не выдерживает, делает «вдох» — однократную дыхательную экскурсию рёбер, его конечности разгибаются в суставах, кулачки разжимаются, плод двигается. Кажется, он уже готов дать понять матери, что пора вдохнуть, что им обоим нужен кислород. Ультразвуковая эхогенность мягких тканей подушечек пальцев рук повышается, экран прибора фиксирует осветление их изображения. Как только женщина снова начинает дышать в спокойном темпе, двигательная активность плода уже через несколько секунд приходит в норму^{11*}.

Анализ результатов, полученных в ходе «гипоксического теста», показал существенные различия в исследуемых группах. У пациенток с физиологическим течением беременности время от начала задержки дыхания будущей матери до момента регистрации дыхательной экскурсии рёбер плода составило

в среднем 23,7 сек. При ФПН этот показатель был в 2,7 раза меньше, чем в норме, — всего 9,3 сек. Разница результатов исследования была статистически достоверна.

Метод прост и по-своему элегантен, доступен везде, где есть ультразвуковой аппарат экспертного класса. Когда перед врачом предстаёт картина кратковременной (менее 10—15 сек) неподвижности плода во время задержки дыхания беременной — это с большой долей вероятности говорит о том, что плод имеет низкую устойчивость к внутриутробной гипоксии. Это повышает риск гипоксического повреждения мозга плода даже при физиологических родах.

Большая продолжительность (свыше 20—30 сек) этого показателя без изменений ультразвуковой эхогенности подушечек пальцев рук плода при аналогичных условиях — хороший прогностический признак. Фактически в этой ситуации мы можем говорить о высокой устойчивости плода к гипоксии, а значит — о возможности рождения здорового ребёнка при физиологических родах.

Шаг второй

Степень повреждающего действия внутриутробной гипоксии на организм зависит от её продолжительности. В родах, когда схватки следуют одна за другой, плод испытывает кислородное голодание. Организм плода может приспособиться к таким экстремальным условиям. Временная гиподинамия, централизация кровообращения (снижение перфузии органов и тканей, ограничение функций которых во внутриутробной жизни не приводит к катастрофическим последствиям) уменьшают риск повреждения центральной нервной системы. Но в ситуациях, когда резервные возможности снижены, механизмы адаптации к гипоксии истощены, роды становятся настоящим испытанием для плода: дополнительные эпизоды кислородного голодания могут привести к необратимому повреждению головного мозга, внутриутробной коме и асфиксии.

Описанный метод даёт возможность оценить способность плода адаптироваться к условиям гипоксии. Но получен ли ответ на самый главный вопрос о том, что же делать с этими знаниями дальше?

Поможет ли этот метод врачу точнее прогнозировать течение и исход родов, а затем принять правильное решение о тактике родоразрешения? Ответить на этот вопрос стало возможным после второго шага: было проведено когортное исследование 31 беременной, поступившей на роды в Родильный дом №5 Городской клинической больницы №7 Минздрава Удмуртии. В условиях кабинета УЗИ с добровольного информированного согласия женщин врачи оценивали основные параметры гипоксического теста: ультразвуковая динамика двигательной активности плодов в сагиттальной проекции, эхогенность подушечек пальцев рук во время задержки дыхания беременными. Для исследования использовали прибор экспертного класса ALOKA SSD-ALPHA-10 и датчик конвексного типа с частотой 3—7 МГц.

* Запись ультразвукового исследования см. на сайте www.praesens.ru/272.

По результатам теста на устойчивость плода к гипоксии все беременные были разделены на две группы. Общим было то, что у всех участниц исследования, беременность завершилась рождением живых доношенных детей с нормальными массо-ростовыми показателями. Основные различия зафиксированы в состоянии здоровья новорождённых на 1-й неделе жизни. Таблица демонстрирует полученные результаты обследования беременных и исхода родов.

И эти результаты особенно показательны при анализе частоты осложнений, которые возникли у новорождённых с разными результатами гипоксического теста. И самое важное наблюдение: чем ниже значение гипоксического теста, тем выше риск развития осложнений у новорождённых.

Так, например, в группе, где тест на устойчивость к гипоксии составил менее 15 сек, церебральную ишемию в ранний неонатальный период регистрировали в 16 раз чаще, чем у новорождённых из группы с высоким значением теста. 83 против 5%! Единственный случай (5%) ишемии головного мозга в группе с высокой устойчивостью к гипоксии (результат теста 36 сек) легко объяснить послеродовой кефалогематомой левой теменной области.

Что касается такого тяжелейшего осложнения, как интранатальная асфиксия, то в группе с высоким гипоксическим тестом её не обнаружено вовсе, а среди новорождённых с низким тестом такой случай всё же был у одного ребёнка, но его показатель устойчивости к гипоксии оказался самым маленьким в группе (всего 5 сек). В 3 раза чаще у младенцев с низким гипоксическим тестом при рождении регистрировали конъюгационную желтуху (32 против 11%).

Вышеперечисленные наблюдения — повод задуматься: а всё ли мы сделали для того, чтобы сохранить здоровье этих детей в неонатальном периоде и в долгосрочной перспективе?



А ведь тенденцию к развитию этих осложнений можно было заметить ещё на этапе внутриутробного развития плода. И не просто заметить, а сделать всё возможное, чтобы уменьшить последствия

Результаты обследования беременных и исход родов

Параметры исследования	Первая группа беременных	Вторая группа беременных
Количество	12	19
Критерий включения/результат теста на устойчивость плода к гипоксии	Не более 15 сек	Более 15 сек
Гипоксический тест	10,67±2,67 сек***	27,63±6,59 сек**
Исход беременности	Срочные роды живым плодом	Срочные роды живым плодом
Оценка младенцев по шкале Апгар на первой/пятой минуте жизни	6,83±0,89 / 7,67±0,88 балла*	7,84±0,27 / 8,42±0,48 балла*
Масса тела новорождённых	3369,09±350,28 г	3441±217,58 г

* $p \leq 0,01$ ** $p \leq 0,05$ *** $p \leq 0,02$

[Низкая устойчивость плода к гипоксии — предиктор ишемических повреждений его мозга во время родов через естественные родовые пути.]

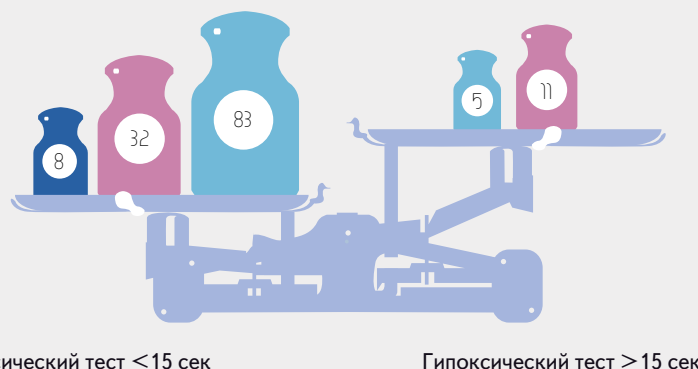
влияния гипоксии на плод, изменив тактику ведения беременности и родоразрешения в зависимости от клинической ситуации.

Вести роды через естественные родовые пути, понимая, что плод и без того испытывает чрезмерное кислородное голодание, а схватки это состояние лишь усугубят, по меньшей мере необдуманно. Защитить женщину и новорождённого от неоправданных рисков,

а себя от неправильных решений возможно. Тем более что предложенный скрининговый метод оценки устойчивости плода к гипоксии прост, не требует дополнительного оснащения и подготовки, поэтому вполне доступен в условиях абсолютного большинства лечебных учреждений нашей страны. **SP**

Библиографию см. на с. 94–95.

Частота осложнений у новорождённых в группах с разными результатами гипоксического теста, %



Гипоксический тест < 15 сек

Гипоксический тест > 15 сек

Церебральная ишемия

Конъюгационная желтуха

Интранатальная асфиксия плода

гибкий подход

Акушерские пессарии в профилактике невынашивания беременности



Авторы: Марина Владимировна Царегородцева, проф., докт. мед. наук, зав. консультативно-диагностическим отделением Московского областного перинатального центра; Галина Борисовна Дикке, докт. мед. наук (Москва)

Копирайтинг: Ольга Катаева, канд. мед. наук
Светлана Маклецова

Ежегодно в мире около 15 млн детей рождаются преждевременно, более 1 млн из них погибают на первом году жизни, а среди выживших, к сожалению, оказывается немало инвалидов, страдающих именно из-за того, что появились на свет раньше срока^{1*}. В популяции количество родившихся недоношенными стабильно (около 10%)². В целом же самопроизвольно прерывается 15–20% желанных беременностей³, а недоношенность выступает основной причиной перинатальной и младенческой смертности⁴.

Одна из наиболее частых причин преждевременных родов — формирующаяся под воздействием факторов риска **истмико-цервикальная недостаточность**, при которой происходит преждевременное раскрытие шейки матки. Разнообразные методики воспрепятствования этому нежелательному процессу хорошо известны — это токолиз, наложение швов (серкляж) и использование разнообразных приспособлений, механически поддерживающих несостоятельную шейку матки.

Что касается последних — акушерских пессариев, — то история их применения насчитывает тысячи лет. Ещё в Древней Греции для поддержания шейки матки у беременных использовали специальные камни, откуда и пошёл термин «пессарий» (лат. *pessarium*; греч. *pessos* — овальный камень). В наши дни старая технология переживает настоящий ренессанс, особенно в связи с появлением гибких силиконовых пессариев.

В результате травматизации шейки матки во время аборта, после родов крупным плодом, неправильного нало-

жения швов на шейку матки в ряде случаев у женщин возникает **анатомическая** истмико-цервикальная недостаточность. В свою очередь, предпосылками к **функциональной** недостаточности считают инфантилизм, гипоплазию, пороки развития матки. Группу риска невынашивания беременности составляют в основном женщины с репродуктивными потерями в анамнезе, нарушениями фертильности и после многократных внутриматочных вмешательств, в том числе сопровождающих применение вспомогательных репродуктивных технологий.

Почти всегда истмико-цервикальная недостаточность повышает риск пролабирования плодного пузыря, преждевременного отхождения слизистой пробки, что в дальнейшем приводит к хориоамниониту. Воспалённые плодные оболочки теряют эластичность и, как следствие, легко разрываются. Излитие околоплодных вод почти во всех случаях означает запуск механизмов родовой деятельности (чем активно

* См. статью «Благодаря и вопреки» на с. 11.

[Проблема преждевременных родов, особенно остро вставшая в стране с апреля 2012 года (регистрация детей весом от 500 г), выводит вопрос истмико-цервикальной недостаточности на иной уровень.]

пользуются в родовспоможении, запуская роды с помощью амниотомии).

Рассматривая механизм самопроизвольного прерывания беременности при истмико-цервикальной недостаточности, большинство авторов описывают следующие его компоненты.

- Укорочение и размягчение шейки матки. Именно укорочение шейки матки служит главным прогностическим признаком. Для определения её длины максимально информативна и широко распространена трансвагинальная эхография⁵. Результаты исследования О.Б. Паниной с соавт. (2012)⁶ позволяют заключить, что длина шейки матки менее 26 мм ассоциирована с повышенным риском преждевременных родов, и такие пациентки нуждаются в сохраняющей терапии.
- Расширение внутреннего зева и канала шейки матки, в результате чего плодное яйцо лишается физиологической опоры.
- Выпячивание плодных оболочек в расширенный канал шейки матки вследствие постепенного (по мере развития беременности) увеличения внутриматочного давления.

- Инфицирование и вскрытие плодных оболочек.

- Изгнание плода из полости матки.

Очевидно, что без эффективной коррекции этого патологического состояния донашивание беременности до физиологического срока родов крайне маловероятно.

Будем шить?

В течение многих лет основным методом коррекции истмико-цервикальной недостаточности оставался хирургический — наложение шва на шейку матки (серкляж) по различным методикам. Однако у этого способа коррекции есть разнообразные недостатки: инвазивность, необходимость анестезиологического пособия, риск случайного повреждения родовых путей, несостоятельности и «прорезывания» швов⁷.

Ещё один веский аргумент далеко не в пользу серкляжа — результаты рандомизированного исследования⁸ с участием 253 женщин, которое не обнаружило существенных различий по снижению риска преждевременных родов между женщинами, перенёвши-

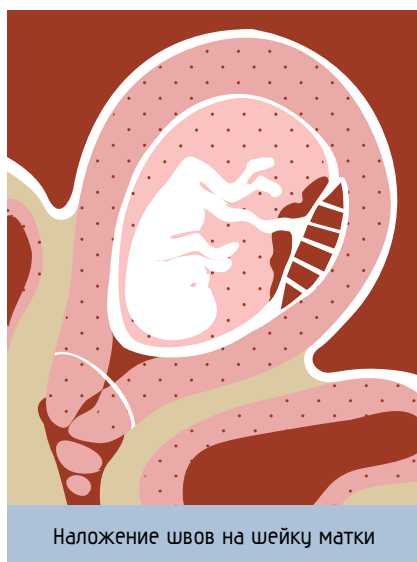
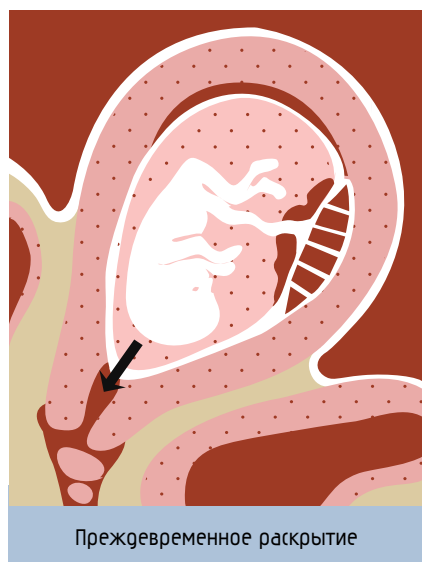
ми вмешательство, и группой контроля (22 против 26%). Столь незначительная разница вынудила исследователей с сожалением признать недостаточную эффективность хирургической коррекции в уменьшении риска несвоевременных родов. К тому же такого рода вмешательство требует госпитализации пациентки, применения анестезиологического пособия (дополнительная психоэмоциональная, физическая и финансовая нагрузка на беременную), в связи с чем серкляж никак нельзя считать панацеей.

Обойти острые углы

Выгодная со всех позиций альтернатива серкляжу — установка разгруженного акушерского пессария⁹, небольшого пластикового медицинского устройства, которое вводят во влагалище для удержания матки в определённом положении. Главные сложности, которые всегда сопровождали использование акушерских пессариев, заключались в их чрезмерной жёсткости, что было чревато всевозможными осложнениями от сдавления тканей. Тем не менее это не мешало (с переносным, правда, успехом) применять пессарии: в ряде развитых стран (например, в Германии, Франции) — уже более 30 лет, в странах СНГ (Россия, Беларусь, Украина) — более 18 лет. Сегодня с появлением новых моделей, изготовленных из эластичного силикона, наблюдается очередной всплеск интереса к этому методу.

Механизм действия пессария заключается в замыкании шейки матки стенками центрального отверстия пессария, по сути заново формирующем шейку матки. Пессарий разгружает её, уменьшает на неё нагрузку, частично передавая внутриматочное давление на переднюю стенку матки, поскольку во влагалище пессарий занимает ventralно-косое положение. Очень важно, что при этом сохраняется слизистая пробка, а это снижает вероятность инфицирования плода.

Исследования эффективности акушерских пессариев в качестве превентивной стратегии для группы женщин с высоким риском преждевременных родов проведены в основном за рубе-



[Исследование с участием 253 женщин не обнаружило существенных различий по снижению риска преждевременных родов между женщинами после серкляжа шейки матки и группой контроля.]



© Белинский Юрий / ИТАР-ТАСС

Карта исследования

Место исследования. Московский областной перинатальный центр.

Цель исследования. Оценить эффективность применения акушерских силиконовых pessaries доктора Арабин у беременных группы высокого риска по невынашиванию.

Характеристика пациенток. 37 беременных: 26 — с привычным невынашиванием беременности в анамнезе, 11 — после лечения бесплодия, 3 женщины — с дихориальными диамниотическими двойнями. Возраст пациенток составлял от 18 до 43 лет ($27,5 \pm 5,6$ года), первобеременных 59%, повторнобеременных 41%. Нарушение репродуктивной функции отмечали у 98% больных: бесплодием страдали 70% женщин, из них первичное бесплодие наблюдалось у 56% пациенток, вторичное — у 44%, невынашивание беременности в анамнезе — у 29%. Средняя длительность бесплодия составила $6,3 \pm 1,4$ года. У обследованных женщин выявлены сопутствующие заболевания: простая гиперплазия эндометрия (12%), хронический сальпингооофорит (24%), эктопия шейки матки (55%).

При эхографическом исследовании у 13 (35%) пациенток было выявлено расширение внутреннего зева более 5 мм при Y-образной форме шейки матки, что расценили как истмико-цервикальную недостаточность и показание для введения акушерского pessaria. У остальных (65%) pessaries применялся с профилактической целью, учитывая наличие факторов риска и высокую вероятность преждевременных родов.

Установку акушерского pessaria проводили после предварительной нормализации биоценоза влагалища (по показаниям) с последующим контролем результатов бактериологического исследования.

Необходимую высоту изделия определяли индивидуально, используя данные эхографии и бимануального обследования длины и консистенции шейки матки. В отличие от чашеобразных pessaries в гинекологии, акушерский pessary надевали на шейку матки выпуклой стороной краниально (вверх). Удаляли pessaries в плановом порядке в 37 нед.

Результаты. Применение акушерского pessaria у 97% беременных с высоким риском невынашивания и формированием истмико-цервикальной недостаточности позволило пролонгировать беременность до предполагаемого срока родов. Лишь у одной женщины с истмико-цервикальной недостаточностью произошли преждевременные роды на 33-й неделе; в связи с дородовым излитием околоплодных вод и началом родовой деятельности pessaries был удален. Таким образом, эффективность метода при установленной ИЦН составила 90%.

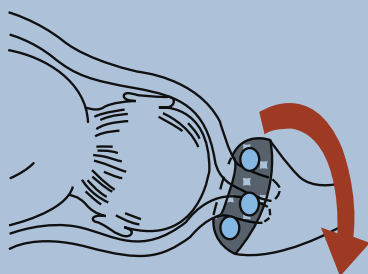
У всех беременных родоразрешение произошло через естественные родовые пути. Существенного влияния акушерского pessaria на течение родов и состояние новорожденных не зарегистрировано.

Опора и поддержка

Пессарии доктора Арабин сделаны из эластичного силикона. До сих пор при их изготовлении используют ручной труд. Перфорированная модель пессария (тип ASQ) обеспечивает лучший отток жидкости при повышенной вагинальной секреции. Результаты двух рандомизированных исследований показали, что применение перфорированного пессария не коррелирует с увеличением частоты инфекций и/или хориоамнионита^{9,10}.

Пессарии рекомендуют для поддержки шейки матки у беременных: 1) с жалобами на болезненное давление «вниз» в положении стоя и при ходьбе; 2) подверженных физическим нагрузкам (например, при длительном положении стоя); 3) при повышенном внутриматочном давлении (например, при многократных или многоплодных беременностях); 4) при обнаружении с помощью УЗИ признаков нестойкости шейки матки.

Важно! Пессарии можно ввести непосредственно во время УЗИ; при этом женщине не требуется госпитализация; сразу после процедуры она может отправиться домой. Модели акушерских пессариев доктора Арабин отличаются по внешнему диаметру (65 или 70 мм), по высоте искривления (17, 21, 25 и 30 мм), а также имеют самые разные формы. Внутренний диаметр для всех моделей составляет 32 или 35 мм. Такое разнообразие позволяет акушеру-гинекологу подобрать модель акушерского пессария индивидуально с учётом особенностей пациентки и срока гестации, что, безусловно, чрезвычайно удобно.



жом^{5,9,10}. Одно из самых первых масштабных испытаний провели специалисты из Барселоны во главе с Марией Гойя. В проспективном открытом многоцентровом рандомизированном исследовании (степень доказательности В) они изучали эффективность акушерских пессариев у 385 женщин с короткой шейкой матки¹⁰. Для коррек-

[В группе пациенток, у которых применяли пессарии, произошло лишь 6% преждевременных родов, тогда как в контрольной группе — 27%.]

ции истмико-цервикальной недостаточности при сроках беременности 22–23 нед применяли перфорированный силиконовый пессарий доктора Арабин (тип ASQ) стандартного размера 70×30×32 мм (схема расположения пессария на шейке матки представлена на рисунке).

В ходе диагностики в основной группе (n=192) выявили критические размеры шейки матки — 25 мм и менее. Этим пациенткам пессарии были установлены без дополнительной терапии (выжидательная тактика). Женщинам контрольной группы (n=193) назначали только цикл токолиза и глюкокортикоидную терапию. Полученный результат достаточно убедителен: в группе пациенток, у которых применяли пессарии, зафиксировали лишь 6% преждевременных родов, тогда как в контрольной группе этот показатель приближался к 27%.

Не менее значимы и результаты, полученные специалистами из Голландии в ходе когортного исследования: за период с 1992 по 2000 год у женщин, беременных тройней, количество преждевременных родов уменьшилось с 40 до 18%. И этот результат непосредственно связан с применением акушерских пессариев для коррекции истмико-цервикальной недостаточности. Полученные данные убедительно доказывают, что современные акушерские силиконовые пессарии могут полноценно заменять хирургическую коррекцию истмико-цервикальной недостаточности.

Отдельный вопрос — о сроках установления пессария. Обычно на ос-

новании результатов трансвагинальной эхографии большинство авторов рекомендуют делать это на сроках 22 нед и позже^{9,10}. Однако диагноз можно устанавливать и раньше, о чём свидетельствуют данные клинического исследования отечественных акушеров, выявлявших группы риска по невынашиванию беременности на более ранних

сроках⁹. Ранняя диагностика и раннее же введение пессариев обеспечили в исследовании повышение эффективности метода до 97%.



Проблема преждевременных родов, особенно остро вставшая в стране с апреля 2012 года (когда акушерская служба стала выхаживать и регистрировать всех новорождённых с массой тела от 500 г), выводит интерес к лечению истмико-цервикальной недостаточности на новый уровень. Отыные по всей стране затраты на выхаживание глубоко недоношенных будут исчисляться миллиардами, а вероятность того, что в исходе труднейшей борьбы общество обретёт ещё одного члена без тяжёлой инвалидности, действительно вызывает чувство безысходности.

Вполне возможно, что как минимум пятую часть подобных трагедий можно предотвратить с помощью эффективной коррекции истмико-цервикальной недостаточности. И в этом контексте появление силиконовых пессариев — отличная новость.

Предложенные немецким акушером-гинекологом Биргит Арабин пессарии для коррекции истмико-цервикальной недостаточности — уже не первый пример того, как женщина-гинеколог адаптирует некую потенциальную возможность в эффективный способ решения одной из самых серьёзных проблем современного акушерства. **SP**

работа в зоне риска

Роды у женщин с рубцом на матке после миомэктомии.

Реабилитация в послеоперационный период



Авторы: Олег Григорьевич Пекарев, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии НГМУ (Новосибирск); Игорь Валентинович Майбородин, докт. мед. наук, проф., ведущий научный сотрудник клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН (Новосибирск); Евгения Олеговна Пекарева, клин. ординатор (Новосибирск); Иван Михайлович Поздняков, докт. мед. наук, проф., Новосибирский государственный перинатальный центр (Новосибирск); Светлана Павловна Попова, асс. кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета НГМУ (Новосибирск)

Копирайтинг: Наталья Макашова,
Татьяна Рябинкина

Одна из самых острых тем последних лет — естественные роды у женщин с оперированной маткой. Не случайно на сочинских контраверсиях в сентябре 2012 года именно этот вопрос был вынесен на открытие. Важный аспект этой непростой клинической и организационной проблемы — роды у женщин, перенёсших миомэктомию.

Какая операционная методика более всего способствует формированию состоятельного рубца? Этот вопрос вызывает жаркие дискуссии, однако однозначных, доказательных рекомендаций до сих пор не было опубликовано. Это же молчание окружает данные о целесообразности гормональной реабилитации после миомэктомии. А между тем здесь есть что сообщить и о чём поспорить.

В литературе бурная дискуссия о преимуществах так называемой консервативной миомэктомии идёт давно. А началась она ещё в апреле 1886 года, когда известный русский профессор акушер-гинеколог Алексей Иванович Лебедев первым в России осуществил консервативную миомэктомию лапаротомным доступом. Следующим стал выдающийся русский гинеколог Кронид Фёдорович Славянский, который уже в октябре 1886 года выполнил вторую консервативную миомэктомию в России. Практически одновременно — также в октябре 1886 года — в Казани профессор акушерства и женских болезней Казанского университета Николай Николаевич Феноменов произвёл операцию по типу вылуцения миомы, попутно были

удалены и придатки матки. В ноябре 1887-го, т.е. спустя лишь год, Георгий Ермолаевич Рейн, профессор университета Св. Владимира в Киеве и директор акушерско-гинекологической клиники, применил консервативную миомэктомию, удалив подслизистые миомы.

Дискуссии: НОВЫЙ ВИТОК

Сегодня, в век эндоскопической хирургии, эта дискуссия разгорелась с новой силой. Например, Луиджи Кобеллис и соавт. (Cobellis L., 2004)¹ задавались вопросом о том, какой доступ для миомэктомии оптимален — лапароскопический или лапаротомический. Исследователи не нашли существенных различий при сравнении рубца после миомэктомии

[Трудно не согласиться со словами проф. Самуила Беровича Голубчина (1896–1967), что «...сохранить орган или часть его — благородная задача хирурга. Полное удаление органов, имеющих функциональное значение и играющих определённую роль в балансе организма, — калечащая, уродующая операция».]



[Электрокоагуляция ложа значительно повышает риск разрыва матки во время последующих родов, поэтому такой техники следует избегать.]

обоими доступами. Ещё один важнейший клинический вопрос — состоятельность швов и разрывы матки при беременности у женщин с рубцом миометрия. В 2006 году, например, группа немецких исследователей (Altgassen C. et al., 2006²) сообщала о том, что среди 351 родильницы, перенёсшей лапароскопическую миомэктомию, они таких случаев не зарегистрировали вовсе.

В 1997 году вышел в свет ряд публикаций швейцарской группы учёных под руководством Жана-Бернарда Дюбиссо (Dubuisson J.B. et al.)^{3,4}, в которых авторы говорили о преимуществах лапароскопической миомэктомии с **электрокоагуляцией** как наиболее быстрого и простого способа. Эта техника консервативной миомэктомии ввиду своей результативности (основной проблемой при миомэктомии всегда была и будет большая кровопотеря, поскольку миома отлично и специализированно кровоснабжается) быстро приобрела популярность. В 2010 году, например, греческие учёные изучали, какой способ коагуляции лучше — монополярный или биполярный⁵. Действительно, краткосрочные результаты в ходе самой операции и раннего послеоперационного периода убеждают в целесообразности электрокоагуляции. Однако всё не так гладко, если начать задаваться вопросами по поводу от-

далённых перспектив, и в первую очередь — по поводу будущего деторождения. Речь о состоятельности рубца.

Дело в том, что коагуляционные мероприятия на матке — процедура, не лишённая риска^{6–10}. Показания к ней должны учитывать риски инфекционных осложнений, геморрагий, эндометриоза, склерозирования рубца, синехий и даже бесплодия и онкологических процессов (Musset R. et al., 1973)¹¹. Например, в ходе диатермического воздействия на маточные трубы (с целью стерилизации) повреждения сосудов миометрия были обнаружены даже спустя 3 мес в участках, смежных с местами коагуляции. Отмечались различной степени выраженности признаки эласто́за, некро́зы миометрия, очень протяжённые повреждения стенки средних артериол с формированием микроаневризм и их случайными разрывами. В отдалённый период (2 года и более) описаны уменьшение объёма мышечных оболочек труб и сосудов, гиперпластический эластоз с вовлечением сосудистой стенки и интимальная фиброплазия. Было сделано любопытное предположение о том, что периферическая по отношению к участкам диатермического ожога зона повреждается вследствие острых сосудистых расстройств **из-за воздействия горячей крови**¹².

В научной литературе опубликовано много данных о структуре рубца на матке после кесарева сечения, однако сведений о структуре рубцов после различных технологий миомэктомии у нерожавших женщин и родильниц до сих пор нет. И этот недочёт пора исправлять.

Предгравидарный отбор

Специалистами кафедры акушерства и гинекологии Новосибирского ГМУ было выдвинуто предположение, что методика миомэктомии может значительно влиять на состояние послеоперационного рубца и что тактику ведения беременных можно планировать исходя из информации о проведённой операции.

Исследовательская работа стартовала в 2008 году и состояла из двух этапов. В исследовании первого этапа принимали участие 115 беременных и рожениц с миомэктомией в анамнезе; они были разделены на три группы в зависимости от использованного хирургического доступа и способа обработки ложа миомы.

- I группа — 40 пациенток с рубцом миометрия после **лапаротомической** миомэктомии с последующим **ушиванием** ложа двухрядными синтетическими швами.
- II группа — 40 пациенток с рубцом на матке после **лапароскопической** миомэктомии с **ушиванием** ложа двухрядными синтетическими швами.
- III группа — 35 пациенток с рубцом миометрия после **лапароскопической** миомэктомии с **коагуляцией** ложа миоматозного узла без ушивания.

Все женщины планировали материнство, поэтому, чтобы разрешить им роды *per vias naturales* в последующем, нужно было ещё на предгравидарном этапе удостовериться в состоятельности рубца на матке. С этой целью в предгравидарный период пациентки прошли обследование тремя скрининговыми методами: УЗИ, гистероскопия и гистеросальпингография. И это стало первым этапом отсева.

Сразу после **УЗИ** роды через естественные родовые пути были запрещены 14 пациенткам (12,1%) из-за выявления признаков, описанных акад. РАМН

В.И. Краснополским (1993)¹³ как неблагоприятные, указывающие на неполноценность рубца:

- крупное уплотнение и вокруг него эконегативная ткань — результат перифокальных изменений в области шва (отёк, ускоренная пролиферация);
- локальное истончение рубца, крупные эконегативные включения в области рубца и в окружающей ткани.

Важно, что большую часть из «отсеянных» женщин составили пациентки именно III группы, перенёсшие коагуляцию: их было семь — 20%, т.е. каждая пятая! В I и II группах признаки неполноценности по УЗИ обнаружались только у четырёх (10%) и у трёх (7,5%) соответственно.

Гистероскопия исключила ещё 24 женщины (23,7%), поскольку у них также были выявлены неблагоприятные признаки:

- образование углов и асимметрия рубца;
- наличие углублений и выбуханий;
- вдавление по ходу части или всего рубца;
- изменение окраски над рубцом вплоть до белого цвета.

И опять самыми плохими оказались результаты у пациенток, перенёсших лапароскопическую коагуляцию: 46,4% — почти половина женщин, тогда как у пациенток после лапаротомии и лапароскопии с ушиванием ложа — 13,9 и 16,2% случаев соответственно.

Результаты **гистеросальпингографии** закрыли возможность естественных родов ещё девяти женщинам (11,6%), поскольку рентгеновские признаки выявили неполноценность рубца на матке:

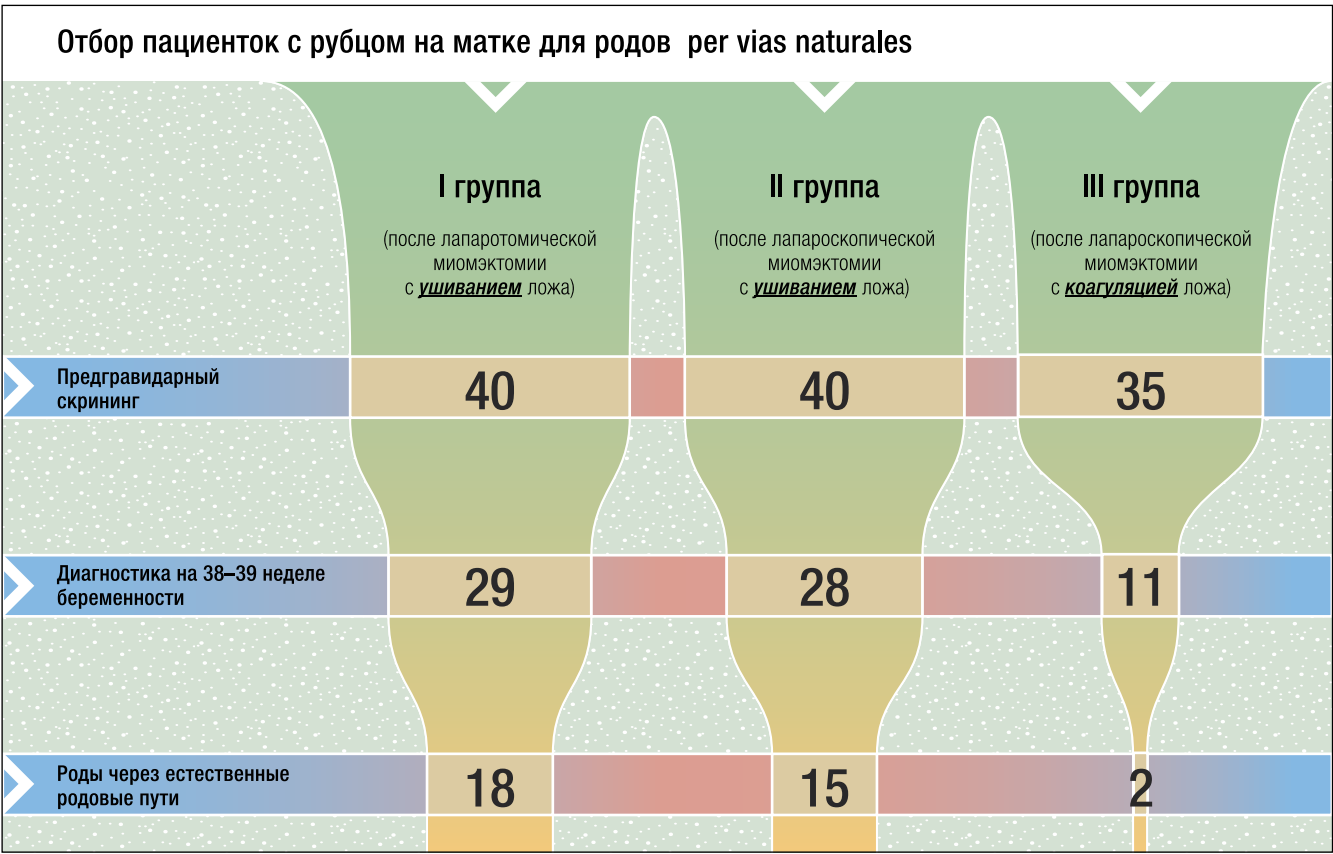
- резко выраженное смещение матки в сторону и вверх;
- фиксация матки к передней брюшной стенке;
- истончение, «зазубренность» передней стенки матки;
- образование нишеподобных углублений с проникновением в толщу мышечной оболочки (обычно в форме клина, основанием обращённого в полость матки, а остриём — в глубину мышечного слоя);
- дефекты наполнения, указывающие на излишнее разрастание соединительной ткани, и ниши, говорящие об истончении рубца;
- неровность контуров рубца;
- гипотоническое состояние тела и перешейка матки;
- удлинение шейки матки.

И вновь ситуация повторилась: у пациенток I и II групп признаки неполноценности рубца на матке были выявлены только в 6,4 и 9,7% соответственно, тогда как после лапароскопической коагуляции ложа — у каждой четвёртой (26,7%).

Таким образом, на этапе предгравидарного скрининга от первоначальной группы, состоящей из 115 женщин, «откололись» 47; в дальнейшем им было выполнено плановое кесарево сечение с иссечением рубца миометрия^{14,15}.

Финишная прямая

Итак, из 115 пациенток до «финала» дошли всего лишь 68 (59%) — им были даны положительные рекомендации по поводу родоразрешения через естественные пути. Из них



Толщина нижнего сегмента матки в I период родов, мм

Маточный зев, см	Без рубца, норма	Группа		
		I	II	III
2	9,2±0,3	8,2±0,3	8,1±0,4	7,2±0,4*
4	8,7±0,3	7,0±0,3	7,3±0,5	6,4±0,3**
6	5,4±0,2	3,6±0,4	3,9±0,3	3,1±0,3*
8	3,11±0,4	2,67±0,3	2,7±0,2	1,72±0,2*

* достоверность различий $p < 0,05$; ** $p < 0,05$ между роженицами III группы.

Показания для экстренного кесарева сечения у рожениц с рубцом на матке после миомэктомии

Показания для кесарева сечения	Группа		
	I (n=11)	II (n=13)	III (n=9)
Аномалии родовой деятельности	5 (45,4%)	6 (46,1%)	3 (33,3%)
Комплекс относительных показаний	3 (27,3%)	5 (38,5%)	2 (22,2%)
Угрожающий разрыв матки и «расползание» рубца	2 (18,2%)	2 (15,4%)	3 (33,3%)
Клинически узкий таз	1 (9,1%)	—	1 (11,1%)

к I группе (после лапаротомической миомэктомии с ушиванием ложа) относились 29 (73% начальной численности группы), ко II (перенёвшие лапароскопическую миомэктомию с ушиванием) — 28 (70%), а вот к III группе, т.е. к женщинам после выполненной коагуляции ложа удалённого узла, — лишь 11 (31% первоначального числа).

Всех женщин госпитализировали в отделение патологии беременных в плановом порядке заранее — при сроке 38–39 нед гестации. Этот запас до предполагаемого срока родов был нужен для полного обследования. Поскольку главная опасность во время родов — риск разрыва матки по рубцу, всем беременным назначали **динамическое УЗИ** и оценивали состояние рубца путём тщательной **пальпации нижнего сегмента матки**.

Толщина нижнего сегмента в I период родов у беременных I и II групп не отличалась от аналогичного параметра у беременных без рубца на матке. Это свидетельствует о том, что основным для распознавания угрожающего разрыва матки по рубцу нужно считать не ультразвуковое исследование, а другие признаки несостоятельности рубца:

- локальную болезненность при пальпации области нижнего сегмента;
- кровянистые выделения из половых путей;
- ухудшение состояния плода.

В то же время в III группе, по данным УЗИ, толщина нижнего сегмента матки в I период была достоверно меньше. Более того — меньшей была и толщина рубца.

С началом родовой деятельности стартовал второй этап отбора. Было крайне важно уже во время родов быстро выявлять

показания к экстренному кесареву сечению и своевременно переводить рожениц в операционную.

Показания к экстренному кесареву сечению. В структуре показаний к экстренному абдоминальному родоразрешению во всех группах сравнения преобладали аномалии родовой деятельности: I группа — 45,4%, II — 46,1%, III — 33,3%. На втором месте по частоте была сумма относительных показаний (сочетание рубца на матке с отягощённым акушерско-гинекологическим анамнезом либо другими патологическими акушерскими состояниями, а также с тазовым предлежанием плода).

А вот угроза разрыва матки по рубцу — самая тревожная ситуация — в группе с миомэктомией и коагуляцией послужила показанием к абдоминальному родоразрешению в 33,3% случаев. У рожениц I и II групп данное показание регистрировалось почти в 2 раза реже.

В итоге из 68 «финалисток» роды через естественные родовые пути были проведены только у 35 (51,5%); остальным 33 женщинам (48,5%) было выполнено кесарево сечение.

Несмотря на рубец на матке, для коррекции слабости родовой деятельности семи женщинам, рожающим через естественные пути (10,23%), проводили родоусиление. При этом использовали клинические данные для оценки состояния рубца (пальпация, определение качества выделений из половых путей, оценка состояния плода), а УЗИ воспринимали опять лишь как вспомогательный метод.

Восьми женщинам (11,7%) в I период родов проводили пролонгированную эпидуральную анестезию — в таких случаях, конечно, приходилось полагаться на диагностические данные УЗИ, поскольку отсутствие или резкое снижение болевой импульсации у этих пациенток значительно затрудняло выявление клинических признаков разрыва.

Всем родильницам с рубцом на матке после самопроизвольных родов выполняли контрольное ручное обследование стенок матки — чрезвычайно важно было исключить бессимптомный разрыв. Для профилактики гнойно-септических осложнений периперационно вводили антибиотики (ингибиторы β -лактамаз).

В исследовании гнойно-септических осложнений, случаев эндометрита после самопроизвольного родоразрешения пациенток с рубцом на матке зарегистрировано не было. Лишь у одной родильницы послеродовой период осложнился анемией лёгкой степени, а ещё в одном случае диагностирован гестационный пиелонефрит.

Ультраструктурные различия

В отдалённые сроки после миомэктомии (при отсутствии осложнений в ранний послеоперационный период) гистологическая структура рубца матки (см. рис.) не зависела от хирургического доступа и использованного шовного материала, если ушивание ложа миомы проводили двухрядными швами. Если же ушивания не было, а ложе миоматозного узла подверглось электрокоагуляции, то гистологическая структура рубца демонстрировала чрезвычайную его нестабильность. Как результат, максимальное число пациенток именно этой группы — 24 (68,5%) — имели признаки неполноценности рубца ещё на предгравидарном этапе.

Таким образом, гистологическое исследование ткани удалённого (во время последующего кесарева сечения) рубца позволило сделать однозначный вывод: женщинам в репродуктивном возрасте следует выполнять лапаротомическую или лапароскопическую миомэктомию — но с обязательным экстракорпоральным ушиванием ложа двухрядным швом! Электрокоагуляция ложа значительно повышает риск разрыва матки во время последующих родов, поэтому такой техники следует избегать.

Реабилитация и контрацепция

Очевидно, что подход к здоровью женщин, перенёсших миомэктомию, должен быть особенно бережным. Нужна реабилитация. Вот что пишет по этому вопросу «Национальное руководство по гинекологии» (2009):

«...Через 6 мес после проведённой консервативной миомэктомии при наличии рубца на матке оценивают возможность восстановления естественной фертильности или направляют пациентку на программы ВРТ. Восстановление естественной фертильности после хирургического лечения миомы матки

следует ограничить 2 годами... У женщин старше 38 лет — 6 мес...»

Естественная потребность реабилитационного периода после миомэктомии (конечно, помимо назначения антипролиферантов) — **эффективная контрацепция**. Если женщина забеременеет раньше, чем сформируется полноценный рубец на матке, то это грозит невынашиванием, преждевременными родами, нарушениями плацентации, разрывом матки ещё во время беременности и, что происходит чаще, при родах. Именно поэтому удачным решением для контрацепции послеоперационного периода представляется препарат, контрацептивное действие которого совмещено с антиминералокортикоидным: предотвращение задержки натрия и воды способствует меньшему отёку ткани, в том числе в области вмешательства, и скорейшему заживлению рубца. К таким средствам относится, например, КОК «Мидиана». Препарат содержит 30 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона. Последний, представляющий IV поколение гестагенов, блокирует переход альдостерона в ренин и ангиотензиноген, сокращает вероятность отёков, увеличения массы тела, напряжения молочных желёз.

В продолжение своего исследования кафедра акушерства и гинекологии Новосибирского ГМУ в 2011 году изучила

влияние «Мидианы» в этой группе пациенток. В ходе сравнительного анализа оценивали течение послеоперационного периода после миомэктомии и особенности инволюции матки. Комплексное обследование и наблюдение охватило 60 женщин, рандомизированных в две группы:

- I группа (основная) — 30 женщин, принимавших «Мидиану» в комплексной терапии после лапаротомической миомэктомии;
- II группа (контрольная) — 30 женщин, не получавших гормональную коррекцию в комплексной терапии после лапаротомической миомэктомии.

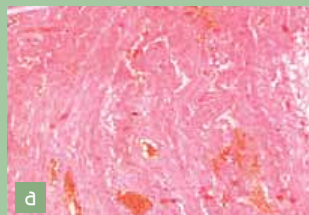
Средний возраст пациенток составил 34 года, четверть женщин была моложе 30 лет с нереализованными репродуктивными планами. В среднем женщинам удаляли по три миоматозных узла, из которых основной узел имел диаметр около 6,1 см. Репрезентативная выборка была сопоставима как по возрасту и числу узлов, так и по диаметру основного узла ($p > 0,05$). До начала терапии у каждой третьей обследованной выявлялось хроническое воспаление придатков матки, а у каждой десятой — эндометриоз и гиперплазия эндометрия.

Чтобы оценить индивидуальную переносимость препарата, на фоне его

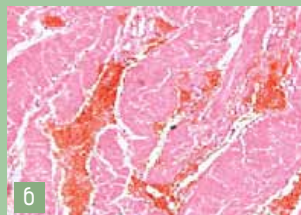
Гистологические улики

Полученные при последующем кесаревом сечении фрагменты тщательно изучили с гистологической точки зрения. Рубец миометрия у пациенток I и II групп имел вид тонкой линии с параллельным расположением гладкомышечных волокон и единичными геморрагиями. Хорошо просматривались расширенные полнокровные сосуды, обнаруживались единичные лимфоциты и нейтрофилы. Граница между миометрием и рубцом после лапаротомической и лапароскопической миомэктомии с ушиванием ложа характеризовалась полнокровием и кровоизлияниями.

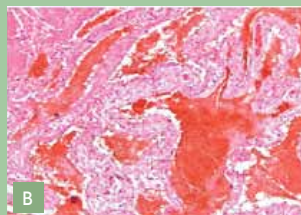
Напротив, при технике операции с коагуляцией ложа узла/узлов расположение волокон было хаотичным. Были хорошо заметны обширные геморрагии в тканях рубца, множество сосудов со склерозированными стенками. Количество лейкоцитов всех видов, особенно нейтрофилов, было резко увеличено. Граница между миометрием и рубцом у пациенток, перенёсших коагуляцию ложа миомы, отличалась расширением капилляров, кровоизлияниями, склерозом стенок крупных сосудов и множеством мелких сосудов, похожих на грануляции.



а Параллельное расположение волокон, единичные геморрагии



б Параллельное расположение волокон, геморрагии



в Хаотичное расположение волокон и обширные геморрагии

Ткани рубца миометрия (увеличение $\times 60$), окраска гематоксилином-эозином:

- а — после лапаротомической миомэктомии с ушиванием ложа;
б — после лапароскопической миомэктомии с ушиванием ложа;
в — после лапароскопической миомэктомии с коагуляцией ложа.

[При миомэктомии у женщины репродуктивного возраста вместо коагуляции следует ушивать ложе миомы экстракорпорально двухрядным швом.]

приёма анализировали такие параметры, как динамика массы тела, регулярность менструального цикла, акне, жалобы (масталгия, нагрубание молочных желёз) и, конечно, динамика инволюции оперированной матки.

Полученные выводы однозначно свидетельствуют о преимуществах реабилитации, включающей препарат с дроспиреноном (см. таблицу). Помимо контрацепции, обеспечивавшей функциональный покой миометрия и заживление рубца, имелись и другие благоприятные эффекты. И в первую очередь нужно говорить о скорости инволюции матки — длина тела, переднезадний размер и объём оперированного органа на фоне приёма «Мидианы» оказались достоверно меньше. А это означает, что заживление рубца происходило более физиологично (основа для будущей возможности родов через естественные родовые пути).

Не менее важно, что за полгода приёма препарата пациентки не только не увеличили свой вес (что актуально для женщин любого возраста!), но даже похудели в среднем на 1,5 кг. Вероятно, это проявление антиминералокортикоидного действия КОК и происходит за счёт элиминации излишков воды из организма*.

Частота меноррагий, хотя и несколько увеличенная на первом месяце приёма препарата, спустя полгода значительно сократилась в сравнении с группой, не получавшей гормональной реабилитации. Качество жизни пациенток по-

вышалось ещё и благодаря достоверно более выраженному уменьшению напряжённости молочных желёз. А число женщин с этими жалобами снизилось почти в 6 раз! Достаточно весомые аргументы в пользу грамотно назначенной реабилитационной программы, включающей 6-месячный курс КОК с дроспиреноном.



Частота наступления беременности после миомэктомии варьирует от 27 до 73%^{17–19}. Такой большой разброс результатов связан, конечно, с многообразием клинических ситуаций, и не в последнюю очередь — с разнородностью подходов к ведению пациенток после миомэктомии. Единого алгоритма попросту нет.

А между тем об этом алгоритме следует задумываться ещё до того, как женщина попадёт на операционный стол. Даже если она уверенно заявляет о том, что не собирается больше рожать, сам факт репродуктивного возраста должен исключить любую возможность «простой и быстрой» электрокоагуляции ложа миоматозного узла. Ведь жизнь непредсказуема, а любое «лишнее» кесарево сечение вместо естественных родов не улучшает репродуктивный потенциал страны. И нельзя, конечно, забывать о полноценной реабилитации в послеоперационный период. Комбинированный контрацептив с дроспиреноном в этом аспекте, пожалуй, оптимален, поскольку позволяет догнать сразу двух зайцев: исключить крайне нежелательную в данной ситуации беременность и создать неплохие условия для формирования хорошего рубца.

Будут ли последующие беременность и роды протекать физиологично? Мы действительно можем на это повлиять. И сегодня отчасти уже знаем, как именно. **SP**

* SP: По данным литературы, дроспиренон также напрямую способен влиять на способность адипоцитов жировой ткани к пролиферации²⁰.

Библиографию см. на с. 94–95.

Динамика состояния женщин после миомэктомии: анализ спустя 1 и 6 мес ($p < 0,05$)

Клинический признак	Принимали КОК	Не принимали КОК	Комментарий
Объём матки, см ³	16,3 → 9,45	19,9 → 11,49	Уже через 3 мес от начала приёма КОК длина тела и переднезадний размер матки, по данным УЗИ, были достоверно меньше, что говорило о более быстрой инволюции органа. Спустя полгода измерение объёма матки не выявило достоверных различий в показателях сравниваемых групп, что неудивительно — за это время послеоперационный отёк уже купировался
Масса тела, кг	65,7 → 64,1	64,4 → 65,1	На фоне 6-месячного приёма «Мидианы» пациентки теряли более 1,5 кг, тогда как женщины без гормональной коррекции прибавили около 700 г
Меноррагия, %	20 → 6,7	13,3 → 10	Хотя после 1-го месяца терапии у каждой пятой женщины в I группе отмечалась нестабильность менструального цикла, через полгода эта ситуация купировалась. Пациентки II группы жаловались на достоверно более высокую менструальную кровопотерю
Масталгия, %	63,3 → 6,7	60 → 13,3	После курса лечения число пациенток с масталгией снизилось почти в 10 раз, тогда как без него — лишь в 4,5 раза
Нагрубание молочных желёз, %	40 → 6,7	43,3 → 36,6	Без гормональной коррекции только у каждой шестой женщины исчезла напряжённость молочных желёз, тогда как гормональная коррекция, напротив, сократила число пациенток с жалобами почти в 6 раз



иммунная сторона большой хирургии

Современные принципы лечения больных с абсцедирующими формами
воспалительных заболеваний придатков матки

Авторы: Владимир Александрович Лебедев,
проф. кафедры акушерства, гинекологии
и перинатологии ГБОУ Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова; Владимир Михайлович
Пашков, проф. той же кафедры

Копирайтинг: Хильда Симоновская, Татьяна
Рябинкина, канд. мед. наук Светлана Маклецова

До недавнего времени любую абсцедирующую форму воспалительного заболевания придатков матки считали абсолютным показанием к оперативному вмешательству — лапароскопическому или лапаротомическому, зачастую с удалением поражённого органа (например, маточной трубы), что потенциально могло привести к бесплодию или — в лучшем случае — к значительному снижению фертильности¹.

При высочайшей распространённости острых ВЗОМТ — а таких состояний около 65% в структуре гинекологической заболеваемости не только в России, но и во всём мире^{2,3} — поиск методов быстрого лечения не прекращается. И сегодня уже есть что сказать нового.

У молодых женщин, ещё не реализовавших свою генеративную функцию, рост распространённости воспалительных заболеваний придатков матки вселяет особую тревогу: за первое десятилетие XXI века у пациенток 18—24 лет этот показатель возрос в 1,4 раза, а у 25—29-летних — в 1,8 раза. Почти у каждой десятой диагностируют наиболее тяжёлую форму воспалительных заболеваний придатков матки: гнойные

поражения маточных труб и яичников^{4,5}. Очевидно, что **органосберегающий** подход к лечению больных с гнойными воспалительными заболеваниями придатков матки и адекватная реабилитация — важный этап развития мировой гинекологической хирургии^{6,7}. Вызывающий, кстати, много споров и дискуссий в научном сообществе, то бишь контраверсий, что лишь подтверждает активность и напряжённость научного поиска

для решения этой важной клинической проблемы.

Один из таких спорных, но клинически успешных подходов раскрывается, если разговор об абсцессах органов малого таза начинать и заканчивать иммунной системой. Ведь при здоровом иммунитете не возникают гнойные процессы, тем более вызванные, например, эпидермальным стафилококком, который входит в состав нормальной микрофлоры человеческой кожи.

Но сначала диагноз

Безусловно, именно с постановки диагноза всё начинается. Шифр МКБ-10 N70 «Сальпингит и оофорит» объединяет несколько заболеваний: абсцессы маточной трубы, яичника, смешанный tuboовариальный абсцесс, пиосальпинкс и сальпингоофорит.

Первоочередное для любой диагностики, конечно, симптоматика. При гнойных ВЗОМТ это выраженная боль в нижних отделах живота, гипертермия до 37,5–38,5 °С, другие симптомы интоксикации. При объективном обследовании выявляют болезненность нижних отделов живота, а иногда также перитонеальные признаки. Данные гинекологического осмотра подтверждают диагноз: утолщённые, болезненные придатки матки, пальпирующиеся tuboовариальные образования, гнойные выделения из половых путей.

Уточнить локализацию абсцесса помогает трансвагинальная эхография (без круглосуточного доступа к которой в настоящее время немыслима работа гинекологического отделения, оказывающего неотложную помощь). Наиболее типичны такие признаки.

- Сальпингит: расширенная маточная труба (трубы) с эхоплотной стенкой, заполненная анэхогенным содержимым со среднедисперсной эхопозитивной взвесью.
- Оофорит: жидкостная полость (полости) в ткани одного или обоих яичников, содержащая хаотично расположенную мелкодисперсную взвесь с повышенной звукопроводностью (отражение от гнойного экссудата); при этом рядом с абсцессом видна ткань функционирующего яичника (фолликулярный аппарат).

- Сальпингоофорит: сочетанная форма с вовлечением маточной трубы и яичника.

Чтобы ответить на вопрос о возбудителе, берут мазок для обнаружения этиологического фактора. Бактериологическому анализу подвергают отделяемое цервикального канала и содержимое гнойных полостей. Чаще всего при острых воспалительных заболеваниях придатков матки это исследование позволяет выявить (а результаты приходят, когда женщина уже прооперирована) полимикробный кокковый пейзаж с преобладанием условных патогенов — *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *E. coli*¹. Кстати, подобная агрессивность обычных комменсалов кожи и слизистых оболочек должна наводить на мысль о недостаточно напряжённой работе иммунной системы. В этой связи важную информацию может дать врачу иммунограмма. А вот абсолютные патогены — хламидии, *Mycoplasma genitalium* — выявляют реже.

Однако ещё до уточнения этиологически значимого микроба уже только на основании клинических данных и результатов ультразвукового исследования дежурный специалист (а такие пациентки поступают обычно вечером или ночью) должен поставить диагноз — абсцесс придатков матки! — и быстро наметить программу действий. Именно в этот момент врачу следует принять ряд важнейших для женщины решений. Если учитывать неизбежность дренирования и санации, то первым из поставленных вопросов всегда должен быть такой: допускает ли состояние пациентки органосохраняющую тактику ведения?

Конечно, в исключительных случаях при выраженной интоксикации, декомпенсации экстрагенитальных заболеваний или на фоне сепсиса и/или перитонита самое важное — сохранить жизнь, а вопрос фертильности отходит в глубокую тень. А вот в прочих ситуациях лучше предпочесть щадящую методику лечения.

[Если учитывать неизбежность дренирования и санации, то первым из поставленных вопросов всегда должен быть такой: допускает ли состояние пациентки органосохраняющую тактику ведения?]



© РЕЦЮБ / Фотобанк Лорис

Оперативно — значит быстро

Начинать лечение следует и в самом деле быстро — уже в тот момент, когда диагноз подтверждён при УЗИ и ясна локализация очага. Наиболее целесообразна безотлагательная хирургическая процедура. Но какая? Главная цель — удалить скопление гноя. Среди давно известных вариантов — лапаротомия или лапароскопия с дренированием очага и санацией (иногда, к сожалению, объём вмешательства при этом выливается в неблагоприят-

соболюдается, однако при этом полная эвакуация гноя и санация органа происходят не через широкий разрез, а во время пункции под контролем ультразвука.

Борьба «вслепую»

Антибактериальная терапия — основополагающий элемент этиотропного лечения при гнойном поражении придатков матки, хотя устранение гнойной полости — необходимое для начала терапии условие.

[Антибиотики следует назначать эмпирически, то есть, попросту «вслепую», и как можно раньше!]

ятный для последующей фертильности сценарий). Однако сегодня можно говорить и о третьем, гораздо менее известном малоинвазивном варианте хирургического лечения — пункции под контролем УЗИ, когда диагностическая трансвагинальная эхография трансформируется в ультразвуковую визуализацию проводимого оперативного вмешательства.

Активное дренирование гнойных образований под трансвагинальным ультразвуковым контролем — простой, наименее инвазивный и вместе с тем весьма эффективный способ эвакуации гноя и санации очага, вполне подходящий для лечения абсцессов в придатках матки. При выполнении этой малоинвазивной процедуры обычно удаётся аспирировать 10–40 мл гнойной жидкости. Главное преимущество — малая травматичность. После манипуляции иммунной системе не нужно будет затрачивать дополнительные силы на рассасывание раневого детрита, что сама женщина непременно ощутит по относительной лёгкости послеоперационного периода.

Органосберегающий подход к лечению пациенток с абсцедирующими формами заболеваний придатков матки не противоречит основополагающим принципам гнойной хирургии⁷. Постулат *ubi pus, ibi incisio** неукоснительно

Безусловно, для максимальной эффективности и безопасности лечения назначать антибиотики следует, соблюдая следующие классические принципы.

- Точная верификация диагноза по нозологическим формам, обязательное бактериологическое подтверждение этиологического фактора.
- Определение чувствительности выделенных микроорганизмов к антибиотикам.
- Подбор препарата по спектру активности с учётом переносимости пациенткой фармакокинетических особенностей.
- Адекватная продолжительность лечения: в проведённом исследовании антибактериальную терапию завершали через 3 сут после исчезновения основных клинических проявлений острого воспалительного процесса в малом тазу — лихорадки, перитонеальных симптомов, лейкоцитоза.

Однако все эти классические принципы понадобятся врачу уже потом, после того как придут результаты из бактериальной лаборатории. А назначать женщине антибиотики нужно немедленно, ещё до дренирования гнойного очага. Как быть?

Выход простой — применять антибиотики широкого спектра действия¹, поскольку за развитие гнойного воспаления придатков матки в 39,3% случаев ответственны ассоциации аэробных бактерий, 33,5% случаев провоцируют

ассоциации анаэробных микроорганизмов, 16,1% вызывают смешанные аэробно-анаэробные ассоциации и лишь в каждом десятом случае причиной оказывается моноинфекция⁸. Именно поэтому антибиотики следует назначать эмпирически, то есть, попросту говоря, «вслепую».

Каковы же современные рекомендации? Итак, наиболее эффективны комбинации двух и более антибактериальных препаратов синергического действия. Путь введения, несомненно, внутривенный. Рекомендовано несколько удачных «бронебойных» комбинаций.

Клиндамицин + гентамицин* — эта комбинация обладает максимальным спектром противомикробной активности и признана «золотым стандартом» лечения смешанных инфекций⁹. Наряду с сочетанием **гентамицин* + цефотаксим** она показана для лечения тяжёлых форм гнойной инфекции, связанных с внутриматочными вмешательствами или использованием внутриматочного контрацептива¹⁰.

Сочетание **пиперациллин + гентамицин*** особенно ценно в лечении инфекций, вызванных грамотрицательными аэробными палочками и кокками. Комбинацию **доксикалин + цефокситин** назначают при специфической этиологии воспалительного процесса, поскольку это сочетание эффективно против хламидий, гонококков, пенициллиназопродуцирующих штаммов¹¹.

Когда придут результаты из бактериальной лаборатории, следует пересмотреть схему антибактериального лечения. Как правило, к этому моменту клиническое состояние пациентки уже значительно улучшается, и новый препарат можно вводить внутримышечно либо принимать внутрь.

Поддержим иммунитет

Возвращаясь к вопросам иммунологии, следует констатировать: сам факт того, что у женщины развилось острое воспаление придатков (особенно когда этиологическим фактором выступают классические симбионты кожи и слизистых

* «Где гной, там разрез» (лат.) — хирургический афоризм.

* SP: абсолютная устойчивость причинно-значимой микрофлоры к гентамицину при эндометрите показана многочисленными работами [Ордианц И.М., 2012].



© Яндекс / Фотобанк Лори

Карта исследования

Место проведения. Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ГБОУ «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова».

Цель исследования. Оценка клинической эффективности препарата «Полиоксидоний» в комплексной терапии больных с абсцедирующими формами воспалительных заболеваний придатков матки.

Характеристика пациенток. 68 женщин 22–35 лет с абсцедирующими формами воспалительных заболеваний придатков матки (диагноз подтверждён с помощью трансвагинальной эхографии). В анамнезе — неоднократные внутриматочные вмешательства, эпизоды воспалений в области половых органов, внутриматочная контрацепция длительностью до 4 лет.

Описание методики. После дренирования гнойных полостей под контролем трансвагинальной эхографии пациентки методом рандомизации были разделены на две сопоставимые группы. Основную группу составили 32 женщины, в комплексе лечения наряду с антибактериальными, дезинтоксикационными и противовоспалительными средствами получавшие «Полиоксидоний» (первые 2 дня — по 6 мг внутримышечно каждый день, с 3-го по 11-й день лечения — по 6 мг через день), а 36 женщин контрольной группы лечились по общепринятой схеме.

Результаты исследования. Применение «Полиоксидония» достоверно повысило эффективность комплексной терапии больных абсцедирующими формами воспалительных заболеваний придатков матки, ускоряя исчезновение общих и местных симптомов заболевания, эхографических

признаков воспаления и нормализацию иммунного статуса. На фоне раннего применения препарата (с первого дня лечения) ни по одному из исследуемых параметров ухудшения состояния пациенток не произошло. Авторы считают оправданным применение «Полиоксидония» сразу после хирургического опорожнения абсцесса одновременно с антибактериальной терапией.

Итоги лечения по группам

Параметр сравнения	Основная группа	Контрольная группа
Длительность лихорадки	2 дня	3–4 дня
Нормализация острофазовых показателей крови	3 дня	5–6 дней
Трансвагинальная эхография	Полное исчезновение очага гнойного воспаления, полость замести­лась грануляционной тканью	Уменьшение выраженности признаков острого воспалительного процесса придатков матки
Показатели иммунитета	Статистически достоверное повышение показателей CD ³⁺ , CD ⁴⁺ по сравнению с контрольной группой	Снижение числа CD ³⁺ , CD ⁴⁺ , CD ⁸⁺ лимфоцитов; повышение количества CD ¹⁶⁺ , CD ²⁰⁺



© Валерия Попова / фотобанк Лори

[Иммуномодуляторы необходимы: при нормальном иммунитете гнойные абсцессы в малом тазу не возникают!]

оболочек), должен вызывать вопросы о состоянии её иммунитета. И логичным терапевтическим следствием становится конкретная программа действий по эффективной и **доказательной** иммунокоррекции. Без подобных лечебных воздействий у женщины уже в ранний послеоперационный период резко возрастает риск сепсиса и перитонита¹². Ведь дренирование гнойного очага не устранило его первопричину, каковой вполне может оказаться элементарная недостаточность иммунных реакций!

Компоненты разрушенных бактериальных стенок (эндотоксины), равно как и продукты распада погибших клеток организма, обладают выраженным **иммуноподавляющим** воздействием. Эффективно бороться с этим злом помогает инфузионная терапия, связывающая продукты интоксикации и выводящая их из организма наиболее физиологичным путём — через почечную фильтрацию. Самым точным предвестником спадения симптомов интоксикации считают увеличение объёма диуреза. В целом инфузионная терапия не только ослабляет выраженность эндогенной интоксикации, но также стабилизирует гемодинамику, реологические свойства и состав циркулирующей крови.

В проведённой клинической работе начинали с введения коллоидных (средне- и высокомолекулярные декстраны, желатин) и солевых инфузионных растворов. Общий объём вливаемых препаратов составил 1,5–2 л в день на протяжении 2–3 сут при соотношении коллоидных и кристаллоидных растворов 2:1.

Противовоспалительные средства за счёт прерывания ферментативных каскадов позволяют инактивировать медиаторы и модуляторы воспаления, уменьшить проницаемость капилляров и снизить интенсивность экссудативных проявлений¹³, стабилизировать мембраны лизосом и ограничить выброс гидролаз, затормозить пролиферативные процессы и уменьшить поствоспалительный склероз тканей. По сути, противовоспалительная терапия опосредованно вмешивается в работу иммунной системы, запрещая ей реагировать чрезмерно и извращённо. В результате работа иммунитета переходит на более результативные рельсы.

Сам противовоспалительный препарат лучше выбирать на основании преобладающей симптоматики: в случае лихорадки — ацетилсалициловая кислота и парацетамол; при выраженном болевом синдроме — метамизол натрия или кеторолак. Универсальные противовоспалительные средства — диклофенак или индометацин — назначают в форме ректальных суппозиториях.

Прямая связь

Вопрос об иммунокорригирующей терапии стоит особо в связи с обилием различных иммуноактивных (стимулирующих и модулирующих) средств при чрезвычайной разнородности качества научных исследований.

Однако если абстрагироваться от некачественной доказательной базы и конкретных препаратов, то необходимость иммуномодулирующей терапии не вызывает сомнений. Она нужна. При нормально функционирующей иммунной системе гнойные абсцессы в малом тазу не возникают!

Своевременная активизация иммунной системы пациентки с острым воспалением органов малого таза помогает предотвратить рецидивы заболевания¹² и обеспечить полноценное восстановление. Однако, к сожалению, именно в этот момент многие врачи неожиданно вспоминают о пресловутой полипрагмазии и «сбавляют обороты», перекладывая назначение иммуномодуляторов на амбулаторный этап — «потом, после выписки».

Чтобы уточнить роль иммуномодуляторов в ранней терапии абсцедирующих форм воспалительных заболеваний придатков матки на кафедре акушерства и гинекологии Первого Москов-

ского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова была проведена клиническая апробация (см. «Карту исследования»), подтвердившая результативность использования препарата «Полиоксидоний»: на фоне его применения в послеоперационный период достоверно сократилась длительность лихорадки, на 2–3 дня раньше нормализовались острофазовые показатели крови (лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг влево, уровень С-реактивного белка). Уже через 11 дней в группе женщин, получавших «Полиоксидоний», произошло полное замещение бывшей гнойной полости грануляционной тканью, чего не случилось в группе без него.

Выбор исследователей в пользу этого препарата неслучаен: благодаря своим свойствам «Полиоксидоний» стал первым в мире водорастворимым адъювантом для вакцин, а также универсальным носителем для ферментов и гриппозных антигенов.



Рациональная органосохраняющая тактика при абсцедирующих формах воспалительных заболеваний придатков матки состоит в максимально раннем и почти одновременном обеспечении трёх элементов лечения, каждый из которых облегчает функционирование иммунной системы:

- опорожнение абсцесса под контролем трансвагинального ультразвукового исследования;
- рациональная антибиотикотерапия (два препарата);
- эффективная универсальная иммуномодуляция (один препарат)^{7,9}.

Ещё два вакантных места в списке назначений занимают инфузионная терапия и НПВС.

Поскольку лечащий врач, согласно приказу Минздравсоцразвития, имеет право без ведома клинического фармаколога одновременно назначить не более пяти лекарственных препаратов¹⁹, такая тактика, с одной стороны, достоверно повышает эффективность лечения, а с другой — не усложняет организационную часть работы врача. Иммунная же система наконец получает возможность закончить свою непростую работу. **SP**

[Своевременная активизация иммунной системы предотвращает рецидивы заболевания. Однако многие врачи несвоевременно вспоминают о полипрагмазии и перекладывают назначение иммуномодуляторов на амбулаторный этап — «потом, после выписки».]

Библиографию см. на с. 94–95.

«Полиоксидоний». Досье

Основа «Полиоксидония» — высокомолекулярное вещество, сополимер азоксимера бромид с молекулярной массой 100 кДа. Эта химическая структура напрямую стимулирует фагоцитирующие клетки и естественные киллеры, усиливает антителообразование, обладает детоксицирующим воздействием^{14–18}.

Как у многих высокомолекулярных соединений, на поверхности молекулы «Полиоксидония» имеется множество активных рецепторных группировок, благодаря чему препарат обладает универсальным детоксицирующим действием и способен сорбировать токсины, в том числе микробной природы.

Антиоксидантное и мембраностабилизирующее свойства «Полиоксидония» также тесно связаны с этими особенностями химической структуры: инактивация агрессивных метаболитов оберегает мембраны клеток от цитотоксического действия лекарственных препаратов и бактериальных агентов, а связывание свободных радикалов блокирует пере-

кисное окисление липидов¹⁴. Благодаря высокой биодоступности (89%) препарат легко распределяется по всем органам и тканям.

По механизму действия на факторы иммунной защиты «Полиоксидоний» — истинный иммуномодулятор, нормализующий изменённые показатели иммунитета и не действующий на нормально функционирующие звенья иммунной системы. К примеру, при пониженном содержании в биологических средах фактора некроза опухоли препарат повышает его концентрацию, а при исходно высоком уровне — несколько уменьшает синтез этого вещества^{15,17}.

«Полиоксидоний» синергически взаимодействует с антибактериальными, противогрибковыми и противовирусными препаратами, интерферонами и индукторами интерферонов; совместное применение с этими препаратами обеспечивает одновременно этиологическое и патогенетическое воздействие на механизм развития заболевания¹⁶.

Литература и источники:

«Благодаря и вопреки» Ушакова Г.А.

- Mikkola K., Ritari N., Tommiska V. Neurodevelopmental outcome at 5 years of age of a national cohort of extremely low birth weight infants who were born in 1996–1997 // *Pediatrics*. 2005. № 116 (6). P. 1391–1400.
- Кулаков В.И. Проблемы и перспективы выхаживания детей с экстремально низкой массой тела на современном этапе // В.И. Кулаков, А.Г. Антонов, Е.Н. Байбарина // Рос. вестн. акуш.-гинекол. 2010. № 3. С. 33–39.
- Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds // M. Cornblath, J.M. Hawdon, A.F. Williams et al. // *Pediatrics*. 2000. № 105 (5). P. 1141–1145.
- Stark A.R., Carlo W., Bauer C., et al. Serious complications in a randomized trial of early stress dose dexamethasone (DEX) in extremely low birth weight (ELBW) infants // *Pediatr. Res.* 2000. № 47. P. 434A.
- Klaus M.H., Fanaroff A.A. Care of the High-Risk Neonate // 5th ed. WB Saunders Co, 2001.
- Saigal S., Rosenbaum P.L., Feeny D. et al. Parental perspectives of the health status and health-related quality of life of teen-aged children who were extremely low birth weight and term controls // *Pediatrics*. 2000. № 105 (3 Pt. 1). P. 569–574.
- Costelloe K., Hennessy E., Gibson A.T. et al. The EPICur study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability // *Pediatrics*. 2000. № 106 (4). P. 659–671.
- Ходжаева З.С. Профилактика преждевременных родов: приоритеты и стратегии научного поиска. г. Берлин. 2011. 5 ноября.

«Фармбизнес и общество: удачный симбиоз»

- http://www.pfizer.com/news/press_releases/pfizer_press_release.jsp?guid=2020807006159&source=20126&page=1
- Dassen H., Punyadeera C., Kamps R. Estrogen metabolizing enzymes in endometrium and endometriosis // *Hum. Reprod.* 2007. № 22 (12). P. 3148–3158. (PMID:17921479).
- Yanaihara A., Otsuka Y., Iwasaki S. Strong expression of steroid sulfatase in human cumulus cells in patients with endometriosis // *Fertil. Steril.* 2005. № 84 (2). P. 464–467. (PMID:16084891).
- Colette S., Defrère S., Lousse J.C. Inhibition of steroid sulfatase decreases endometriosis in an in vivo murine model // *Hum. Reprod.* 2011. № 26 (6). 1362–1370. (PMID:21441545).
- Reed M.J., Purohit A., Woo L.W. Steroid sulfatase: molecular biology, regulation, and inhibition // *Endocr. Rev.* 2005. № 26 (2). P. 171–202. DOI:10.1210/er.2004-0003. (PMID:15561802).
- Beatson G.T. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases // *Lancet*. 1886. № 2. P. 104–107.
- Lippman M.E., Dickson R.B., Bates S. Autocrine and paracrine growth regulation of human breast cancer // *Breast Cancer. Res. Treat.* 1986. № 7. P. 59–70.
- Henderson B.E., Ross R., Bernstein L. Estrogens as a cause of a human cancer: the Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award lecture // *Cancer. Res.* 1988. № 48. P. 246–253.
- Uz Y.H., Murk W., Bozkurt I. Increased c-Jun N-terminal kinase activation in human endometriotic endothelial cells // *Histochem. Cell Biol.* 2011. № 135 (1). P. 83–91. (PMID:21170656).
- Hirata T., Osuga Y., Hamasaki K. Interleukin (IL)-17A stimulates IL-8 secretion, cyclooxygenase-2 expression, and cell proliferation of endometriotic stromal cells // *Endocrinology*. 2006. № 149 (3). P. 1260–1267. (PMID:18079209).
- Gougeon A., Delange A., Arouche N. Kit ligand and the somatostatin receptor antagonist, BIM-23627, stimulate in vitro resting follicle growth in the neonatal mouse ovary // *Endocrinology*. 2010. № 151 (3). P. 1299–1309.

«Хронический эндометрит и ВПЧ: тревожные новости» Унанян А.Л., Коссович Ю.М., Сидорова И.С., Коган Е.А., Демура Т.А., Рзаянина Ю.А.

- Petersen I., Klein F. HPV in non-gynecological tumors // *Pathologie*. 2008. № 29, Suppl. 2. S. 118–122.
- Whitaker N.J., Glenn W.K., Sahudrin A. et al. Human papillomavirus and Epstein-Barr virus in prostate cancer: koilocytes indicate potential oncogenic influence of human papillomavirus in prostate cancer // *Prostate*. 2012. № 31. doi: 10.1002/pros.22562. [Epub ahead of print]. PMID:22851253.
- Kinjo T., Kamiyama K., Chinen K. et al. Squamous metaplasia induced by transfection of human papillomavirus DNA into cultured adenocarcinoma cells // *Mol. Pathol.* 2003. № 56. P. 97–108.
- Hariri S., Unger E.R., Sternberg M. et al. Prevalence of genital human papillomavirus among females in the United States. The National Health And Nutrition Examination Survey, 2003–2006 // *J. Infect. Dis.* 2011. № 204 (4). P. 566–573.
- Nakazato I., Hirayasu T., Kamada Y. et al. Carcinoma of the lung in Okinawa, Japan: with special reference to squamous cell carcinoma and squamous metaplasia // *Pathol. Int.* 1997. № 47. P. 659–672.
- Tsuhako K., Nakazato I., Hirayasu T. et al. Human papillomavirus DNA in adenocarcinoma of the lung // *J. Clin. Pathol.* 1998. № 51. P. 741–749.
- Stöppler H., Stöppler M.C., Johnson E. et al. The E7 protein of human papillomavirus type 16 sensitizes primary human keratinocytes to apoptosis // *Oncogene*. 2000. № 17. P. 1207–1214.
- Buckley K.N. Normal endometrium and non-proliferative conditions of the endometrium // Fox C., Wells M. et al. // Haines and Taylor obstetrical and gynaecological pathology. 2003. P. 391–441.
- Anderson M.C., Robby S.J., Russell P. et al. Endometritis, metaplasia, polyp and miscellaneous changes // *Pathology of the female reproductive tract*. 2002. P. 285–303.
- Alberhasky R.C., Connolly P.J., Christopherson W.M. Carcinoma of the endometrium. Mixed adenocarcinoma carcinoma // *Am. J. Clin. Pathol.* 1982. № 76. P. 655–661.
- Kealy W.F., Annis P.G., Barry J.A., Hogan J.M. Adenocarcinoma of the endometrium: morphological changes induced by human papillomavirus // *Journal of Clinical Pathology*. 1990. № 43 (7). P. 554–559.
- Christopherson W.M. The significance of the cytological findings in endometrial cancer // *Clinics in obstetrics and gynaecology*. Philadelphia: WB Saunders, 1986. P. 679–682.
- Hausen H.Z. Papilloma viruses in human cancer // *Cancer*. 1987. № 59. P. 1692–1696.
- Chinen K., Kamiyama K., Kinjo T. et al. Morules in endometrial carcinoma and benign endometrial lesions differ from squamous differentiation tissue and are not infected with human papillomavirus // *J. Clin. Pathol.* 2004. № 57 (9). P. 918–926.
- Parsons M.A. Disorders of growth, differentiation and morphogenesis // *General and systemic pathology*. 2000. P. 13–99.
- Nakatani Y., Masudo K., Miyagi Y. et al. Aberrant nuclear localization and gene mutation of β -catenin in low-grade adenocarcinoma of fetal lung type: up-regulation of the Wnt signaling pathway may be a common denominator for the development of tumors that form morules // *Mod. Pathol.* 2002. № 15. P. 617–624.
- Saegusa M., Okayasu I. Frequent nuclear β -catenin accumulation and associated mutations in endometrioid-type endometrial and ovarian carcinomas with squamous differentiation // *J. Pathol.* 2001. № 194. P. 59–67.

- Ip S.M., Wong L.C., Xu C.M. et al. Detection of human papillomavirus DNA in malignant lesions from Chinese women with carcinomas of the upper genital tract // *Gynecol. Oncol.* 2002. № 87. P. 104–111.
- Сидорова И.С., Унанян А.Л., Власов Р.С. и др. Клиническое значение анормального метилирования генов-супрессоров опухолевого роста при патологических процессах эндометрия и шейки матки // *Врач*. 2011. № 1. С. 21–23.

«Точка кипения» Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К.

- Руководство по климатерию // Под ред. В.П. Сметник, В.И. Кулакова. М.: ММА, 2001. С. 685.
- Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. СПб.: СО-ТИС, 1995. С. 543.
- McKinlay S.M., Jeffers M. The menopausal syndrome // *Br. J. Prev. Soc. Med.* 1974. № 28. P. 108–115.
- Daly E., Gray A., Barlow D. et al. Measuring the impact of menopausal symptoms on quality of life // *BMJ*. 1993. № 307 (6908). P. 836–840.
- Casper R.F., Yen S.S. Neuroendocrinology of menopausal flushes: an hypothesis of fluid mechanism // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 1985. Mar. № 22 (3). P. 293–312.
- Freeman E.W., Sherif K. Prevalence of hot flashes and night sweats around the world: a systematic review // *Climacteric*. 2007. № 10 (3). P. 197–214.
- Руководство по эндоринной гинекологии // Под ред. Е.М. Вихляевой. М.: ММА, 1998. С. 385.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Никонов А.А. Патофизиология вегетативно-сосудистых пароксизмов (приливы) у женщин в период менопаузы и механизм действия β -аланина. Новая клинко-фармакологическая концепция // *Гинекология*. 2010. № 2. С. 29–36.
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиманова О.А. «Быстрый эффект» клималанина (β -аланина) при приливах: сравнительное исследование взаимодействия β -аланина, таурина и глицина с глициновыми рецепторами // *Гинекология*. 2012. № 2. С. 25–29.
- Freeman R., Krell W. Reduced thermoregulatory null zone in postmenopausal women with hot flashes // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999. № 181 (1). P. 66–70.
- Shanafelt T.D., Barton D.L., Adjei A.A., Loprinzi C.L. Pathophysiology and treatment of hot flashes // *Mayo Clin. Proc.* 2002. № 77 (11). P. 1207–1218.
- Loprinzi C.L., Goldberg R.M., O'Fallon J.R. et al. Transdermal clonidine for ameliorating post-orchectomy hot flashes // *J. Urol.* 1994. Mar. № 151 (3). P. 634–636.
- Loprinzi C.L., Michalak J.C., Quella S.K. et al. Megestrol acetate for the prevention of hot flashes // *N. Engl. J. Med.* 1994. Aug. 11. № 331 (6). P. 347–352.
- Barton D.L., Loprinzi C.L., Quella S.K. et al. Prospective evaluation of hot flashes in breast cancer survivors // *J. Clin. Oncol.* 1998. Feb. № 16 (2). P. 495–500.
- Quella S.K., Loprinzi C.L., Barton D.L. et al. Evaluation of soy phytoestrogens for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors: A North Central Cancer Treatment Group Trial // *J. Clin. Oncol.* 2000. Mar. № 18 (5). P. 1068–1074.
- Loprinzi C.L., Kugler J.W., Sloan J.A. et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial // *Lancet*. 2000. Dec. 16. № 356 (9247). P. 2059–2063.
- Freeman R.R., Norton D., Woodward S., Cormelissen G. Core body temperature and circadian rhythm of hot flashes in menopausal women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995. Aug. № 80 (8). P. 2354–2358.
- Freeman R.R., Krell W. Reduced thermoregulatory null zone in postmenopausal women with hot flashes // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999. Jul. № 181 (1). P. 66–70.
- Сидорова П.А., Макашария А.Д. Климатический период: возможности заместительной гормональной терапии // *РМЖ*. 1999. № 18. С. 870.
- Nachtigall L.E., Baber R.J., Barentsen R. et al. Complementary and hormonal therapy for vasomotor symptom relief: a conservative clinical approach // *Obstet. Gynaecol. Can.* 2006. № 28 (4). P. 279–289.
- Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К. Возможности применения клималанина при климактерических пароксизмах у женщин в климактерическом периоде // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012. № 3. С. 92–97.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Никонов А.А. Патофизиология вегетативно-сосудистых пароксизмов (приливы) у женщин в период менопаузы и механизм действия β -аланина. Новая клинко-фармакологическая концепция // *Гинекология*. 2010. № 2. С. 29–36.
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиманова О.А. «Быстрый эффект» клималанина (β -аланина) при приливах: сравнительное исследование взаимодействия β -аланина, таурина и глицина с глициновыми рецепторами // *Гинекология*. 2012. № 2. С. 25–29.
- Dormire S., Howarth C. The effect of dietary intake on hot flashes in menopausal women // *J. Obstet. Gynecol. Neonatal. Nurs.* 2007. № 36 (3). P. 255–262.
- Dormire S.L., Reame N.K. Menopausal hot flash frequency changes in response to experimental manipulation of blood glucose // *Nurs. Res.* 2003. № 52 (5). P. 338–343.

«Эндометрий под присмотром» Кузнецова И.В.

- Severi F.M., Bocchi C., Luisi S. et al. Ultrasound and diagnosis of abnormal uterine bleeding // *Gynecol. Endocrinol. (Abstr.)*. 2004. P. 156.
- Челпик О.К. Морфогенез гиперпластических процессов эндометрия // *Практическая онкология*. 2004. № 5 (1). С. 9–15.
- Кузнецова И.В., Могилевская А.А., Яковуктова М.В., Вельхива Р.В. Дисфункциональные маточные кровотечения и гиперплазия эндометрия в пременопаузе: возможности гормональной коррекции // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2008. № 5. P. 71–75.
- Iatrakis G., Zervoudis S., Savolakis A. et al. Endometrial cancer's risk factors in premenopausal women: study of 81 cases // *Abstracts 6th Congr. Europ. Soc. Gynecol.* 2005. P. 87.
- Ferency A., Gelfand M. The biologic significance of cytologic atypia in progesterone-treated endometrial hyperplasia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989. № 160 (1). P. 126–131.
- Ferency A., Gelfand M.M., Tzipris F. The cytodynamics of endometrial hyperplasia and carcinoma. A review // *Ann. Pathol.* 1983. № 3 (3). P. 189–201.
- Armstrong A.J., Hurd W.W., Elqero S. et al. Diagnosis and Management of Endometrial Hyperplasia // *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2012. № 2.
- Ferency A., Gelfand M.M. Гинекология по Эмилу Новку // Под ред. Дж. Берке, И. Адаши, П. Хиллард. М.: Практика, 2002. С. 267.
- Marsden D.E., Hacker N.F. Optimal management of endometrial hyperplasia // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynec.* 2001. № 15 (3). P. 393–405.
- Томилова М.В. Прогностические факторы и патогенетические механизмы развития гиперпластических процессов эндометрия у женщин с хронической ановуляцией. Дисс. — канд. мед. наук. 2006. 109 с.
- Кузнецова И.В., Могилевская А.А., Яковуктова М.В., Вельхива Р.А. Дисфункциональные маточные кровотечения и простая гиперплазия эндометрия в пременопаузе: возможности гормональной коррекции // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2008. № 5. С. 70–74.
- Cameron S. Contraception and gynaecological care // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2009. № 23 (2). P. 211–220.
- Gillmer M.D. Progestogen potency in oral contraceptive pills // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987. № 157 (4 Pt 2). P. 1048–1052.

- Kuhl H., Wiegartz I. Can 19-nortestosterone derivatives be aromatized in the liver of adult humans? Are there clinical implications? // *Climacteric*. 2007. № 10. P. 344–353.
- Ferency A., Gelfand M.M., van de Weijer P.H., Rioux J.E. Endometrial safety and bleeding patterns during a 2-year study of 1 or 2 mg 17 beta-estradiol combined with sequential 5–20 mg dydrogesterone // *Climacteric*. 2002. Mar. № 5 (1). P. 26–35.

«Многофункциональность одного компонента» Тихомиров А.Л., Леденкова А.А.

- WHO. Selected practice recommendations for contraceptive use. Second edition. Geneva, 2005.
- Debbs R., Kotarski J., Paszkowski T. et al. [The statement of Polish Gynecological Society experts on oral use of contraceptive 75 microg desogestrel minipill in different clinical cases — state of art in 2008. Article in Polish] // *Ginekol. Pol.* 2009. № 80 (1). P. 63–75.
- Прилесакая В.Н. Руководство по контрацепции. М.: МЕДпресс-информ, 2010.
- Lopez L.M., Hiller J.E., Grimes D.A., Chen M. Education for contraceptive use by women after childbirth // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. № 15 (8). CD001863.
- Вихляева Е.М., Николаева Е.И. Основные детерминанты репродуктивного поведения женщин: роды и индуцированный аборт // *Планирование семьи*. 2001. № 1. С. 15–18.
- WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4th edition. Geneva, 2009.
- Þjarnadóttir R.L., Gottfrédssdóttir H., Sigurdardóttir K. et al. Comparative study of the effects of a progestogen-only pill containing desogestrel and an intrauterine contraceptive device in lactating women // *BJOG*. 2001. № 108 (11). P. 1174–1180.
- Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2011. С. 522.
- Доброхотова Ю.Э., Шингарева Т.А. Новые возможности применения орального дезогестрала 75 мкг у больных эндометриозом // *Русский медицинский журнал*. 2009. № 16. С. 1024–1027.
- Дивакова Т.С., Елисеев Л.Н., Лобан Е.И. Прогестагенсодержащая контрацепция в оптимизации ведения пациенток с эндометриозом гениталий после родов // *Медицинские новости*. 2012. № 2. С. 81–82.
- La Vecchia C., Negri E., Levi F. et al. Cancer mortality in Europe: effects of age, cohort of birth and period of death // *Eur. J. Cancer*. 1998. № 34. С. 118–141.
- La Vecchia C., Altieri A., Franceschi S., Tavani A. Oral contraceptives and cancer: an update // *Drug. Saf.* 2012 (10). P. 741–754. Review.
- Mantha S., Karp R., Raghavan V. et al. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis // *BMJ*. 2012. № 345. e4944. doi: 10.1136/bmj.e4944. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22872110>
- Ray S., Sovani V.B. A postmarketing observational study assessing acceptability and reliability of desogestrel only contraceptive pill (Cerezette) in Indian women // *J. Indian. Med. Assoc.* 2006. № 104 (11). P. 653–656. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17444070>.

«Кому верить?»

- Goldenberg R.L., Culhane J.F., Iams J.D., Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth // *The Lancet*. 2008. № 371 (9606). P. 75–84.
- King J., Flenday V. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007. Issue 4. Art. No.: CD000246. DOI: 10.1002/14651858.CD000246.
- Thakmarop J., Hofmeyr G.J., Adetoro O., Lumbiganon P. Prophylactic antibiotic administration in pregnancy to prevent infectious morbidity and mortality // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007. Issue 4. Art. No.: CD002250. DOI: 10.1002/14651858.CD002250.
- Simcox R., Sin W.T., Seed P.T. et al. Prophylactic antibiotics for the prevention of preterm birth in women at risk: a meta-analysis // *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2007. № 47 (5). P. 368–377.
- Adelewe I.F. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes: RHL commentary (last revised: 15 November 2002) // *The WHO Reproductive Health Library*. Geneva: World Health Organization.
- Pattinson R.C. Antibiotics for incomplete abortion: RHL practical aspects (last revised: 24 June 2002) // *The WHO Reproductive Health Library*. Geneva: World Health Organization.
- May W., Gülmözöglü A.M., Ba-Thike K. Antibiotics for incomplete abortion // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007. Issue 4. Art. No.: CD001779. DOI: 10.1002/14651858.CD001779.pub2.
- Grimes D.A., Schulz F.K. Antibiotic prophylaxis for intrauterine contraceptive device insertion // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007. Issue 4. Art. No.: CD001327. DOI: 10.1002/14651858.CD001327.
- Первый дозирования в редакцию SP по тел. (499) 558 0253 и назвавший пароль «Акушерская агрессия» получил в подарок экземпляр одноименной книги проф. В.Е. Радзинского.

«Верный отчет»

- Endrikat J.S., Milchev N.P., Kapamadzija A. et al. Bleeding pattern, tolerance and patient satisfaction with a drospirenone-containing oral contraceptive evaluated in 3488 women in Europe, the Middle East and Canada // *Contraception*. 2009. № 79 (6). P. 428–432.
- Koltun W., Maloney J.M., Marr J. et al. Treatment of moderate acute vulvitis using a combined oral contraceptive containing ethinylestradiol 20 µg plus drospirenone 3mg administered in a 24/4 regimen: a pooled analysis // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2011. № 155 (2). P. 171–175.
- Tan J.K., Ediriweera C. Efficacy and safety of combined ethinylestradiol/drospirenone oral contraceptives in the treatment of acne // *Int. J. Womens Health*. 2010. № 1. P. 213–221.
- Ahmed A.H., Gordon R.D., Taylor P.J. et al. Effect of contraceptives on aldosterone/renin ratio may vary according to the components of contraceptive, renin assay method, and possibly route of administration // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. № 96 (6). P. 1897–1804.
- Archer D.F., Thorncroft I.H., Foehg M. et al. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial // *Menopause*. 2005. № 12. P. 716–727.
- Guang-Sheng F., Mei-Lu B., Li-Nan C. et al. Efficacy and safety of the combined oral contraceptive ethinylestradiol/drospirenone (Yasmin) in healthy Chinese women: a randomized, open-label, controlled, multicenter trial // *Clin. Drug. Investig.* 2010. № 30 (6). P. 387–396.
- Kiran H., Tok A., Yüksel M. et al. Estradiol plus drospirenone therapy increases mammographic breast density in perimenopausal women // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2011. № 159 (2). P. 384–387.
- Dinger J., Minh T.D., Buttman N. et al. Effectiveness of oral contraceptive pills in a large U.S. cohort comparing progestogen and regimen // *Obstet Gynecol.* 2011. № 117 (1). P. 33–40.
- Gambacciani M., Rosano G., Cappagli B. et al. Clinical and metabolic effects of drospirenone-estradiol in menopausal women: a prospective study // *Climacteric*. 2011. № 14 (1). P. 18–24.
- Villa P., Suriano R., Ricciardi L. et al. Low-dose estrogen and drospirenone combination: effects on glycolipid metabolism and other cardiovascular risk factors in healthy postmenopausal women // *Fertil. Steril.* 2011. № 95 (1). P. 158–163.
- Preston R.A., Alonso A., Darlene P. et al. Additive effect of Drospirenone/17 β -Estradiol in hypertensive postmenopausal women receiving Enalapril // *Am. J. Hypertens.* 2005. № 18. P. 797–804.
- Mounsey A.L., Wilgus A., Slawson D.C. Diagnosis and management of endometriosis // *Am. Fam. Phys.* 2006. № 74. P. 594–600.

13. Леваков С.А., Хамошина М.Б. Эндометриоз: мировой прорыв в медицинском исследовании. М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2012. 16 с.

14. Oettel M., Beirath R., Elger W. et al. The pharmacological profile of dienogest // Eur. J. Contracept. Reprod. Health care. 1999. №4 (Suppl. 1). P. 2–13.

15. Shimizu Y., Takeuchi T., Mita S. et al. Dienogest, a synthetic progestin, inhibits the proliferation of immortalized human endometrial epithelial cells with suppression of cyclin D1 gene expression // Mol. Hum. Reprod. 2009. №15. (10). P. 693–701.

16. Okada H., Nakajima T., Yoshimura T. et al. The inhibitory effect of dienogest, a synthetic progestin, on the growth on the growth of human endometrial stromal cells in vitro // Mol. Hum. Reprod. 2001. №7 (4). P. 341–347.

17. Gonen R., Gal-Or L., Zilberman A., Scharf M. A copper-based intrauterine device with gold or platinum core: in vitro and in vivo studies // Contraception. 1981. №24 (6). P. 657–671. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7326937>

«Притягательность комфорта»

1. Радзинский В.Е., Кира Е.Ф., Фурные А. Излечим ли вульвовагинальный кандидоз? // Здоровье Украины. 2007. №13/14. С. 52–53.

2. Мирабалова А.К., Климов Н.Н. Диагностика и лечение кандидоза половых органов у женщин, девочек и подростков: Учеб. пособие. СПб.: СПбМАПО, 2009. 58 с.

3. Хамаганова М.В., Карамова А.А., Кальменков В.В. Резистентность к противогрибковым препаратам: решение проблемы: Учебно-метод. пособие. М., 2006. 20 с.

4. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии // Под ред. Л.С. Странченко, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М., 2007. 462 с.

5. Климов Н.Н. Диагностика и лечение оппортунистических микозов: Учеб. пособие. СПб., 2008. 197 с.

6. Claxton A.J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance // Clin. Ther. 2001. №23 (8). P. 1296–1310. PMID: 11558866

7. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guideline (Vulvovaginal Candidiasis). 2009. P. 155.

8. Clinical practice Guidelines for the management of Candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America // P.G. Pappas [et al.] // Clin. Infectious Diseases. 2009. №48. P. 503–535.

9. Манухин И.Б., Захарова Т.П., Архипенко Н.И. Диагностика и лечение кандидозного вульвовагинита: Учеб. пособие для врачей. М., 2009. 54 с.

10. Байрамова Г.Р., Абакарова П.Р., Прилепская В.Н. Эффективность применения препарата «Гинофтор» в лечении вульвовагинального кандидоза // Тез. конгресса «Практическая гинекология: от новых возможностей к новой стратегии». М., 2006. С. 17–18.

11. <http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/vaginal-discharge.htm>.

12. Seidman L.S., Skokos C.K. An evaluation of butoconazole nitrate 2% site release vaginal cream (Gynazole-1) compared to fluconazole 150 mg tablets (Diflucan) in the time to relief of symptoms in patients with vulvovaginal candidiasis // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. 2005. №13 (4). P. 197–206. PMID: 16338797.

13. Brown D., Henzl M.R., Kaufman R.H. Butoconazole nitrate 2% for vulvovaginal candidiasis. New, single-dose vaginal cream formulation vs. seven-day treatment with miconazole nitrate. Gynazole 1 Study Group // J. Reprod. Med. 1999. №44 (11). P. 933–938. PMID: 10589403.

14. Веселов А.Б., Климов Н.Н., Кречкова О.И. и др. In vitro активность флуконазола и вориконазола в отношении более 10000 штаммов дрожжей: результаты 5-летнего проспективного исследования ARTEMIS Disk в России // Микробiol. Антипробиот. Химотер. 2008. №10 (4). С. 345–354.

15. Lynch M.E., Sobe J.D. Comparative in vitro activity of antimycotic agents against pathogenic vaginal yeast isolates // J. Med. Vet. Mycol. 1994. №32 (4). P. 267–274. PMID: 7983571.

16. Cross E.W., Park S., Perlín D.S. Cross-Resistance of clinical isolates of Candida albicans and Candida glabrata to over-the-counter azoles used in the treatment of vaginitis // J. Antimicrob. Drug Resist. 2000. №9 (2). P. 155–161. PMID: 10990271.

17. Липова Е.В. Урогенитальный кандидоз женщин: проблемы и пути решения // Гинекология. 2008. Т. 10. №5. С. 35–38.

18. Киселёва Е.П. Иммуитет при микозах. О.И.: Роль врождённого иммунитета: Пособие для врачей. СПб., 2009. 24 с.

«Ультразвуковая демедиализация?»

Обоскалова Т.А., Глухов Е.Ю. и др.

1. Сидорова И.О., Макаров И.О. Течение и ведение беременности по триместрам. М.: ИОО «Медицинское информационное агентство», 2009. 304 с.

2. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации. 3-е изд., испр. и доп. // Под ред. Г.М. Савельева, В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 868 с.

3. Горня Ф.И., Макаев З.А. К вопросу о применении ультразвуковых хирургических методов при лечении открытых переломов костей в экстремных // Труды МВТУ им. Н.Э. Баумана. Вып. 2. Ультразвук и другие виды энергии в хирургии. М., 1974. №201. С. 131–133.

4. Орлова А.А. Ультразвуковая обработка биологических объектов в жидких средах // Проблемы инженерной биомедицины // Тр. МВТУ им. Н.Э. Баумана. М., 1982. №378. С. 21–35.

5. Сабельникова Т.М., Черкашин В.В., Подольский А.М. Совместное воздействие ультразвука и антисептиков на гнойные бактерии // Труды МВТУ им. Н.Э. Баумана. 1980. №319. С. 59–62.

6. Савдовская Н.Ф. Изменения в некоторых системах животного организма при сверхзвуковых, сильных, умеренных и слабых воздействиях ультразвуковых колебаний // автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1964. 23 с.

7. Сперанский А.П., Рокитянский В.И. Ультразвук и его лечебное применение. М.: Медицина, 1970. 284 с.

8. Сперанский А.П., Марцелладе И.Л. Влияние ультразвуковых волн относительно небольшой интенсивности на рыхлую соединительную ткань // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. 1963. №1. С. 43–47.

9. Черкашин В.В., Орлова А.А. Ультразвуковая обработка инфицированных ран // Специализированная медицинская помощь. М., 1982. С. 39–40.

10. Применение ультразвука в медицине: физические основы: пер. с англ. // Под ред. К. Хилла. М.: Мир, 1989. 447 с.

11. Тучков Б.С. Электроно-микроскопическое исследование кавитационного действия ультразвука на биологические ткани: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1975. 21 с.

12. Чалпийский В.В. Клинико-экспериментальное изучение действия ультразвуковой кавитации на микроорганизмы // Ортопедия, травматология и протезирование. 1985. №8. С. 29–32.

13. Гостищев В.К., Оганесан С.С., Тарвердан И.А. Влияние низкочастотного ультразвука на неклостридиальную анаэробную микрофлору // Вестник хирургии. 1987. №4. С. 26–28.

14. Кузин М.И., Косточков Б.М. Раны и раневая инфекция: руководство для врачей. М.: Медицина, 1990. 592 с.

15. Шкина Л.А. Способ лечения хронических фарингитов ультразвуковым лазерным излучением и кавитацией // В сб. мат. науч.-практ. конф. «Современные проблемы отоларингологии». М., 2002. С. 125–128.

16. Dyson M., Pond J.B. The effect of pulsed ultrasound on tissue regeneration // Physiotherapy. 1978. №64 (4). P. 105–108.

17. Балн В.Н., Гук А.С., Колодин В.И. Низкочастотный ультразвук и активность тканевых ферментов в гнойных резорбционных ранках

мягких тканей // Тез. докл. Всесоюзной конференции с международным участием «Ультразвук в хирургии». М., 1990. С. 17–18.

18. Гаевский С.В. Применение низкочастотного ультразвука в хирургическом лечении гнойно-воспалительных процессов мягких тканей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Смоленск, 1967.

19. Vestn Kirir Im Grek. Ultrasonic cavitation and ozonization in treatment of patients with pyonecrotic complications of diabetic foot syndrome // Orthopaedic Research. 2011. №170 (1). P. 48–53.

20. Денущук П.А. Ультразвук в хирургии // Хирургия. 2001. №5. С. 42–43.

21. Любенко Д.Л. Применение ультразвука в медицине // Лечебное дело. 2004. №3–4. С. 25–27.

22. Обоскалова Т.А., Глухов Е.Ю., Лаврентьева И.В. и др. Лечение воспалительных заболеваний женских половых органов с использованием лекарственных растворов, кавитационных низкочастотного ультразвуком. Екатеринбург: Vip-Урал, 2012. 46 стр.

23. Дубров Э.Ф., Яшина Т.Н., Филиппов О.П. Ультразвуковая физическая антисептика ран // Проблемы техники в медицине. Томск, 1983. С. 207.

24. Брискин Б.С., Полянский М.В., Прошин А.В. и др. Ультразвуковая кавитация в лечении гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы // Инфекции в хирургии. 2007. №3. С. 33–39.

25. Young S.C., Schorr M.W. Report from the conference on ultrasound assisted liposuction safety and effects // Clin. Plast. Surg. 1999. №26 (3). P. 481–524.

26. Tezel A., Sens A., Tuchscherer J., Mitragotri S. // Pharm. Res. 2001. №18 (12). P. 1694–1700.

27. Sundaram J., Mellein B.R., Mitragotri S. An experimental and theoretical analysis of ultrasound-induced permeabilization of cell membranes // Biophys. J. 2003. №84 (5). P. 3067–3101.

28. Деккер А.Ф. Низкочастотный ультразвук в лечении и профилактике гнойной инфекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск, 1983. 21 с.

29. Зацева В.М. Эндоуральное ультразвуковое орошение микростриком как новый метод лечения больных хроническим гнойным средним отитом // В сб. мат. науч.-практ. конф. «Современные проблемы отоларингологии». М., 2002. С. 23–26.

30. Тихомиров А.Л., Сарсания А.И. Современные подходы к лечению воспалительных заболеваний женских половых органов. Методические рекомендации для врачей акушерско-гинекологич. М., 2006. 32 с.

31. Serena T., Lee S.K., Lam K. et al. The impact of noncontact, nonthermal, low-frequency ultrasound on bacterial counts in experimental and chronic wounds // Ostomy Wound Manage. 2009. №55 (1). P. 22–30.

32. Ueda H., Mutoh M., Seki T. et al. Acoustic cavitation as an enhancing mechanism of low-frequency sonophoresis for transdermal drug delivery // Biol. Pharm. Bull. 2009. №52 (5). P. 916–920.

33. Ехов В.В. Комплексное лечение бактериального вагиноза с применением низкочастотного лазера и низкочастотного ультразвука: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.

«Предупреждён — значит вооружён»

Уракова Н.А., Гаускнехт М.Ю.

1. Акушерство. Национальное руководство // Под ред. Э.К. Айламазян, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 35–40.

2. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2011. С. 40–65.

3. Радзинский В.Е., Костин И.Н. Безопасное акушерство // Акушерство и гинекология. 2007. №5. С. 12–16.

4. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Kasatkina A.A., Gausnekt M.Y. Trouble intrauterine hypoxia by his lung ventilation respiratory gas through intraterine equalizing. Abstracts 31 at Congress Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine «Patient Safety through Audit and Simulations (15–17 June 2011, Bergen, Norway). Bergen, 2011. P. 9.

5. http://tortuga.angarsk.ru/tb2/collon02/Oksfordskiy_spravochnik_klinitsista.tb2_1.html.

6. <http://www.demoscope.ru/weekly/2012/0509/analit04.php>.

7. Акушерский риск. Максимум информации — минимум опасности для матери и младенца // В.Е. Радзинский, С.А. Князев, И.Н. Костин. М.: Эксмо, 2009. 288 с.

8. Дубиле П. Атлас по ультразвуковой диагностике в акушерстве и гинекологии: Пер. с англ. // Питер М. Дубиле, Кэрл Б. Бенсон; Под общ. ред. В.Е. Гаконовой. М.: МЕДпресс-информ, 2007. С. 86–89.

9. <http://www.demoscope.ru/weekly/2011/0461/analit04.php>.

10. Радзинский В.Е., Фаткуллин И.Ф., Костин И.Н. и др. Доношенные дети, подвергшиеся реанимации. Анализ акушерской тактики // Акушерство и гинекология. 2007. №3. С. 42–47.

11. Способ оценки устойчивости плода к гипоксии по М.Ю. Гаускнехт. Текст: пат. 2432115 Рос. Федерация: МПК7 А61В 8/06, А51В 8/08 А.Л. Ураков, Н.А. Уракова, Н.В. Соколова, Н.В. Соколов, М.Ю. Гаускнехт, А.Ю. Гаускнехт. Заявитель и патентообладатель Ураков Александр Львович. № 20101118573; заявл. 07.05.2010; опубл. 27 октября 2011. Бюл. №30. С. 6.

12. Уракова Н.А., Ураков А.Л., Гаускнехт М.Ю. Инновационные возможности оценки устойчивости плода к гипоксии // Современные проблемы науки и образования. 2012. №1. URL: www.science-education.ru/101-5328.

13. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Уракова Т.В. и др. Влияние кратковременной гипоксии и ишемии на температуру кистей рук и цветовую гамму кожи на экране тепловизора // Медицинский альманах. 2010. №2. С. 299–301.

14. Уракова Н.А., Ураков А.Л., Гаускнехт М.Ю. и др. Трансбюльминальное ультразвуковое исследование устойчивости плода к внутриутробной гипоксии // Вестник уральской медицинской академической науки. 2011. №3. С. 80–83.

«Гибкий подход» Царегородцева М.В.,

Дикке Г.Б.

1. WHO. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. 2012. 126 p. http://www.who.int/gmch/media/news/2012/preterm_birth_report/en/index.html.

2. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2011. С. 269–270.

3. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В. Потеря беременности. М.: МИА, 2007. 224 с.

4. Martin J.A., Hamilton B.E. Birth: final data for 2004 // Natl. Vital. Stat. Rep. 2006. №167 (5). P. 1443–1449.

5. Domin C.M., Smith E.J., Terplan M. Transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length as a predictor of preterm birth: a systematic review with meta-analysis // Ultrasound Q. 2010. №26. P. 241–248.

6. Панина О.Б., Коваленко А.Е., Сичинава Л.Г. и др. Угроза преждевременных родов: верификация диагноза // Вопр. акуш., гинеко. и перинатол. 2012. №11 (3). С. 26–28.

7. Корвята Т.Ф., Дики Ю.В., Школа Л.И., Чхетиани М.Б. Опыт применения акушерского разгружающего pessary у беременных в истмико-цервикальной недостаточности // Материалы XII Всероссийского научного форума «Мать и дитя». Москва, 27–30 сентября 2011. М., 2011. С. 98.

8. To M.S., Alfreiv Z., Heath V.C.F. et al. On behalf of the Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery without rupture in cervix: randomised controlled trial // J. Lancet. 2004. №363. P. 1849–1853.

9. Arabin B., Halbesma J.R., Vork F. et al. Is treatment with vaginal pessaries an option in patients with a sonographically detected short cervix? // J. Perinat. Med. 2003. №31. P. 122–133.

10. Goya M., Pratorcorona L., Merced C. et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PEPEC): an open-label randomised controlled trial // www.thelancet.com. Published Online April 3, 2012. DOI:10.1016/

S0140-6736(12)60300-0. See Online/Comment DOI:10.1016/S0140-6736(12)60116-0.

«Работа в зоне риска» Пекарев О. Г.,

Майборodin И.В., Пекарева Е.О., Поздняков И.М., Попова С.П.

1. Cobellis L., Pecori E., Cobellis G. Comparison of intramural myomectomy scar after laparotomy or laparoscopy // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2004. №84 (1). P. 87–88.

2. Altgassen C., Kuss S., Berger U. et al. Complications in laparoscopic myomectomy // Surg. Endosc. 2006. №20 (4). P. 614–618.

3. Dubuisson J.B., Chapron C. Laparoscopic myomectomy today. A good technique when correctly indicated // Hum. Reprod. 1996. №11 (5). P. 934–935.

4. Dubuisson J.B., Chapron C. Uterine fibroids: place and modalities of laparoscopic treatment // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1996. №65 (1). P. 91–94. PMID: 8706965.

5. Liberis V., Tsikouras P., Ammiri A. et al. Assessment of the feasibility of bipolar coagulation use to reduce hemorrhage in myomectomy performed by minilaparotomy // Minim. Invasive Ther. Allied Technol. 2010. №19 (2). P. 75–82. PMID: 20187808.

6. Zhu Q., Ruan J., Zhang L. et al. The study of laparoscopic electrosurgical instruments on the thermal effect of uterine tissues // Arch. Gynecol. Obstet. 2012. №285 (6). P. 1637–1641.

7. Agdi M., Tulandi T. Endoscopic management of uterine fibroids // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2008. №22 (4). P. 707–716.

8. Istre O. Management of symptomatic fibroids: conservative surgical treatment modalities other than abdominal or laparoscopic myomectomy // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. №22 (4). P. 735–747.

9. Mettler L., Schollmeyer T., Tinelli A. et al. Complications of uterine fibroids and their management: surgical management of fibroids, laparoscopy and hysterectomy versus hysterectomy, haemorrhage, adhesions, and complications // Obstet. Gynecol. Int. 2012. (2012): 791248. Published online 2012 April 9.

10. Cela V., Freschi L., Simi G. et al. Fertility and endocrine outcome after robot-assisted laparoscopic myomectomy (RALM) // Gynecol. Endocrinol. 2012. Jul 26. [Epub ahead of print].

11. Musset R., Poutout P., Paniel J.B., Truc J.B. [On some adverse effects of diathermocoagulation of the cervix uteri (pregnancy complications excluded)] // Rev. Fr. Gynecol. Obstet. 1973. №68 (3). P. 197–201. PMID: 17472215.

12. Tregson-Roberts G., Hanley S.A., Roberts J.T. Myometrial vascular damage after supracervical sterilisation by tubal diathermy // J. Clin. Pathol. 1978. Jul. №31 (7). P. 633–638. PMID: 670417.

13. Краснополянский В.И., Радзинский В.Е. Кесарево сечение. Киев, 1993. 271 с.

14. Boisselier P., Maghioracos P., Marpeau L. et al. Changes in indications for cesarean section from 1977 to 1983. Apropos of 18,605 deliveries // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris). 1987. №16 (2). P. 251–260.

15. Mozurkewich E.L., Hutton E.K. Elective repeat cesarean delivery versus trial of labor: a meta-analysis of the literature from 1989 to 1999 // Am. J. Obstet. Gynecol. 2000. №183 (5). P. 1187–1197.

16. Caprio M., Antelmi A., Chetrite G. et al. Antiadipogenic effects of the mineralocorticoid receptor antagonist drosiprenone: potential implications for the treatment of metabolic syndrome // Endocrinology. 2011. №152 (1). P. 113–125. PMID: 21084448.

17. Ботвин М.А. Современные аспекты реконструктивно-пластических операций у больных миомой матки репродуктивного возраста: вопросы патогенеза, техника операций, система реабилитации, ближайшие и отдаленные результаты. автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1999. 70 с.

18. Кулаков В.И., Шапов Г.С. Миомэктомия и беременность М.: МЕДпресс-информ, 2001. 344 с.

19. Li T.C., Mortimer R., Cooke I.D. Myomectomy: a retrospective study to examine pregnancy performance before and after surgery // Hum. Reprod. 1999. №14 (7). P. 1735–1740. PMID: 10402378.

«Иммунная сторона большой хирургии»

Лебедев В.А., Пашков В.М.

1. Стрижаков А.Н., Подзолкова Н.М. гнойные воспалительные заболевания придатков матки. М.: Медицина, 1996.

2. Краснополянский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.Н. Гнойная гинекология. М.: МЕДпресс, 2006. 287 с.

3. Herzog S.A., Heijne J.C., Althaus C.L., Low N. Describing the Progression From Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae to Pelvic Inflammatory Disease: Systematic Review of Mathematical Modeling Studies // Sex. Transm. Dis. 2012. №93 (9). P. 628–637.

4. Горин В.С. и др. Принципы диагностики и терапии гнойных воспалительных заболеваний придатков матки // Рос. вестн. акуш.-гинеко. 2008. №8 (5). С. 30–37.

5. Krivak T.C., Cooksey C., Propst A.M. Tubo-ovarian abscess: diagnosis, medical and surgical management // Compr. Ther. 2004. №30 (2). P. 93–100.

6. Адамья Л.В., Зоченко А.В. Современные подходы к хирургическому лечению гнойно-воспалительных образований органов малого таза // В кн.: Эндоскопия в гинекологии // Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамья. М.: 1999. С. 418–424.

7. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Курбанова Д.Ф. Патогенетическое обоснование хирургического лечения больных гнойными воспалительными tubo-овариальными образованиями // В сб.: «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии». М.—Сургут, 2001. С. 240–249.

8. Brook L. Bacterial synergy in pelvic inflammatory disease // Arch. Gynecol. 1987. №241 (6). 133–43.

9. Barton J.R., Sibai B.M. Severe sepsis and septic shock in pregnancy // Obstet. Gynecol. 2012. №120 (3). P. 689–706.

10. Goharkhay N., Verma U., Maggiorotto F. Comparison of CT- or ultrasound-guided drainage with concomitant intravenous antibiotics vs. intravenous antibiotics alone in the management of tubo-ovarian abscesses // Ultrasound. Obstet. Gynecol. 2007. №29 (1). P. 65–69.

11. Гомберг М.А., Соловьев А.М. Алгоритмы диагностики и лечения наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем // Трудный пациент. 2004. №5 (2). С. 3–8.

12. Шабашова Н.В. Иммуитет и «скрытые инфекции» // Медлайн-Экспресс. 2004. №4. С. 10–12.

13. Курбанова Д.Ф. Клиническое значение исследования экспрессии генов цитокинов для оценки эффективности хирургического лечения больных гнойным воспалением придатков матки // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. 2002. №1 (1). С. 56–59.

14. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.В. и др. Полиоксидон: механизм действия и клиническое применение // Медицинская иммунология. 2000. №2 (3). С. 271–278.

15. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.В. и др. Полиоксидон — препарат нового поколения иммуномодуляторов с известной структурой и механизмом действия // Иммунология. 2000. №5. С. 24–29.

16. Пинегин Б.В., Некрасов А.В., Хаитов Р.М. Иммуномодулятор полиоксидон: механизмы действия и аспекты клинического применения // Цитокины и воспаление. 2004. №3 (3). С. 41–47.

17. Пинегин Б.В., Сараф А.С. Иммуномодуляторы в лечении инфекционно-воспалительных процессов урогенитального тракта // Лечащий врач. 2008. №9 (1). С. 45–50.

18. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Полиоксидон: новые аспекты применения // Новые лекарства. 2003. №3. С. 154–162.

19. Казань-2011. II Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: казанские чтения. Здоровье женщины — здоровье нации» // Пост-реплиз и материалы научной программы. М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2012. 28 с.

МЕДИКАМЕНТОЗНЫЙ VS ХИРУРГИЧЕСКИЙ. ГОСУДАРСТВО ГАРАНТИРУЕТ

Программа государственных гарантий оказания гражданам бесплатной медицинской помощи предусматривает в том числе процедуру искусственного прерывания беременности на ранних сроках. И хотя в правоустанавливающем документе вид аборта, который женщине предоставляется бесплатно, не определен, в большинстве территориальных программ до сих пор подразумевается хирургический аборт, о печальных последствиях которого сегодня хорошо известно всем. Однако процесс включения в программу госгарантий медикаментозного аборта уже пошёл! Журнал StatusPraesens с удовлетворением публикует отчёт о том, какие территории уже преуспели в этом непростом с организационной точки зрения, но чрезвычайно перспективном пути сохранения репродуктивного здоровья.

