

StatusPraesens

гинекология акушерство бесплодный брак

#4 [10] 11 / 2012 / StatusPraesens

цитата

[«...При кольпоскопии можно изучить не только состояние шейки матки. Не поленитесь осмотреть промежность, вульву, задний свод влагалища... Всё в наших руках!»]

См. с. 26

ISSN 2074-2347
9 772074 234773
12004

тема
No
номера

Ренессанс гинекологии XXI века. Болезни шейки матки

Шейка матки и преждевременные роды: метаанализ • ВПЧ-вакцинация после коитархе • ВПЧ: не истребить, но обезвредить • Репродуктивное просвещение: чиновник как союзник • Биоплёнки — ликбез • Остеопороз у женщин: невыносимая хрупкость бытия • Молочные железы: полусферы ответственности акушера-гинеколога



Уважаемые коллеги!

В нашей с вами повседневной работе не бывает несущественных деталей, незначимых клинических случаев. И всё же, когда заходит речь о таком диагнозе, как рак шейки матки, масштабность проблемы впечатляет: в России от этого заболевания каждый день умирают 17 женщин, растёт заболеваемость среди молодых пациенток. И уже давно доказана этиологическая связь ВПЧ и рака шейки матки, а потому особенно актуален вопрос профилактики.

Что мы с вами, коллеги, можем противопоставить сегодня этим заболеваниям? Всего два способа: первичную профилактику в форме вакцинации против ВПЧ и вторичную — цервикальный скрининг для своевременного выявления и лечения предраковых изменений шейки матки. Но, несмотря на всю очевидность решения, как же трудно даётся нам внедрение профилактики! В России до сих пор нет общенациональной программы цервикального скрининга, а по собственной инициативе регулярное обследование проходит, согласно статистике, не более 30% женского населения. Необходимость вакцинации всё ещё неочевидна для многих врачей, поэтому и в глазах пациенток она не выглядит убедительно.

Хочется верить, что тема, затронутая на страницах этого журнала, станет для вас ещё одним источником знаний, поводом для профессиональных размышлений о такой непростой, но весьма актуальной проблеме: о диагностике, лечении и профилактике заболеваний шейки матки.

С искренним уважением и пожеланиями
профессионального успеха,
проф. кафедры акушерства
и гинекологии лечебного факультета
Московского государственного
медико-стоматологического университета,
докт. мед. наук **Г.Н. Минкина**

status

гинекология акушерство

#4 [10]

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



Главный редактор: проф. Виктор Евсеевич Радзинский
Директор журнала: канд. мед. наук Светлана Александровна Маклецова
Креативный директор: Виталий Кристал (vit@liu.ru)
Арт-директор: Алиса Володина
Научный эксперт: канд. мед. наук Игорь Александрович Алеев
Выпускающий редактор: Наталья Лёвкина
Ответственные редакторы: Хильда Симоновская, Ольга Катаева, Татьяна Рябинкина
Вёрстка: Юлия Скуточкина
Инфографика: Вадим Ильин, Алиса Володина, Валерий Кудяев, Макс Горобец, Александр Киселёв
Корректор: Елена Соседова
PR и реклама: Элеонора Халитова, Яна Драницкая
Руководитель отдела по сотрудничеству с индустрией: Юлия Серёгина (ys@praesens.ru)
Медицинские и литературные редакторы: Татьяна Рябинкина, Хильда Симоновская, Офелия Беттихер, Ольга Катаева, Наталья Макашова, Галина Сильвестрова, Ольга Руднева
Руководитель отдела по взаимодействию с аудиторией: Наталья Соболева
Секретарь редакции: Екатерина Давыдова
IT-поддержка: Виктор Борисов

Учредитель журнала ООО «Медиабюро Статус-презент» (121615, Москва, Рублёвское шоссе, д. 14, корп. 3, оф. 64). Торговая марка и торговое имя StatusPraesens являются исключительной собственностью ООО «Статус-презент» / Издатель журнала. Журнал печатается и распространяется ООО «Медиабюро Статус-презент» (105082, 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 5000 экз. Цена свободная / Подписано в печать — 11 ноября 2012 г. / Адрес и телефон редакции: 105082, Москва, ул. Большая Почтовая, д. 26В, стр. 2, бизнес-центр PostPlaza, оф. 613. Почтовый адрес: 105005, 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 / Приланные 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. Фото на обложке: Gettyimages/Photobank.ru. В журнале использованы фотоматериалы фотобанков Лори и Агентства «Фото ИТАР-ТАСС».

© 000 «Статус-презент»

© 000 «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 Акмамедович (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

4 [10]

5	Слово главного редактора	Век профессионализма Образование без границ как насущная потребность современного человечества
7	ВКонтакте	
8	Новости	
11	Медполит	Как сделать чиновника союзником Медико-психологическая и социальная помощь подросткам и молодёжи: векторы и достижения
16		Разговор на языке будущего Стандарты репродуктивного образования: международный опыт
21	Пехт-просвет	Микробные республики и антимикробная тирания Современные представления о биоплёночной антибиотикорезистентности
25	Пост-релиз	Согласительное наклонение, «Михаил Светлов» и контраверсии
26		Говорить на одном языке Новая клинко-кольпоскопическая номенклатура признаков поражения вульвы
31	Contra-version	Горячие новости 2012 года Комментарии к метаанализу «Вагинальный прогестерон у женщин с бессимптомным укорочением шейки матки во II триместре...»
36		Всерьёз и надолго Возможности применения КОК при эндометриозе половых органов
43	Что и требовалось доказать	Эти коварные хламидии Хламидийная инфекция: современные зарубежные и российские рекомендации
52		С минимальными потерями Послеабортная реабилитация: возможности КОК
59	Via scietiarum	Программа скрининга рака шейки матки Клинический протокол. Проект
64		Вакцинация против ВПЧ: контраверсии
66		Долой непрошеного гостя! Обзор новых клинических исследований по применению глицирризиновой кислоты у женщин с папилломавирусной инфекцией
70		Неоднозначное бремя женственности Готовы ли гинекологи лечить заболевания молочных желёз? Коллегиальное обсуждение ситуации
79	Экстрагенитология	Невыносимая хрупкость бытия Лечение и профилактика остеопороза у женщин в постменопаузе. Современные реалии
86	Литература и источники	

век профессионализма

Образование без границ как насущная потребность
современного человечества



Главный редактор
проф. Виктор Радзинский

XX век вошёл в историю как информационный, наступил XXI — век образовательный. Дальнейший прогресс нашей культуры возможен только в условиях образованного общества, но не просто грамотного, как это понимали просветители Серебряного века, а по-настоящему просвещённого, поскольку реалии требуют высокого профессионализма в высшем понимании этого слова.

В наши дни чрезвычайно высока социальная потребность в проблемно-ориентированных специалистах, понимающих самые важные вопросы человечества, страны, а главное — детально разбирающихся в своей профессии. Именно на таких активных врачей с выраженной гражданской позицией и желанием рациональных преобразований в репродуктивной медицине ориентирован журнал StatusPraesens.

Вот уже 5 лет мы адресуем свои выпуски «Акушеру-гинекологу — врачу и человеку!» для расширения его познаний в специальности, жизни профессионального сообщества и человечества в целом.



Среди победителей открытого конкурса, состоявшегося в 2007 году в рамках Национального проекта «Образование», РУДН занял достойное место, и благодаря этому медицинский факультет (а с ним и кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии) получил возможность реализовать новые образовательные программы не только в РФ, но и за её пределами, в странах проживания студентов, последипломников и выпускников. С тех пор университет поддерживает актуальную концепцию «Образование — через всю жизнь», дополняя её в своём стиле: «...и без границ!».

Яркий пример — **Международный междисциплинарный форум «Шейка матки и вульвовагинальные болезни»**, поистине интернациональное мероприятие под эгидой РУДН, охватывающее огромный пласт вопросов по проблемам шейки матки, влагалища и вульвы. Парадоксально, но в начале XXI века мы вновь открываем фундаментальные аспекты цервикологии: анатомические отличия, особенно — мышечного слоя и слизистой оболочки цервикса и тела матки, невероятную способность шейки к трансформации и изменению функций. Оказались недо-

[Парадоксально, но в начале XXI века мы вновь открываем фундаментальные аспекты цервикологии: анатомические отличия, особенности мышечного слоя и слизистой оболочки цервикса и тела матки, невероятную способность шейки к трансформации и изменению функций.]



[Несколько лет, прошедшие с момента вручения Нобелевской премии за открытие роли ВПЧ в генезе рака шейки матки, в корне изменили представления о возможностях кольпоскопии и «онкоцитологии».]

стоверными многочисленными научными исследованиями, экстраполирующие результаты изучения мыщцы шейки матки на весь миометрий. Недостаточно доказательна возможность излечения дисплазий средствами местной терапии — патологический процесс всегда расположен глубже, чем проникают разрешённые химические вещества. При этом всё более широкое распространение получают бескровные, умеренно инвазивные методики лечения.



А между тем именно в области цервикологии накопилось множество вопросов. Например, «цервикальный скрининг». Несколько лет, прошедшие с момента вручения Нобелевской премии за установление роли ВПЧ в генезе рака шейки матки, в корне изменили наши представления о возможностях кольпоскопии и обычной «онкоцитоло-

гии», дающих в технологии РАР-теста до 65%(!) ошибочных заключений! Очевидна необходимость коллегиального обсуждения: какова роль и «указующий перст» ВПЧ-тестирования? Что делать при стабильном увеличении количества вирусов (вирусной нагрузки) у молодых нерожавших женщин? Есть ли шансы на самоизлечение через 6–12 мес после первого обнаружения, какова реальная эффективность консервативной терапии с использованием изопринозина и других иммуноактивных средств?

Ещё важнее понять реальные возможности использования профилактической вакцины: если идеология вакцинации девушек (и юношей) до коитархе практически не вызывает сомнений, то использование их с лечебной целью не имеет, с моей точки зрения, надёжной доказательной базы.

Наконец, как оценивать ошибочные результаты биопсий? Следует ли

проводить деструкцию патологических очагов лазером, криоинструментами и диатермокоагуляцией? Специалисты, вооружённые данными доказательной медицины и результатами собственных исследований, категорически против этих методов! Защищённая на нашей кафедре В.А. Легковым (2000) первая в России диссертация о радиоволновой хирургии шейки матки полностью изменила отношение к диагностике (только радиоволновая микроэксцизия!) и лечению (тоже радиоволновая эксцизия), когда весь массив иссечённой ткани попадает в прицел гистологического исследования и участки, содержащие раковые клетки, в этом случае невозможно пропустить. Вот цифры за 6 лет по 1200 эксцизиям — обнаружены 102 эпизода рака: 99 — *in situ* и три — на первой стадии; прочие диагностические методы такой результативности не имеют!

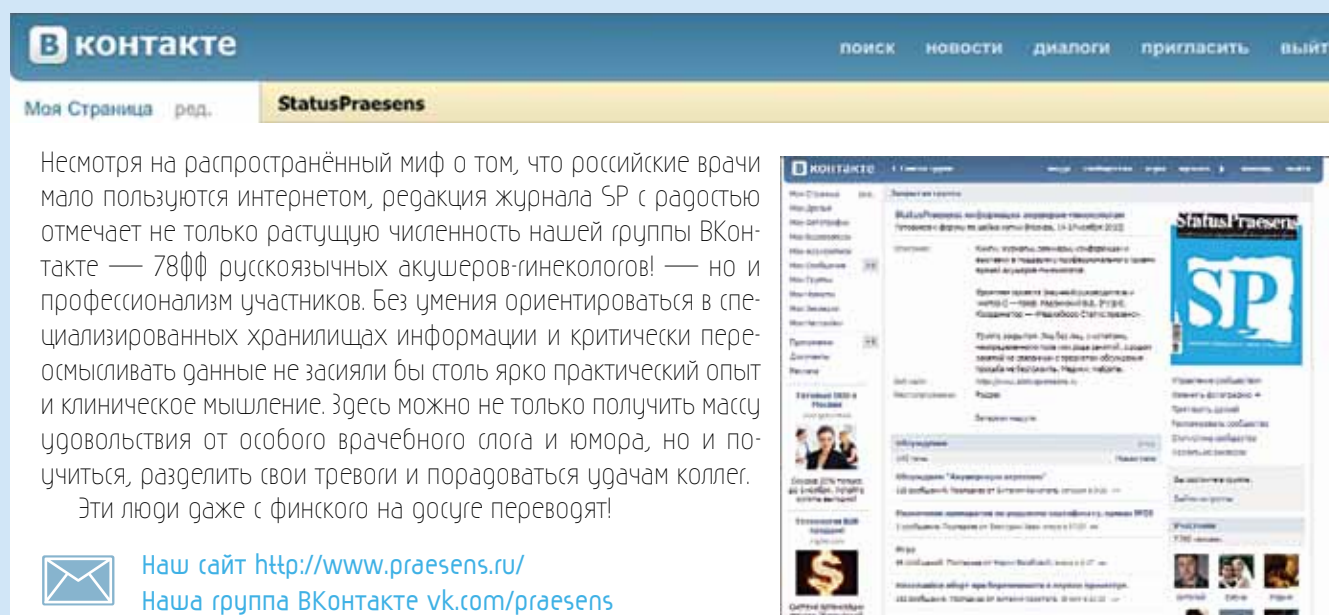


Не менее интересны и остальные дискуссионные статьи номера. Главной проблемой (и со мной согласится большинство глобально мыслящих врачей!) следует назвать репродуктивное просвещение молодёжи. В конце октября 2012 года в Казани по инициативе Госсовета республики прошла конференция, собравшая учителей, врачей, руководство министерств образования и здравоохранения, представителей различных религиозных конфессий. Сам факт необходимости просвещения по вопросам репродуктивного здоровья (а не сексуального поведения) сомнений не вызывает, но нужно искать новые подходы к выбору технологий и средств обучения.



В публикуемых в настоящем номере статьях собраны сведения, позволяющие по-новому взглянуть на многие вопросы, обобщить накопившиеся сведения и возможности их внедрения в повседневную практику акушера-гинеколога.

Самые добрые пожелания постоянным читателям StatusPraesens и тем, кто впервые стал участником большого информационного процесса в рамках Приоритетного национального проекта «Образование»! **SP**



Несмотря на распространённый миф о том, что российские врачи мало пользуются интернетом, редакция журнала SP с радостью отмечает не только растущую численность нашей группы ВКонтакте — 78фф русскоязычных акушеров-гинекологов! — но и профессионализм участников. Без умения ориентироваться в специализированных хранилищах информации и критически переосмысливать данные не засияли бы столь ярко практический опыт и клиническое мышление. Здесь можно не только получить массу удовольствия от особого врачебного слога и юмора, но и поучиться, разделить свои тревоги и порадоваться удачам коллег.

Эти люди даже с финского на docx переводят!



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

Алла *****

17 июня 2012 в 22:30

Пришла пациентка спустя месяц после конизации шейки матки по поводу гистологически подтверждённого CIN III. Результаты ПЦР на ВПЧ высокого онкогенного риска с типированием и онкоцитологией: ВПЧ 31-го типа и дисплазия I—II. Девушка не рожала. Коллеги, есть ли эффективный способ снижения пролиферативной активности вируса? Что по этому поводу говорит доказательная медицина?

Рузанна *****

18 июня 2012 в 16:45

В этом году на конгрессе по инфекциям Радзинский сказал, что нет доказательной базы о лечебном действии вакцины и вакцинировать надо исключительно до начала половой жизни. У меня лично есть опыт применения вакцины у двух девушек с высокой концентрацией вируса — с положительным результатом. Это, конечно, ещё не статистика, но, может, ещё кто-нибудь выскажется по этому поводу!

Princessa *****

18 июня 2012 в 23:51

Вакцинация пока недоизучена. В зарубежной литературе стали появляться сообщения об отдалённых побочных эффектах (у них опыт использования больше) в виде миастении.

Юлия *****

22 июня 2012 в 0:28.

Рузанна, доказательной базы по лечебному действию вакцины нет. Если

заражение уже произошло, во введении вакцины нет смысла.

Алла, в подавляющем большинстве случаев ВПЧ-инфекция проходит спонтанно без всякого лечения. Средняя продолжительность ВПЧ-инфекции у женщин в возрасте 13—23 лет составляет 6—8 мес. У 90% инфекция проходит спонтанно в течение 2 лет. С момента заражения до развития *Ca in situ* проходит обычно не менее 7 лет.

Удаление поражённых вирусом тканей может препятствовать дальнейшему распространению инфекции и увеличивает вероятность полного излечения, степень доказательности С.

Схема ведения больных после конизации по причине CIN II—III существует, правда на финском. Помогу с переводом: через 6 мес после конизации необходимо обследование на ВПЧ (ПАП + кольпоскопия). Если всё в норме — контроль ПАП через 12 мес после лечения. Если при этом и ВПЧ не обнаруживают, то ПАП повторяют только через 24 мес после лечения. Затем ПАП ежегодно в течение 5 лет, затем обычное скрининговое обследование. Если ПАП изменён и/или обнаружен ВПЧ, ежегодно кольпоскопия + ПАП. Обследование на ВПЧ необязательно, без него незначительно удлиняется время наблюдения.

Алла *****

30 июня 2012 в 19:46

Спасибо огромное, Юлия. Я именно так поступаю, хотелось убедиться, что права, так как в России принято назначать препараты интерферонов, противовирусные средства, иммуномодуляторы

и прочее... эффективность не доказана. Печально, выходит, что ВПЧ-инфекцию мы лечить не можем. Остаётся только ждать, справится ли организм или нет. :-(

Юлия *****

16 июня 2012 в 23:08

Медикаментозного лечения ВПЧ на сегодняшний день не существует. Применение противовирусной терапии не рекомендуется. Подробнее здесь: <http://venuro.info/virus/papillomavirus.php#12>.

Сергей *****

31 июля 2012 в 2:57

Можете вакцинировать квадριвалентной вакциной. У вашей пациентки выявлен ВПЧ 31-го типа, следовательно, нет 6, 11, 16, 18-го типов, зато будет против них вырабатываться стойкий иммунитет, а 31-й тип попадёт под перекрёстную иммунную реакцию. Поэтому наблюдение и вакцинация — это правильное решение. Но вакцинация как профилактика, а не как лечение.

Юля, а в США с этого года разрешена вакцинация от ВПЧ во время беременности?

Юлия *****

20 октября 2012 в 1:32

На самом деле полная безопасность вакцинирования во время беременности на человеке ещё не доказана. В принципе не вижу в вакцинации беременных большой необходимости. Если безопасность не доказана, то 9 мес ожидания ничего кардинально не изменят.

Н О В О С Т И

Нобелевская премия за стволовые клетки

В начале октября 2012 года стали известны имена лауреатов Нобелевской премии по медицине и физиологии — ими стали британский биолог сэр Джон Гердон и японский исследователь Синъя Яманака, совершившие «открытие возможности перепрограммирования зрелых клеток в плюрипотентные».

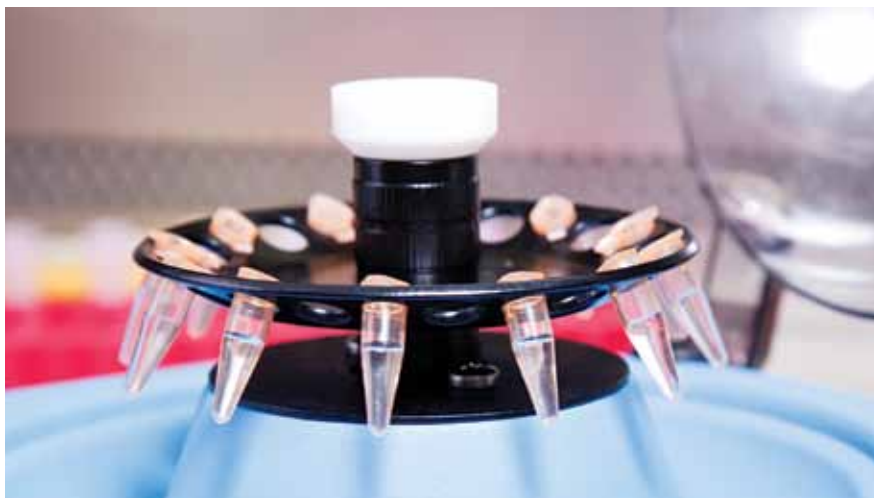
Сэр Джон Гердон, профессор Кембриджского и Оксфордского университетов, обладатель премии Ласкера (американский аналог Нобелевской премии), ещё в 1962 году доказал сен-

сационную для того времени истину о том, что в геноме узкоспециализированных клеток хранится информация о клеточном строении всего организма. Его легендарная работа вошла во все учебники: усовершенствовав метод пересадки ядер, разработанный в 1940-х годах русским эмбриологом Георгием Лопашовым, учёный заменил ядро незрелой яйцеклетки лягушки ядром зрелой клетки кишечного эпителия того же животного. Тот факт, что из полученной гибридной клетки развился головастик, доказал, что ядро обычной соматической клетки содержит всю генетическую информацию, необходимую для развития оплодотворённой яйцеклетки, а дальнейшая дифферен-

цировка не связана с безвозвратной деградацией каких-либо генов.

Синъя Яманака, профессор университета Киото и сотрудник Института сердечно-сосудистых заболеваний Гладстона в Сан-Франциско, первым в мире получил индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (iPS-клетки — induced pluripotent stem cells) из высокоспециализированных неэмбриональных. В качестве экспериментальной модели были выбраны доступные для забора фибробласты соединительной ткани. Активация всего четырёх «выключенных генов», которые, как предполагалось, могут отвечать за клеточную дифференцировку, позволила обратить механизм специализации вспять: полученные в ходе эксперимента клетки были идентичны стволовым. Открытие Яманаки окончательно поставило точку в череде дискуссий, не стихавших со времён публикации первых работ сэра Джона Гердона. Отныне возможность **обратной** клеточной дифференцировки доказана бесспорно и навсегда.

Данные исследования представляют необычайную важность для науки в целом и для медицины особенно, поскольку в перспективе позволят отказаться от работы с эмбриональным материалом, весьма затруднённой разнообразными этическими проблемами: от трудностей в получении до технологий утилизации. В обозримом буду-



© Коваль Василий / фотобанк Лорис

[Переоценить случившееся сложно: состоялась индукция обратной дифференцировки неэмбриональных клеток человека, не меняющая клеточный геном! Из обычной аутоканы взрослого пациента можно получить настоящие стволовые структуры с тем же генотипом, пригодные в медицинских целях!]

шем, когда технология Яманаки войдёт в широкую клиническую практику, отпадёт необходимость использования человеческих эмбриональных тканей, а заготовка и криоконсервация пуповинной крови перестанут быть безальтернативным способом получения стволовых клеток. Вполне возможно, что упрощённая технология забора биоматериала (к примеру, соскоб со слизистой оболочки щеки) и доступность собственных плюрипотентных резервов обеспечат революцию в трансплантологии и лечении многих заболеваний, в том числе онкологических и гематологических. Безусловно, сделанное открытие станет промежуточной площадкой для дальнейших научных достижений в этой области.

Церемония награждения лауреатов 2012 года по традиции пройдёт в Стокгольме 10 декабря — в день смерти шведского предпринимателя и изобретателя Альфреда Нобеля (1833–1896), основателя Нобелевской премии.

Новый токолитик зарегистрирован в России

В сентябре 2012 года арсенал токолитических средств, доступных российскому акушеру-гинекологу на законных основаниях, пополнился: для применения в России был наконец зарегистрирован антагонист окситоцина — атосибан.

Преждевременные роды (происходящие при сроке гестации от 22 до 37 полных недель) — наиболее значимая причина смертности и развития осложнений у новорождённых, приобретшая в России особую актуальность в связи с нововведениями 2012 года по регистрации новорождённых с 22 нед гестации и массой тела 500 г. Максимально возможное пролонгирование беременности позволяет выиграть время для профилактики респираторного дистресс-синдрома плода (РДС). Для токолиза предпочтительны антагонисты рецепторов окситоцина, позволяющие отодвинуть роды на достаточный срок и вызывающие меньше побочных эффектов, чем другие токо-

литики. До недавнего времени российским акушерам-гинекологам в случае непереносимости β -адреномиметиков (гексопреналина) приходилось применять менее эффективные средства, надеясь на скорую регистрацию в России атосибана, который в Украине разрешён и широко применяется с 2008 года, несмотря на значительную стоимость.



© Велла Виталий / фотобанк Лори

По итогам масштабного мета-анализа, опубликованного в октябре 2012 года*, наибольшую эффективность 48-часового токолиза обеспечивают ингибиторы простагландина и блокаторы медленных кальциевых каналов. А вот минимальное число и выраженность побочных эффектов у матери и плода, характеризующие безопасность применения, были продемонстрированы именно для атосибана.

Безусловно, высокая стоимость нового препарата будет ограничивать его использование. Надежды акушеров связаны с перспективами финансирования эффективного токолиза, в том числе с использованием антагонистов окситоцина, в программе ОМС.

Принят «Кодекс этики врача»

Первый Национальный съезд врачей Российской Федерации прошёл 5–7 октября. С формальной точки зрения мероприятие было третьим по счёту: в стране с дорево-

люционных времён прошли уже два съезда врачей такого уровня, первый из которых — в 1925-м, а второй, все-союзный, — в 1988 году. Нынешний съезд собрал почти 6 тыс. участников. Итогом встречи стало принятие двух документов: первого в истории страны «Кодекса профессиональной этики врача РФ» и собственно резолюции съезда. В принятой путём интерактивного голосования резолюции отмечены «неудовлетворённость населения качеством медпомощи» и «ограничение принципов социального равенства». Документ постулирует необходимость перехода к медицинской стратегии, «основанной на формировании здорового образа жизни и предупреждении развития заболеваний», что требует внедрения новых технологий «управления здоровьем» и развития прежде всего первичного звена здравоохранения.

Поскольку одной из главных жалоб на медицинских работников в наши дни стало нарушение норм деонтологии, резолюция призывает врачей к неукоснительному соблюдению принципов медицинской этики и корпоративной ответственности. Именно поэтому был разработан «Кодекс профессиональной этики врача РФ», регламентирующий все области врачебной работы, включая взаимоотношения с обществом, пациентами и коллегами, аспекты врачебной тайны, биомедицинских исследований и трансплантологии, помощь больным в терминальном состоянии, вопросы, связанные с информацией и рекламой, с медицинской документацией. Среди прочего Кодекс гласит, что «врач не должен принимать поощрений от фирм-изготовителей и распространителей лекарственных препаратов за назначение предлагаемых ими лекарств», «как в мирное, так и в военное время врач должен оказывать медицинскую помощь любому в ней нуждающемуся», «обязан доступными ему средствами (газеты, журналы, радио, телевидение, беседы и пр.) пропагандировать здоровый образ жизни, быть примером в соблюдении общественных и профессиональных этических норм».

SP

* Hetal Haas D.M., Caldwell D.M., Kirkpatrick P. et al. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis // B.M.J. 2012. Vol. 345. №9. P. e6226.



StatusPraesens

МЕД ПОЛИТ

Для библиографических ссылок

• Круликовская Т.Н. Медико-психологическая и социальная помощь подросткам и молодёжи: векторы и достижения // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2012. — №4 (10). — С. 11–15. • Пустотина О.А., Хамошина М.Б. Стандарты репродуктивного образования: международный опыт // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2012. — №4 (10). — С. 16–19.

как сделать чиновника союзником

Медико-психологическая и социальная помощь подросткам
и молодёжи: векторы и достижения



Автор: Тамара Николаевна Крутиковская,
засл. работник сферы молодёжной политики
РФ, директор Центра медико-психологической
и социальной помощи подросткам
и молодёжи г. Красноярск

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

В нашей стране из 1000 девушек 15–19 лет ежегодно незапланированно беременеют 28 (данные ВОЗ, 2010) — в абсолютных цифрах это около 140 тыс. в год. Судя по опыту других стран, причина такой высокой частоты беременностей у подростков — элементарная нехватка знаний о репродуктивной системе. Приведённые цифры говорят в первую очередь о том, что предупреждать возникновение этих нежелательных беременностей методами репродуктивного просвещения необходимо ещё в школьные годы. И проблема из медицинской внезапно становится этической: к сожалению, любые попытки здравоохранения (организовать обучение) или врачей-энтузиастов (прийти в школы с лекциями) наталкиваются на дружный и яростный протест общества: «Как, разговаривать с детьми о сексе?! Нельзя!»

Как же складывается ситуация с образовательными программами в России? В настоящей статье мы представляем 15-летний опыт Красноярского Центра медико-психологической и социальной помощи подросткам и молодёжи. Одно из самых впечатляющих достижений — образцово налаженное взаимодействие врачей с администрацией Красноярского края. О том, как быть неотразимо убедительным в разговоре с чиновником, рассказывает автор.

Россия — не единственная цивилизованная страна с яркими проявлениями псевдопуританства и высокими показателями нежелательных подростковых беременностей «от невежества». В США, например, где также отсутствуют образовательные программы для подростков в связи с позицией общества («чем больше дети будут знать о безопасном сексе, тем больше будут им заниматься»), беременность возникает даже чаще, чем в России, — у 41 из 1000 девушек 15–19 лет. Для сравнения: в Нидерландах, где открыто обсуждаются проблемы сексуального просвещения, этот показатель в 10 раз ниже — всего четыре беременности.

Пропорционально реже у юных голландок возникают заболевания, передаваемые половым путём.

Главная проблема всё та же: у несовершеннолетних беременность в 5 раз чаще, чем у женщин старше 19 лет, заканчивается абортom — в 81,4% случаев (Хамошина М.Б., 2006). По данным Росстата за 2009 год, 9,8% абортов, выполненных в нашей стране, перенесли подростки — это 114 тыс. случаев! Особенно впечатляет, что почти половина (46,1%) девушек прерывают беременность уже не в первый раз¹. А если учитывать все пагубные последствия искусственного прерывания беременности (бесплодие, хронический аутоиммунный



Умный гору обойдёт

Таким образом, думающему специалисту совершенно понятно, что оптимальный курс — репродуктивное просвещение подрастающего поколения. При всей безальтернативности указанного вектора вопросам детской и подростковой гинекологии здравоохранение российских территорий не всегда уделяет должное внимание, и специалистов в этой области явно недостаточно. Например, в Красноярске с населением около 1 млн человек работают всего шесть-семь детских и подростковых гинекологов. Лечить в подобных условиях сложно, и именно профилактика — заболеваний, беременностей, абортов — приобретает особое значение.

В Красноярске этими вопросами прицельно занимается Центр медико-психологической и социальной помощи подросткам и молодёжи, учреждённый в 1995 году администрацией города как **структурное подразделение Комитета по делам молодёжи**. Цели указанного центра — социальная поддержка подростков и молодёжи, пропаганда здорового образа жизни. Сотрудники не только оказывают психологическую и социальную помощь подросткам, но и ведут большую просветительскую работу: читают лекции (в том числе по авторской программе Т.Н. Круликовской «Школа репродуктивного здоровья»), проводят разъяснительные беседы, организуют просмотр специально созданных презентаций и кинофильмов. Например, в 2011 году лекционная работа в 8–10-х классах **школ**, в высших и средних специальных учебных заведениях охватила 18 590 человек, а летние мероприятия в детских образовательных лагерях и трудовых отрядах — ещё 961 человека. Действительно, это один из немногих примеров, когда специалистов репродуктивного просвещения пустили в школы. Теперь уже сложно судить, что именно стало решающим аргументом для руководителей, содействия администрации школ и благожелательности родителей учеников. Самое главное, выражаясь языком юристов, — создан прецедент.

Сотрудники центра убеждены, что учебный материал можно адаптировать под уровень восприятия аудитории, и если в школах в доступной форме просвещают только девочек, то в среде сту-

эндометрит и ассоциированное с ним невынашивание/осложнения течения беременности в дальнейшем)², то можно с уверенностью говорить о колоссальном ущербе репродуктивному потенциалу России, который ежегодно наносят ему подростковые аборт.

Однако и в том случае, если юная женщина приняла решение выносить и родить, вероятность осложнений беременности (в первую очередь железодефицитной анемии и хронической фетоплацентарной недостаточности) и родов (преждевременные роды, необходи-

- в 10,6% случаев зарегистрировано насилие в семье по отношению к детям;
- девочки в 2,5 раза чаще сами становятся юными матерями;
- в 1,4 раза чаще встают на учёт по безработице;
- в 5 раз чаще находятся на границе бедности или за её пределом;
- став взрослыми, чаще разводятся⁴.

И в конце концов ещё более печальный факт: по меньшей мере каждая десятая юная первородящая (13,7%) отказывается от ребёнка.

[94,5% девушек-подростков считают, что беременность должна быть желанной, но 51–70% приходящих на аборт не применяли контрацепцию.]

мость абдоминального родоразрешения, риск асфиксии и задержки роста ребёнка) у неё будет заметно выше, чем у более зрелых женщин. У подростков чаще наблюдают аномалии родовой деятельности, патологическую кровопотерю и травмы половых путей (разрывы влагалища, половых губ)³.

Юный возраст матерей сказывается и на их детях — у них существенно повышена опасность срыва социальной адаптации:

- в 2 раза чаще не получают среднего образования («бросают» школу);

При этом один из самых распространённых парадоксов репродуктивного поведения в этом возрасте — серьёзное расхождение между благими намерениями и их реальным воплощением. Большая часть девушек-подростков (94,5%) искренне полагают, что беременность должна быть желанной и её необходимо планировать заранее. Тем не менее, по разным данным, от 51 до 70% подростков, приходящих на аборт, не использовали никаких средств контрацепции, а остальные в половине случаев делали это неправильно^{3,5,6}.

дентов довольно много серьёзных и вдумчивых слушателей обоих полов. В высших и средних специальных учебных заведениях информация о репродуктивном здоровье наиболее актуальна для студентов первых курсов, поскольку, вырвавшись из-под родительской опеки и почувствовав себя «взрослыми», многие молодые люди начинают вести образ жизни, опасный для их здоровья и будущего. Таким образом, студенты составляют группу высокого медико-социального риска аборт и сексуально-трансмиссивных инфекций. Основных причин для этого множество.

- Смена привычного окружения.
- Высокая концентрация лиц противоположного пола.
- Бесконтрольность сексуального поведения и поощрение раскрепощённости в студенческой среде.
- Низкий уровень дохода, скромность бытовых условий.
- Низкий уровень полового образования, гигиенической и сексуальной культуры.

Лекции читают акушеры-гинекологи с большим опытом работы в женских консультациях, не понаслышке представляющие себе все те проблемы, о которых они рассказывают молодёжи. Слушателям раздают бесплатные брошюры и буклеты, из которых они могут почерпнуть информацию о современных средствах эффективной контрацепции. Проводят социологические исследования — анонимное анкетирование. Вообще масштабы работы увлечённых своим делом профессионалов действительно впечатляют.

Помимо множества социальных мероприятий, работы с волонтерами, телефонов доверия, онлайн-консультаций специалисты центра ведут также оригинальный проект «Академия молодой семьи», поучаствовать в котором приглашают студентов. Для них абсолютно бесплатно ведут цикл лекций и практических занятий по разнообразным темам, от этикета до ухода за новорождённым. Пока что выпускниками «Академии», получившими шуточный диплом («Классная невеста» и «Классный жених») и нешуточные знания, стали 99 человек — восемь выпусков. В рамках этого образовательного проекта проходят также: «Школа репродуктивного здоровья» — факультативный для девочек 9–10-х классов и мальчиков 10–11-х классов; **индивидуальные консультации** специалиста по сохранению репродуктивного здоровья (проведено 1884 беседы!); **массовые мероприятия**, такие как Фестиваль молодых семей, в котором приняло активное участие уже 198 человек.

Уроки межведомственной работы

Есть и очевидно позитивное в ситуации, сложившейся вокруг молодёжной политики, — федеральное правительство щедро финансирует многие виды учебной и развлекательной деятельности, адресованные юным россиянам. Задача организаторов здравоохранения состоит в правильном и своевременном расставлении акцентов: подлинный патриотизм не должен исчерпываться военизированными играми и КВН, чрезвычайно важно воспитать в подростках бережное отношение к здоровью ровесниц.

Организация финансирования — важнейший этап. Убеждать **должностных представителей молодёжной политики** луч-

ше всего статистическими выкладками: работа по репродуктивному просвещению молодёжи **не так уж дорого обходится**. Вот данные по крупному городу, административному центру Красноярского края: содержание Центра медико-психологической и социальной помощи подросткам и молодёжи составляет всего 7% бюджета молодёжной политики города, при этом в него включены заработная плата 40 высококвалифицированных специалистов, содержание двух помещений, автомобиля, организация текущих мероприятий, выпуск полиграфии и прочие расходы. Примерно 4% бюджета центра расходуется на приобретение контрацептивов.

Второй беспримысленный аргумент для беседы с чиновниками — **необходимость реализации задач молодёжной политики**, закреплённых в Постановлении Верховного Совета РФ от 03.06.1993 года № 5090-1 «Об основных направлениях молодёжной политики в РФ». Подобная мотивация «цепляет»

[«...Хотя, оглядываясь назад, честно говоря, сама не понимаю, как мне всё это удалось».]

Из отчёта Центра за 2011 год

Психологическая служба:

- 472 индивидуальные консультации;
- 764 участника тренингов;
- 2162 звонка на телефон доверия для подростков и молодёжи;
- 117 обращений в онлайн-службу доверия;
- 2366 посещений семинаров по вопросам вредных привычек и инфекций, передаваемых половым путём (проект «Узнай об этом сейчас!»).

Социальная служба:

- 312 индивидуальных юридических консультаций;
- 160 звонков на «горячую линию» по контрацепции;
- 200 онлайн-консультаций у юриста и специалиста по сохранению репродуктивного здоровья;
- 643 участника в проекте «Молодёжный профилактический десант» (дополнительно — подготовка 163 волонтеров);
- 25 массовых мероприятий (акции, флеш-мобы, квесты и марафоны здоровья, День отца, День матери, День семьи, любви и верности, участие в Красноярском молодёжном форуме).

всегда: заманчиво одновременно сделать благое дело в масштабах вверенного региона, реализовать постановление правительства и повысить личную популярность среди будущих избирателей. Здесь уместно предложить и региональную законодательную инициативу: в Красноярском крае, например, принят закон № 20-5445 от 08.12.2006 года «...о государственной молодёжной политике Красноярского края», регла-

ментирующий деятельность молодёжного центра. Если удаётся инициировать подготовку нормативных документов, можно считать, что первые шаги сделаны.

Красноярский Центр медико-психологической и социальной помощи подросткам и молодёжи имеет статус специально уполномоченного органа исполнительной власти Красноярского края. Это обеспечивает некоторую свободу деятельности, благодаря чему центр (цитата из закона № 20-5445) «...обеспечивает производство и распространение среди молодых граждан информационных материалов, а также проведение мероприятий, пропагандирующих здоровый образ жизни и социально полезное поведение; разрабатывает и внедряет методику разъяснительной работы с молодыми гражданами».

[Бюджетных средств хватает только на презервативы и «аварийную» контрацепцию. КОК, даже дженерики, слишком дороги для подобного рода закупок.]



© Николай Коротков / фотобанк.Порт

С практической точки зрения — весьма корректная и всеобъемлющая формулировка, включающая работу, направленную на предупреждение нежелательных беременностей и абортов, профилактику ИППП, борьбу с вредными привычками и пр. Статистика в данной области кардинально меняется после того, как региональный бюджет берётся финансировать хотя бы зарплату врачей-лекторов и закупки контрацептивов.

Где брать ресурсы?

Центр приобретает контрацептивы из средств, выделяемых городским бюджетом на сумму 400 000 руб. в год. Контрацептивы раздаются молодёжи бесплатно, и спрос на них достаточно высок, поэтому, к сожалению, бюджетных средств

хватает только на презервативы и «аварийную» контрацепцию. КОК, даже дженерики, слишком дороги для подобного рода закупок. А заложить большую сумму в сметы не получается — согласно 94-му федеральному закону* закупки в квартал на сумму более 100 000 руб. надлежит проводить исключительно через аукцион. По инициативе директора аукцион однажды был проведён, однако его результаты не удовлетворили специалистов центра, поскольку в существующих условиях преимущество получают поставщики, способные предложить минимальную стоимость продукции. А в контрацепции «дёшево» далеко не всегда означает «качественно» и «безопасно».

Снабжение подростков контрацептивными средствами организовано не только в центре, но и в шести других молодёжных учреждениях города, что обеспечивает доступность услуги — не нужно ездить через весь город. С другой стороны, процедура выдачи предусматривает экспресс-тест с несколькими тематическими вопросами, например «Через какие жидкости организма вероятно заражение ВИЧ-инфекцией?», «Что делать, если порвался презерватив?» и т.д.

Что касается информационных ресурсов, то создавать их сотрудники центра берутся сами, подключая к этой работе коллег с профильных кафедр. Так, совместно с кафедрой сексологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования были сняты школьные видеofilмы «Половое образование девочек», «Серьёзный разговор» (как родить здорового ребёнка), «Серьёзный разговор — 2» (как воспитать здорового ребёнка).

Некоторое время центр сотрудничал с Российской ассоциацией планирования семьи, проводя семинары для учителей биологии и снабжая их брошюрами и листовками для раздачи подросткам. Однако опыт показал, что только в 30% школ учителя самостоятельно проводили просветительскую работу по вопросам репродуктивного здоровья, и далеко не всегда у них это хорошо получалось. Для того чтобы профессионально, а не на бытовом уровне рассказывать о возможностях контрацепции, рисках ранней половой жизни и заражения ИППП, совершенно необходимы профильное образование и большой опыт работы в медицине. Поэтому непосредственное, живое общение с врачом-специалистом для девочек-подростков очень важно, и после лекций они охотнее идут на приём.

А теперь о результатах

За 16 лет с момента создания центра в Красноярске действительно кое-что достигнуто. Если в 1995 году статистика фиксировала 78,6 аборта на 1000 девушек 15–19 лет, то, по данным 2011 года, этот показатель составил всего 18,1. Конечно, в какой-то мере это отражает общую российскую тенденцию

* Федеральный закон РФ от 25.06.2012 года №94-ФЗ «О внесении изменений в части первую и вторую Налогового кодекса Российской Федерации и отдельные законодательные акты Российской Федерации», нацеленный на оптимизацию государственных расходов, подвергается непрекращающейся критике, поскольку «отсекает» возможности закупки за счёт бюджета качественной продукции (она почти всегда стоит дороже) и при этом всё равно оставляет лазейки для финансовых манипуляций.

по уменьшению количества аборт, однако несомненно, что огромный вклад в это региональное достижение вносит именно работа центра. Для сравнения: показатель аборт в этой возрастной категории в среднем по России в 2010 году составил 71,5 человека из 1000 — почти в 3 раза выше, чем в Красноярске (Росстат, 2011)! С количеством ВИЧ-инфицированных ситуация в городе также сравнительно благополучна — 1% населения*, тогда как в среднем по стране — 1,5%⁷.

Тем не менее проблему репродуктивного здоровья подрастающего поколения в Красноярске пока нельзя считать решённой. Так, в образовательных лекциях и семинарах центра предстоит сделать особый упор на сохранении девственности если не до брака, то хотя бы до возраста половой зрелости, поскольку в регионе вот уже несколько лет отмечается существенный рост заболеваемости молодых женщин и девушек раком шейки матки, ассоциированным с ранней инфицированностью онкогенными штаммами ВПЧ. В ближайших планах центра — серьёзная социальная работа, организационные мероприятия по профилактике детской смертности и инвалидности с рождения.



Планов много, и потребуется ещё огромное количество энтузиазма и труда, чтобы их воплотить. Однако объём работы не должен отталкивать от профилактических мер, поскольку ни строительство современных перинатальных центров, ни внедрение новых репродуктивных технологий не помогут преодолеть российский демографический кризис, если девушки и молодые женщины не будут здоровы. И один из основных фронтов, которые нужно прикрывать, — авторитетное (но не авторитарное!) просвещение молодёжи, чтобы эмоциональность и решительность, характерные для этого категориального возраста, не приводили к последствиям, нежелательным для здоровья и будущего. **SP**

Библиографию см. на с. 86—87.

* КГБУЗ «Красноярский краевой Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями».

Просто о сложном. Цитаты из лекций

...Представьте себе: висит на ветке красивое, аппетитное яблоко, которое хочется сорвать и съесть. Если дать себе волю раньше срока спелости, который в наших широтах наступает примерно к Яблочному спасу, 19 августа, яблоко окажется кислым и твёрдым. Есть его не станешь, но и обратно на ветку уже не прицепить, чтобы дозрело, — придётся выбросить. Так вот, девушка — тоже дитя природы и также должна созреть не только внешне, но и физиологически. Только яблоку нужно для этого 3 мес, а девочке-подростку — несколько лет, в идеале от начала полового созревания до совершеннолетия. Вот и вся разница.

...Если кто фруктовые аналогии воспринимает скептически, то вот серьёзный совет: не связывайтесь с малолетками во избежание уголовной ответственности. Для справки — статьи УК РФ: 131 — изнасилование карается лишением свободы от 3 до 15 лет; 132 — насильственные действия сексуального характера лишением свободы от

3 до 15 лет; 134 — половое сношение и иные действия сексуального характера с лицом, не достигшим 16 лет, лишением свободы на срок до 4 лет (даже при добровольном согласии девушки!). Помните, что с юридической точки зрения в 15—16 лет с людей разного пола спрос совершенно разный. Она, как бы ни настаивала, в этом возрасте ещё несовершеннолетняя и не отвечает за свои решения, а молодой человек за некоторые поступки несёт ответственность с 14 лет.

Образцом в этом смысле может стать — кто бы вы думали? — Евгений Онегин. В русском интеллигенте поколениями предков было правильно, здорово и патриотично выпестовано отношение к малолеткам, именно поэтому к 13-летней (по мнению некоторых экспертов, 17-летней, но сути это не меняет) «отроковице» Татьяне Лариной он не почувствовал ничего провокационного, несмотря на её пылкое признание.

Работы — непочатый край!

Специалисты красноярского Центра медико-психологической и социальной помощи подросткам и молодёжи собирают коллекцию самых необычных и забавных ответов подростков на вопросы из области сохранения репродуктивного здоровья. К сожалению, это не только весело, но и грустно. Как видно из приведённых ниже образцов, осведомлённость подрастающего поколения в этих вопросах оставляет желать лучшего.

Эти и другие «перлы» читайте на сайте Центра: <http://www.cmpp.ru>.

☺ В чём заключается такой метод контрацепции, как воздержание?
— Я не знаю, воздержание — это по женской части.

☺ Что такое аборт?
— Ну... э-э-э-это разрушение молекул.

☺ Какую вы знаете инфекцию, передаваемую половым путём, на букву «г»?
— Геморрой!

☺ Курение оказывает воздействие на интеллект?
— А что такое интеллект?

☺ Каким образом взрослый человек может заразиться ВИЧ?
— Через половой путь, через кровь и если выпьет грудное молоко инфицированной женщины.

☺ Что такое контрацепция?
— Это инфекция, передающаяся половым путём.

☺ Что происходит в результате слияния сперматозоида и яйцеклетки?
— Зачадование.

☺ Где находится молочная железа?
— Под поджелудком.



разговор на языке будущего

Стандарты репродуктивного образования: международный опыт



Авторы: Ольга Анатольевна Пустотина, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов (Москва); Марина Борисовна Хамошина, докт. мед. наук, проф., проф. той же кафедры (Москва)

Копирайтинг: Офелия Беттихер, Хильда Симонская

Мы живём в эпоху значительных социальных преобразований, и их влияние далеко не всегда можно назвать однозначным и благоприятным. Тем не менее некоторые трансформации общественного мнения чрезвычайно полезны, и вот свежий пример: репродуктивное образование, а с ним и сексуальное просвещение теряют традиционный для нашей страны «экстремально табуированный характер»¹ (меткое определение экспертов Европейского регионального бюро ВОЗ) и становятся темой открытых обсуждений. Отрадно, что кое-где даже начали снимать запрет на врачебные лекции по репродуктивному здоровью в среднеобразовательных учебных заведениях.

Даже далёкие от медицины люди, в том числе руководители, отражающие мнение общественности, уже осознают, к каким катастрофическим последствиям для государства в целом и для отдельных судеб в частности приводит сексуальная безграмотность. Однако не во всех областях позитивные тенденции очевидны. Среди наиболее удручающих данностей — число искусственных абортов, до сих пор сохраняющих в нашей стране статус основного метода регулирования рождаемости. Именно этот факт, как ничто другое, свидетельствует о неблагополучии в репродуктивной политике нашей страны.

Одна из причин происходящего — отсутствие целостной государственной системы образования подростков и молодёжи в области репродуктивного здоровья^{2–5}. Даже в собственной семье подросток обычно остаётся один на один со своими вопросами: взрослые, даже если и захотят обсуждать с «ребёнком» проблемы сексуальных взаимоотношений, крайне редко могут дать ему нужные знания, которые позволят грамотно использовать современную контрацепцию и в полной мере сохранить своё репродуктивное здоровье^{3,4,6–12}.

А между тем в современную эпоху мобильных телефонов, интернета и в целом наращивания темпов жизни сексуальное поведение подростков разительно поменя-

лось: сексуальный дебют происходит намного раньше совершеннолетия (15—17 лет), при этом в брак современная молодёжь вступать не спешит, откладывая это событие как минимум на одно десятилетие (до 28—30 лет) по сравнению с поколением родителей. Так и получается, что к первым родам молодые женщины зачастую приходят не только с большим сексуальным опытом (смена нескольких половых партнёров), но и имея в анамнезе ИППП, аборт и гинекологические болезни^{2,4,6,9,13,14}. Кстати, именно репродуктивно значимые инфекции составляют, по оценке ВОЗ, около 20% всех заболеваний у женщин и 14% — у мужчин¹⁵.

Война двух идеологий

Этап противоборства между реакционно настроенным обществом и «просветителями от медицины» проходили практически все развитые страны (некоторые, кстати, не прошли его до сего времени). Это противоборство дало возможность приобрести, с одной стороны, немалый опыт по достижению реальной эффективности, а с другой — накопить аргументы, позволяющие вести диалог с консервативным обществом и убеждать в безальтернативности профилактической, просветительской работы с подростками, если социум заинтересован в сохранении репродуктивного здоровья юного поколения и населения страны в целом.

Накопленный опыт был суммирован Европейским региональным бюро ВОЗ (WHO Regional office for Europe), которое совместно с Федеральным центром просвещения в сфере сексуального здоровья (Federal center for health education) в 2010 году подготовило «Стандарты сексуального образования в Европе»¹, куда вошёл комплекс программ репродуктивного образования, построенных на национальных и культурных традициях европейских стран.

Ключевая идея названия («Целостное сексуальное образование») и самих стандартов довольно проста: здоровое восприятие и гармоничное развитие сексуальности нужно рассматривать как неотъемлемые элементы личностного взросления подростка. А возможно это лишь в том случае, когда информация

поступает дозированно ещё с раннего возраста. Начинать следует с простого и естественного — с рассказа о здоровом образе жизни, правилах гигиены; только в этом случае к пубертату человек будет готов воспринять такие темы, как воздержание от половых отношений до вступления в брак, способы контрацепции и методы профилактики ИППП.

Руководство предостерегает от наиболее распространённых ошибок: категорически нельзя преподносить сексуальность как проблему или угрозу здоровью. Сосредоточенность на угрозах и рисках не отражает ожиданий и потребностей молодёжи. Такая негативная направленность нередко пугает подростков и скорее отталкивает их, чем влияет на их поведение. Авторы «Стандартов...» имеют полное право утверждать это с большой уверенностью, так как ещё до публикации документа национальные программы репродуктивно-

го просвещения для подростков, созданные по той же идеологии, прошли «обкатку» во многих странах Европы.

США и Канада выбрали другой идеологический путь, очевидно, не сумев перебороть консервативные настроения в обществе. До настоящего времени в этих странах распространены программы репродуктивного просвещения иной направленности, например курс с говорящим названием «Только воздержание». Эти программы, предназначенные для старших школьников и студентов, популяризируют идею целомудрия как оптимального способа предупреждения подростковых беременностей и ИППП.

Чтобы оценить эффективность столь разных подходов, эксперты UNESCO провели метаанализ научных исследований по этому вопросу¹⁶. Оказалось, что программы типа «Только воздержание» не в состоянии изменить вектор сексуального поведения подростков, отсро-

Международное право в России

В 2009 году Правительство Российской Федерации ратифицировало Европейскую социальную хартию, некоторые из статей которой могут лечь в основу долговременной концепции по охране репродуктивного здоровья подростков.

(Статья №1) «Право на охрану здоровья»

«...Для обеспечения эффективной реализации права на охрану здоровья Стороны обязуются непосредственно либо в сотрудничестве с публичными и частными организациями осуществить необходимые меры, направленные, в числе прочего, на то, чтобы:

- 1) ликвидировать по возможности причины заболеваний;
- 2) предусмотреть создание консультативных и образовательных учреждений, имеющих целью содействовать укреплению здоровья населения и поощрению индивидуальной ответственности людей за своё здоровье;
- 3) предотвращать по мере возможности эпидемии, иные болезни, а также несчастные случаи».

(Статья №17 «Право детей и молодёжи на социальную, юридическую и экономическую защиту»)

«...Для обеспечения эффективной реализации права детей и молодёжи расти в среде, которая содействует наиболее полному развитию их личности и их физических и умственных способностей, Стороны обязуются непосредственно либо в сотрудничестве с государственными и частными организациями принять все необходимые меры, направленные на то, чтобы:

- 1а) обеспечить детям и молодым людям с учётом прав и обязанностей их родителей заботу и помощь, образование и воспитание, в которых они нуждаются, в частности, путём создания необходимых для этого служб;
- 1b) ограждать детей и молодёжь от пренебрежения, насилия и эксплуатации;
- 1с) обеспечивать защитой и специальной государственной помощью детей и подростков, временно или постоянно лишённых родительского попечения;
- 2) предоставить детям и молодёжи бесплатное начальное и среднее образование, а также способствовать их регулярному посещению занятий в школе».



чить контрацепции, предупредить наступление нежелательных беременностей или инфицирование сексуально-трансмиссивными заболеваниями. При этом внедрение программ-предшественников «Целостного сексуального образования» оказалось значительно более действенным: у подростков, получивших комплексное сексуальное воспитание, достоверно реже возникала нежелательная беременность (ОР 0,4; $p=0,001$), они позже начинали половую жизнь (ОР 0,7; $p=0,06$)^{5,16}. К сожалению, ни для одной методики просвещения подростков убедительных данных о возможности снижения распространённости ИППП ещё не получено; работы в этом направлении были начаты лишь в 2010 году и всё ещё продолжаются.

Сегодня эксперты в области репродуктивного просвещения однозначно заявляют, что обучение контрацепции не подталкивает подростков к сексуальной активности и не увеличивает риск ИППП. Напротив, всеобъемлющее половое воспитание действительно минимизирует шансы девочки-подростка незапланированно забеременеть¹⁶.

Сами создатели концепции «Целостное сексуальное образование» считают, что залог успеха — убедительность. Главный психологический акцент — на формировании у детей и подростков **позитивного и ответственного отношения к сексуальной жизни**. «...Репродуктивное образование должно поддерживать, укреплять и расширять возможности молодёжи поступать со своей сексуальностью

ответственно и безопасно, получая от неё удовольствие»⁵.

Как и в любом обучении, успех репродуктивного просвещения напрямую зависит от заинтересованности «учеников». И здесь недостатка во внимании нет, в том числе и в России. Например, по данным опроса студентов РУДН, 85% молодых людей обоего пола согласились с тем, что занятия по сексуальному здоровью им необходимы, 12,5% респондентов затруднились ответить, а против таких уроков высказались всего 2,5% участников опроса³.

Концепция крупным планом

Концепция репродуктивного образования, разработанная Европейским региональным бюро ВОЗ, базируется на трёх основных понятиях — сексуальность, сексуальное здоровье и сексуальные права человека. И если значения первых двух терминов* вполне очевидны, то смысл, вложенный экспертами в формулировку «сексуальные права», не столь тривиален, поскольку связан преимущественно с гарантированным доступом

к информации и с репродуктивным образованием^{12,14,15,17–19}. К сексуальным отнесены права человека на:

- услуги по охране сексуального и репродуктивного здоровья;
- поиск, получение и передачу информации, относящейся к сексуальности;
- репродуктивное образование;
- уважение физической неприкосновенности;
- свободу в выборе партнёра;
- самостоятельное принятие решения о сексуальной активности;
- вступление в половую связь и в брак по обоюдному согласию;
- самостоятельное принятие решения о деторождении и его сроках;
- ведение приятной, безопасной и позволяющей достичь удовлетворения половой жизни^{10,12}.

Таким образом, репродуктивное образование — более широкое и ёмкое понятие, чем «обучение сексуальному поведению», как часто трактуют дисциплину неспециалисты. В первую очередь репродуктивное образование касается повышения информированности, расширения кругозора и лишь во вторую — страхует от типичных ошибок.

Безусловно, некоторые из перечисленных прав, такие как брак по согласию и самостоятельное решение о рождении детей, малоприменимы для подростков. Однако остальные их права ни в коем случае не должны быть ущемлены, и в первую очередь — **право каждого ребёнка на образование и получение информации**. Именно поэтому вопрос о том, можно ли пускать врачей в общеобразовательные школы в рамках программ по репродуктивному образованию, не должен возникать вообще. Наиболее авторитетные мировые организации в документах по правам детей, датированных 1989¹¹, 1999¹⁸ и 2007²⁰ годами, категорично постулируют, что **каждый человек имеет право на всестороннее просвещение, а сохранность сексуальных прав — неотъемлемая часть сексуального здоровья**.

* Сексуальность — явление, занимающее центральное место на протяжении всей жизни человека и включающее физические, психологические и социальные аспекты. Сексуальность выражается в мыслях, фантазиях, желаниях, убеждениях, ценностях, поступках, поведении, половых отношениях¹⁵.

Сексуальное здоровье — состояние физического, эмоционального, умственного и социального благополучия, связанного с сексуальностью. Обеспечивается не просто отсутствием заболеваний и физических отклонений в репродуктивной системе, а возможностью ведения безопасной половой жизни, приносящей удовлетворение, свободной от принуждения, дискриминации и насилия¹².

Например, в декларации «Сексуальное здоровье тысячелетия» Всемирная ассоциация сексуального здоровья (WAS) закрыла саму возможность полемики с непрогрессивно настроенными оппонентами. В обосновательной части документа приведены данные, опровергающие миф о связи сексуального образования с ранней и беспорядочной половой жизнью молодёжи¹⁹. Эти сведения фактически «перепевают» результаты метаанализа UNESCO: репродуктивное просвещение напрямую связано с более поздним вступлением в половые отношения и сокращением числа подростковых беременностей^{5,10,16}.

В другом руководстве по сексуальному образованию, разработанном UNESCO совместно с прочими организациями ООН, сформулировано, какой практической пользы следует ожидать от внедрения инновации: «...сексуальное образование предоставляет возможности <...> развивать навыки, связанные с принятием решений и общением, а также снизить риски во многих аспектах сексуальности»¹⁰. По мнению разработчиков, целостное репродуктивное просвещение должно основываться на следующих **важнейших принципах**:

- равенство полов, самоопределение и принятие разнообразия;
- вся передаваемая детям и подросткам информация должна быть основана на точных научных данных и соответствовать реалиям жизни индивида;
- начало репродуктивного образования с рождения.

Документ и в самом деле структурирован на шесть разделов по возрастам: начиная от периода новорождённости и заканчивая старшей группой — от 15 лет и старше. Для каждого возраста перечислены **знания, навыки и установки** по восьми темам: «Телосложение и развитие человека», «Рождаемость и репродукция», «Сексуальность», «Эмоции», «Взаимоотношения и образ жизни», «Сексуальность, здоровье и благополучие», «Сексуальность и права» и «Половые и культурные детерминанты сексуальности». По мнению разработчиков документа, целостное репродуктивное образование должно быть частью общего воспитания ребёнка с участием профессионалов, родителей, а также социальной среды. В результате юный член общества получит ответы на возникающие вопросы в соответствии с возрастом, что поможет ему сформировать позитивное отношение к своему телу, а также воспринять социальные нормы и правила сексуального поведения.

«У ней особенная статья...»

Наша страна всегда идёт своим путём. В наследство от советского периода нам досталась закрытость в обсуждении вопросов сексуальных отношений. В результате табуированной оказалась в том числе проблема сексуального воспитания, формирования у детей и подростков правильного отношения к своей сексуальности. Итог — во втором десятилетии XXI века познание и развитие сексуальности российских детей и подростков происходит в основном самостоятельно, чуть ли не на уровне инстинктов, в лучшем случае — под негативным влиянием СМИ и интернета.

Допустимо ли это? Можно ли считать это нормальным? К примеру, добывание и поглощение пищи тоже заложено

в человеке на безусловно-рефлекторном уровне, однако никому не приходит в голову оставить ребёнка наедине с чувством голода в надежде на то, что рано или поздно он сам разберётся, что следует делать. Наивно рассчитывать, что несовершеннолетний «подопытный» не навредит себе, окружающим и не нарушит норм общественной морали.

Между прочим, гастрономическая аналогия может стать отличным аргументом для убеждения общественности и руководства образовательных учреждений в необходимости репродуктивного просвещения — не менее наглядным, чем рекомендации WAS. На протяжении всей жизни современный человек формирует навыки этикета, изучает тонкости приготовления пищи, создаёт новые рецепты и пользуется современной кухонной техникой. Никого не пугает активный интерес к данной теме. Наоборот, всё перечисленное считается признаками повышения культурного уровня общества. По

[Обучение контрацепции не подталкивает подростков к сексуальной активности и не увеличивает риск ИППП.]

анalogии не следует демонизировать и просвещение российской молодёжи в области сексуальной культуры и репродуктивного здоровья.

Чтобы подростки получали необходимую информацию своевременно, без непрофессиональных искажений и негативно-оценочных суждений, очень важно, чтобы репродуктивное образование/просвещение обеспечивали специалисты, и в первую очередь — врачи, а затем учителя, психологи, социальные работники.



Нуждается ли современный подросток в нашей помощи при вступлении в новый этап своей жизни? Ответом на этот вопрос, как всегда, становится статистика, во многом слишком драматичная, чтобы не настаивать на необходимости репродуктивного просвещения. Вести непростой диалог с чиновниками, с обществом в целом заставляет сегодня равнодушных акушеров-гинекологов окончательная убеждённость в том, что это — единственный путь. Его уже прошли многие европейские страны, которые сегодня могут похвастаться пока недостижимыми для России показателями подростковых беременностей и заболеваемости ИППП. Полезность образовательных программ доказана на мировом уровне — они позволяют подросткам выработать правильное отношение к сексуальной жизни, освоить основные правила, включающие вопросы личной гигиены, защиты от ИППП, профилактики наступления нежелательной беременности и абортов^{4,5,10,14–16,17}.

Нам тоже пора на уровне государства сделать хотя бы первые шаги в верном направлении. Давно пора. **SP**

StatusPraesens

Для библиографических цыпок

• Чеботарь И.В. Современные представления о биологической
антибиоткоремисственности // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала
StatusPraesens, 2012. — №4 (10). — С. 21–24. • Роговская С.И., Лыкова Е.В.,
Позданикова Н.Н. Новая юннико-колыколическая номенклатура
признаков поражения мильи // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала
StatusPraesens, 2012. — №4 (10). — С. 25–28.



микробные республики и антимикробная тирания

Современные представления о биоплёночной антибиотикорезистентности



Автор: Игорь Викторович Чеботарь,
канд. мед. наук, доц. кафедры микробиологии
и иммунологии Нижегородской государственной
медицинской академии Минздравсоцразвития
РФ (Нижний Новгород)

Благодаря достижениям микробиологии XIX века у человечества возникла надежда раз и навсегда победить бактериальные инфекции. Открытие антибиотиков и успехи вакцинопрофилактики превратили эту надежду в твёрдую уверенность в том, что многие инфекционные заболевания скоро будут ликвидированы навсегда. И действительно, в середине XX века, когда пара инъекций пенициллина вылечивала разлитую пневмонию, а несколько инъекций стрептомицина — тяжёлые формы туберкулёза, в это трудно было не поверить. Скорая победа над инфекциями грезилась медицинскому сообществу такой же неотвратимой, как торжество коммунизма во всём мире.

И всё же природа устроена не так просто, как нам хотелось бы...

Микробные сообщества, как сложные системы, подчиняются принципу Ле Шателье-Брауна (Le Chatelier-Braun principle), обобщённая формулировка которого гласит: «Если систему дестабилизировать извне, то система ответит такими процессами, которые ослабят влияние произведённого воздействия». Иными словами, микробы найдут способ выжить. Благодаря этому свойству сложных систем на арену борьбы с медицинскими достижениями вышла антибиотикорезистентность — явление, которое постепенно становится могильщиком триумфального «золотого века» противoinфекционной терапии. У химиотерапии начинаются суровые трудовые будни.

В настоящем обзоре мы сосредоточимся на новых, ещё неизвестных широкому медицинскому сообществу механизмах формирования устойчивости микробов к препаратам. Такие виды антибиотикорезистентности формируются внутри особых форм микробных сообществ — биоплёнок*.

* См. статью Киры Е. Ф. Мегаполис для лактобактерий // М.: журнал StatusPraesens. 2011. № 1 [4]. С. 50-51.

По правилам республики

Поведение единичных микробных клеток подчиняется двум стратегическим принципам.

1. Микробы концентрируются в местах с оптимальными для них условиями (отсутствие повреждающих факторов, наличие питательных веществ, подходящая температура и атмосфера).

2. Микробы стремятся к самовоспроизводству или размножению.

Однако, как только количество микроорганизмов увеличивается и их концентрация достигает некой критической плотности, у сообщества появляются качественно новые черты. Обостряется конкуренция, в результате функциональной дифференцировки возникает специализация — отдельные клетки могут изменять своё поведение в интересах других микробов, обитающих по соседству.

Таким образом, «повадки» патогенных микроорганизмов, находящихся внутри локализованных скоплений, принципиально отличаются от поведения

аналогичных единичных микробов. Внутри возникающей системы могут наблюдаться взаимно противоречивые явления: в территориально ограниченном пространстве прекрасно «уживаются» конкуренция и альтруизм, специализация со снижением фертильности и стремлением размножаться. Это логично, потому что оптимальное энергетическое состояние динамической системы может формироваться только в условиях существования взаимно противоположных процессов, уравновешивающих друг друга. Динамический хаос, наблюдаемый в подобных системах, — необходимое условие для возникновения упорядоченных структур. И новая структура возникает! Микробы организуются в единую архитектурную композицию, которая получила название «биоплёнка».

[Биоплёнка — это живая, изменяющаяся и развивающаяся система, поэтому и резистентность нужно рассматривать как динамическое понятие.]

Микробная биоплёнка — надклеточная система, состоящая из микробных клеток и ассоциированного с ними внеклеточного полимерного матрикса, которая локализуется на какой-либо поверхности. Жизнь в микробных сообществах настолько сложна, что применительно к ним стали использовать термины «социальная жизнь микробов», «**бактериальные города**», «микробные республики», «микробный социум» и т.д.¹ Внутри микробных коллективов происходит много удивительных процессов самоорганизации, важнейший из которых — «общение»

клеток между собой при помощи особых сигнальных молекул. Эта система межклеточной коммуникации получила название «кворум сенсинг» (quorum sensing). В результате клетки обретают **согласованное поведение**, в управлении которым участвуют все члены микробного сообщества. Мы наблюдаем поистине демократическое «общество». И тем печальнее для нас тот факт, что такие «демократические республики» часто занимают территории внутри человеческого организма, нанося существенный ущерб здоровью. Ответная реакция современного человека включает не только атаку биоплёнок силами иммунной системы, но и противобиоплёночную агрессию с применением «средств массового поражения» — антибактериальных средств. Отдельно

Три аспекта устойчивости

Наиболее важной для практической медицины характеристикой биоплёнок признана их уникальная устойчивость к антимикробной терапии. Основатели учения о биоплёнках доктор Уильям Костертон (William Costerton) и доктор Родни Донлан (Rodney Donlan) считают, что биоплёночные микробы могут выживать в условиях обработки антибиотиками, концентрации которых превышают терапевтические в десятки и сотни раз². Иными словами, в организме пациента концентрации антибиотиков, которые способны уничтожить некоторые биоплёночные микробы, недостижимы!

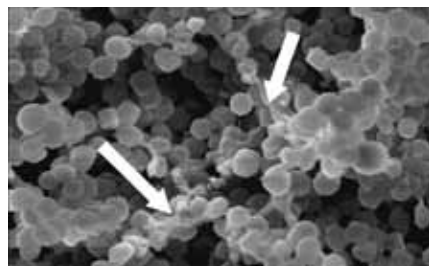
Как же формируется биоплёночная антибиотикорезистентность?

Для обособленных (небиоплёночных, или планктонных) микробных клеток классическими признаны пять типов устойчивости к антибиотикам: модификация мишени, инактивация антибиотика, активное выведение антибиотика из микробной клетки (эффлюкс), нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки, формирование метаболического шунта³. Накопленная научная информация позволяет утверждать, что у биоплёночных клеток присутствуют почти все типы «планктонной» резистентности. Однако в биоплёнках существуют ещё и особые, присущие только им формы устойчивости, которые могут быть связаны по крайней мере с тремя типами механизмов.

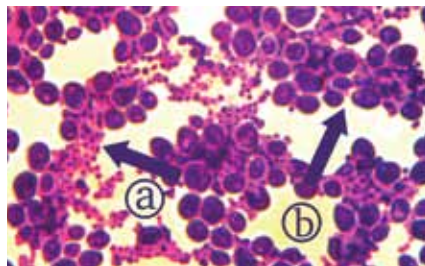
Во-первых, мультирезистентность, вероятно, обусловлена существованием в биоплёнках особых персистирующих форм бактерий, или **персистеров**⁴. Персистер — это фенотипический вариант клеток с обычным для данного штамма генотипом, но с сильно заторможенным метаболизмом. Состояние метаболической инертности клеток с выключением многих биохимических процессов образно называют «бактериальным анабиозом». Персистеры существуют не только в биоплёнках. Во всех культурах, где преобладают замедленные типы деления клеток (а биоплёнка относится к таким культурам), относительное количество персистеров больше, чем среди быстро делящихся бактерий. В биоплёнках кон-

следует отметить и то, что способностью к формированию биоплёнок обладают не только бактерии, но и грибы. Например, на долю *Candida albicans* приходится не менее 10% септицемий — весьма опасного состояния, причина которого также, скорее всего, кроется в чрезвычайно высокой резистентности биоплёнки к противогрибковым препаратам.

Человек хочет полностью уничтожить патогенное начало. Но «республика» имеет выработанный в ходе эволюции набор инструментов, позволяющий защититься от внешней «тирании».

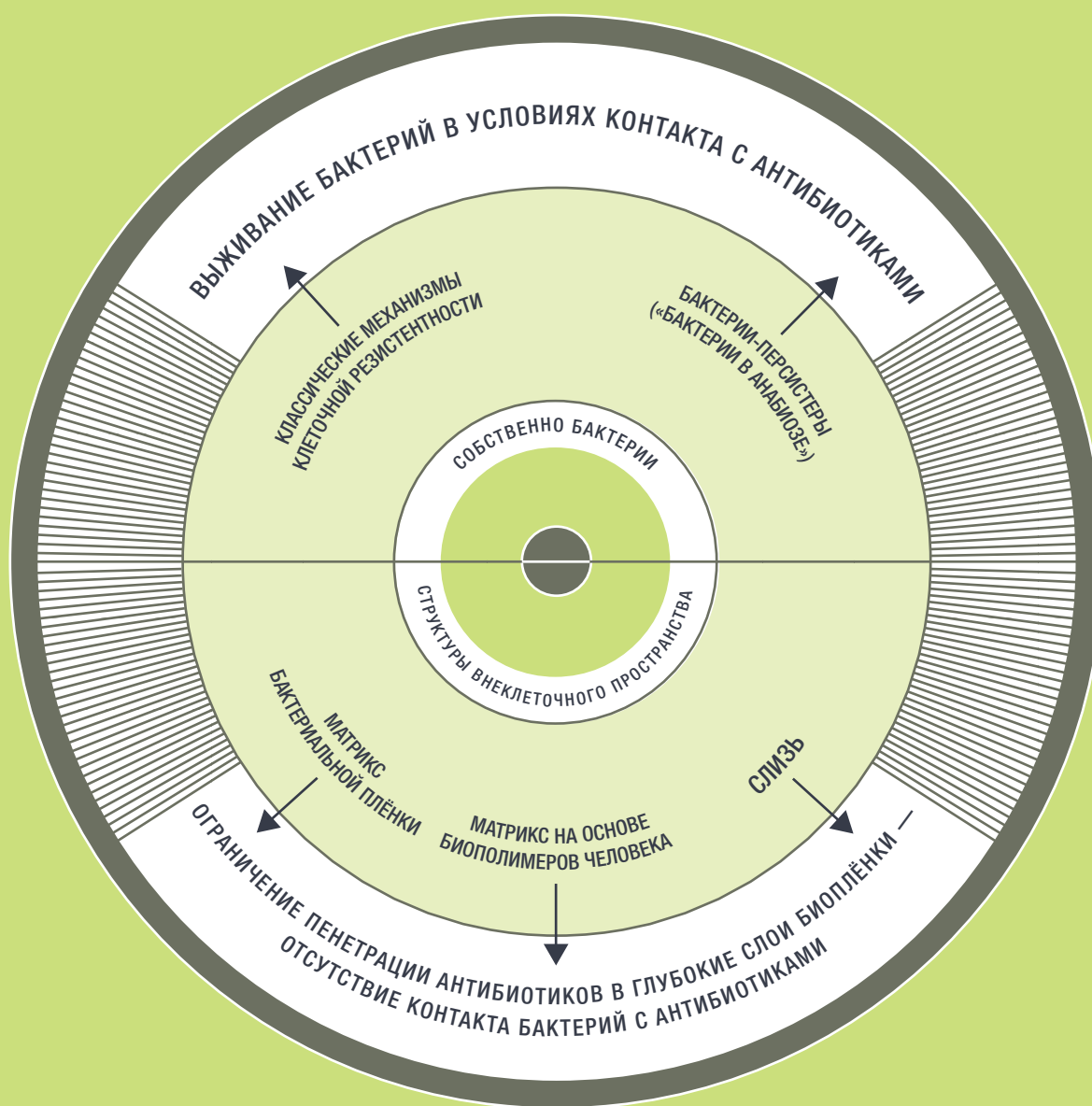


Поверхность биоплёнки, сформированной *Staphylococcus aureus*, увеличение $\times 10^4$ фф (Чеботарь И.В., 2011).
Стрелками обозначен внеклеточный матрикс.



Смешанная биоплёнка на основе *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans* (Чеботарь И.В., 2011).
Стрелками обозначены: а) *Staphylococcus aureus*, б) *Candida albicans*.

БИОПЛЁНКИ И УСТОЙЧИВОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ



СТРУКТУРНЫЕ СОСТАВЛЯЮЩИЕ БИОПЛЁНКИ,
ИГРАЮЩИЕ РОЛЬ В ФОРМИРОВАНИИ БИОПЛЁННОЙ
АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТОСТИ

центрация персистеров высока. Главная особенность персистирующих клеток — их удивительная способность к выживанию при воздействии антибактериальных агентов. Механизм такой устойчивости можно объяснить с позиций общей **метаболической инертности** клеточных структур. Известно, что антибиотики эффективнее действуют на быстро растущие и размножающиеся клетки. Механизм действия антибактериальных препаратов связан с угнетением жизненно важных для бактерий биохимических процессов. Клетки-персистеры не могут быть заблокированы этой группой лекарств, так как в них все метаболические пути перекрыты и без участия антибиотиков.

Во-вторых, антибиотикорезистентность может быть следствием фильтрующей способности внеклеточного матрикса. Матрикс не только связывает клетки в единую структуру, но и заполняет межклеточные пространства, образуя трёхмерную фильтрующую систему. Это позволило назвать биоплёнку «молекулярным фильтром» и считать фильтрацию одной из важнейших функций биоплёнки⁵. Опубликованы работы, в которых наблюдали замедленную диффузию антибиотиков внутрь биоплёнок, например, затруднение пенетрации ципрофлоксацина внутрь биоплёнки, сформированной *P. aeruginosa*⁶.

Элементы матрикса выступают не только в роли пассивного фильтра. Глицерол-фосфорилированные β -глюканы, составляющие матрикс *P. aeruginosa*, не просто замедляют диффузию аминогликозидов (канамицина) сквозь биоплёнку, но и активно связывают антибиотик⁷. Слизь, которая продуцируется некоторыми патогенами, заполняя межклеточное пространство в биоплёнках, также может обладать антибиотикосвязывающим действием. Слизистые полисахариды из биоплёнок *Staphylococcus epidermidis* снижали антибактериальный эффект ванкомицина и тейкопланина. Аналогичное подавление активности гликопептидов (ванкомицина, тейкопланина) и β -лактамов (амоксциллина, цефотаксима) было получено в опытах со слизью разных штаммов эпидермального и золотистого стафилококков, а слизь *P. aeruginosa* ингибировала активность тобрамицина.

Третий механизм множественной лекарственной устойчивости, вероятно, связан с тем, что внутри биоплёнки могут присутствовать популяции бактерий с разными защитными свойствами, дополняющими друг друга. Например, *P. aeruginosa* способны экзодитировать везикулы, содержащие высокую концентрацию β -лактамазы, тем самым обеспечивая защиту своих лактамазодефицитных «сородичей» от специфических антибиотиков на расстоянии. Наиболее сложные сочетания антибиотикорезистентности наблюдают в полимикробных биоплёнках. Сейчас доказан факт межвидовой передачи генов антибиотикорезистентности, которая успешнее реализуется в условиях тесного контакта бактерий внутри биоплёнки. Вероятно, такая генетическая кооперация и «взаимовыручка» внутри биоплёнки позволяют микробному сообществу более рационально использовать свои ресурсы и гибко реагировать на повреждающие факторы, достигая при этом главной стратегической цели — выживания вида.

Анализируя проблему биоплёночной антибиотикорезистентности, необходимо помнить, что биоплёнка — это живая, изменяющаяся и развивающаяся система, поэтому и резистентность нужно рассматривать как динамическое понятие. Действительно, опубликованы работы, которые подтверждают, что

возникновение и выраженность резистентности биоплёночных бактерий зависят от многих параметров. К факторам, которые могут усиливать антибиотикорезистентность биоплёночных бактерий, можно отнести недостаток кислорода (для *P. aeruginosa*), ограничение питательных веществ (для *Klebsiella pneumoniae*), микроокружение (для *S. aureus*) и, конечно же, сигналы межклеточной кооперации «кворум сенсинг».

Что делать, когда известно, кто виноват?

Итак, теоретические механизмы биоплёночной устойчивости понятны. Но для практикующего врача один из важнейших вопросов заключается в том, **как уничтожить биоплёнку**. Всё изложенное выше не означает, что **все** биоплёнки устойчивы ко **всем** антибиотикам! Антибиотикорезистентность — понятие, которое подразумевает конкретный антибиотик и конкретный микроорганизм. Важнейшим условием успешного противостояния микробным ассоциациям, как и в случае небиоплёночных инфекций, считают правильный выбор эффективного противомикробного средства.

Медицинской науке известны примеры удачного выбора антибиотиков для ликвидации той или иной биоплёнки. Хороший пример такого препарата — фентиконазола нитрат. Для него характерна высокая эффективность в отношении кандидозных биоплёнок. Такую результативность исследователи продемонстрировали в опытах с клиническими изолятами *C. albicans*. Были исследованы 35 биоплёнокообразующих штаммов *C. albicans*, и все образованные ими биоплёнки были уничтожены терапевтическими дозами фентиконазола.



Стоит подчеркнуть, что система «биоплёнка—антибиотик» чрезвычайно сложна и многофакторна. Конечно, эффект от воздействия антибиотика на биоплёнку зависит не только от типа антибиотика и видовой принадлежности бактерий, но и от их штаммовых особенностей, а также от возраста биоплёнки и её локализации, т.е. от параметров, которые могут определять химический состав и архитектуру матрикса. Из этого следует, что важная задача микробиологии состоит в том, чтобы предоставить клиницистам простой и надёжный способ, позволяющий быстро выбрать антибиотик для ликвидации патологической биоплёнки. Успехи в исследовании биоплёнок дают надежду, что эта задача будет решена в ближайшие годы.

Комментарий SP. Редакция журнала в своей группе ВКонтакте (vk.com/praesens) будет с нетерпением ждать от читателей вопросов по этой ультраактуальной теме современной клинической микробиологии. Ответы от ведущих специалистов и результаты интернет-расследований мы будем публиковать в ближайших номерах журнала. **SP**

сослагательное наклонение, «Михаил Светлов» и контраверсии



Если бы Евгений Михайлович Лукашин из любимого фильма «С лёгким паром!» был не травматологом, а акушером-гинекологом, классическая фраза звучала бы так: «Каждый год в начале сентября мы с коллегами ездим в Сочи...» Это была бы другая история — с пальмами, морем и чрезвычайно интересной научной программой. Женя бы не побрился новой бритвой с «плавающими лезвиями», не съел бы заливную рыбу, не спел бы «арию» про тётю, но...

Он бы увидел, как проф. В.Е. Радзинскому мэр самого летнего города нашей страны дарит лыжи, услышал, какие новости (и железно доказанные факты) припасла для коллег «золотая сотня» лидеров российского акушерства. Лукашин бы ответственно обошёл экспозицию самой современной медицинской техники и инновационных препаратов, обсудил острейшие вопросы профессии, купил экземпляр «Акушерской агрессии», отведал шедевры кулинарии от маэстро Вадима Борисенко в легендарном ресторане «Чайка», расположенном, кстати, на том самом причале, с которого отправлялись в круиз Семён Семёнович Горбунков и контрабандист Геша из совсем другой великой комедии. А непосредственный начальник Лукашина посетил бы научно-деловую программу «Главврач XXI века».

И главное, Евгений Михайлович привёз бы в ординаторскую магнетик на холодильник «V Съезд прогрессивных акушеров-гинекологов, 8-11 сентября 2012 года», точно зная, что на следующий год уже в шестой раз подряд поедет в Сочи на «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (7-10 сентября 2013 года, Зимний театр).

Увидимся в Сочи.



Отчёт о мероприятии, фото и видео на сайте StatusPraesens: <http://praesens.ru/542>



ГОВОРИТЬ НА ОДНОМ ЯЗЫКЕ

Новая клинико-кольпоскопическая номенклатура
признаков поражения вульвы



Авторы: Светлана Ивановна **Роговская**, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО РМАПО; Елена Валерьевна **Липова**, докт. мед. наук, зав. кафедрой дерматовенерологии, микологии и косметологии ФГБУ «Поликлиника №1» Управления делами Президента РФ; Наталья Михайловна **Подзолкова**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО РМАПО (Москва)

Копирайтинг: Ольга Катаева

Ещё Ганс Гинзельман — основоположник кольпоскопии — в первой половине XX века настаивал на том, чтобы каждое кольпоскопическое исследование обязательно сопровождалось осмотром вульвы. Более того, сегодня многие авторы убеждены в целесообразности кольпоскопии и соседних с вульвой областей — уретры, задней спайки, анальной и перианальной зон, небезосновательно полагая, что только так можно выявить заболевания этой локализации при малосимптомном или бессимптомном течении.

Особенно хорошо об этом осведомлены смежные специалисты, в частности дерматовенерологи, однако гинекологи практикуют такой подход, прямо скажем, нечасто. Типичное «оправдание» — трудности описания и трактовки проявлений. Однако сей-

час эти затруднения должны отойти на второй план, поскольку в свет вышла новая кольпоскопическая номенклатура, принятая на 14-м Всемирном конгрессе по кольпоскопии и болезням шейки матки, который состоялся в июле 2011 года в Бразилии, в городе Рио-де-Жанейро.

Сегодня уже совершенно очевидно, что болезни вульвы и периаанальной области — проблема не только акушерско-гинекологической службы; эта проблема имеет прямое отношение к работе дерматологов, проктологов, урологов, онкологов; на приёме у каждого из этих специалистов могут оказаться пациентки с патологическими изменениями в области вульвы. И тут как раз возникает первая трудность. Несмотря на то что каждый из этих врачей, как правило, имеет хорошую подготовку **в рамках своей специальности**, этого не всегда достаточно, чтобы поставить адекватный диагноз, назначить лечение в соответствии с современными требованиями и обеспечить пациентке не только направление к клиницисту, более соответствующему проблеме, но и в последующем осуществить квалифицированное наблюдение.

Другая сложность — различия в морфологической и клинической **номенклатуре** (терминологии), применение некоторыми специалистами устаревших терминов. Всё это затрудняет преемственность и значимо влияет на диалог клиницистов. Именно поэтому многие врачи полагают, что болезни этой области трудны для трактовки.

И эту проблему нельзя причислить к сугубо российским — как мы увидим дальше, такие же сложности существуют во всём мире.

Структурируя сложное

Чтобы решить эту проблему, ещё в 1970 году на 6-м Всемирном конгрессе Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO) была основана Исследовательская организация по заболеваниям вульвы и влагалища (ISSVD), объединившая специалистов разных отраслей медицины и биологии для выработки единых концепций. В 2008 году, когда стало ясно, что накопление научных знаний в смежных областях медицины может окончательно запутать междисциплинарное взаимодействие при наличии разницы в терминологии, был организован Номенклатурный комитет Международной федерации по кольпоскопии и болезням шейки матки (IFCPC), призванный пересмотреть и подготовить современ-

ную номенклатуру для практикующих врачей. Под руководством доктора Якоба Борнштейна (Jacob Bornstein) комитет пересмотрел в том числе подходы к номенклатуре заболеваний вульвы, которые были одобрены ISSVD после некоторых дискуссий.

В июле 2011 года в Рио-де-Жанейро состоялся 14-й Всемирный конгресс IFCPC, огласивший результаты проведённой работы по систематизации заболеваний и ставший отправной точкой новой эры диагностики поражений вульвы и периаанальной области. Врачи-кольпоскописты наконец-то получили чёткий, а главное, обобщающий алгоритм диагностического поиска и описания картины изменений. И это не просто возможность более рацио-

нальной диагностики, но и способ говорить на одном языке, понятном врачам разных специальностей, без разночтений и недопонимания. Именно в Рио была одобрена новая кольпоскопическая и клиническая номенклатура в отношении вульвы, где предложены отдельные, более детальные термины для описания вульвы, кожи периаанальной области и дана трактовка каждого термина (см. таблицу).

Настоящая статья подготовлена по результатам этого конгресса, опубликованным Международной федерацией по кольпоскопии и болезням шейки матки (IFCPC) в ведущих мировых журналах. Материал также размещён на сайтах www.ifcpc.org, www.issvd.org, www.ragin-std.ru.

Отделяя зёрна от плевел

Базовые понятия. Уретра, отверстия протоков парауретральных (скиниевых) желёз, клитор, крайняя плоть и уздечка клитора, малые и большие губы, межгубная борозда, преддверие, отверстия протоков желёз преддверия, отверстие протока бартолиниевой железы, гимен (девственная плева), уздечка половых желёз, промежность, анус, аноректальный переход (зубчатая линия), плоский эпителий, область волосяного/неволосяного покрова, слизистая оболочка.

Клиническая и кольпоскопическая номенклатура поражений вульвы (включая анус), 2Ф11, IFCPC*

Нормальная картина	Микропапилломатоз Сальные железы (пятна Фордайса) Покраснение преддверия	
Аномальные картины**	Тип поражения	Вторичная морфология
	Макула	Экзема
	Пятно	Лихенификация
	Папула	Эксориация (ссадина, расчёс)
	Бляшка	Пурпура
	Узелок	Рубец
	Киста	Язва
	Везикула	Эрозия
	Пузырь	Трещина
	Пустула	Бородавка
Прочие находки	Травма, аномалия развития	
Подозрение на рак**	Явная неоплазия, изъязвление, некроз, кровоточивость, гиперкератоз, экзофит	
Аномальные кольпоскопические или другие картины при увеличении**	Ацетобелый эпителий, пунктация, атипические сосуды, неровная поверхность, аномальный анальный стык эпителиев	

* Перевод с англ. под редакцией С.И. Роговской с устного разрешения Я. Борнштейна.

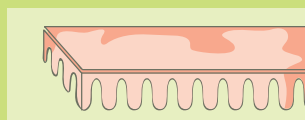
** Размеры указывают в сантиметрах, описывают локализацию, цвет (цвет кожи [телесный], красный, белый, серый, коричневый, тёмный).

[Темы по основам дерматологии и кольпоскопии уже вошли в стандарты подготовки врачей разных специальностей. Однако даже несмотря на эти организационные усилия практика показывает: большинство специалистов, которые осуществляют контроль состояния вульвы, — это всё же гинекологи.]

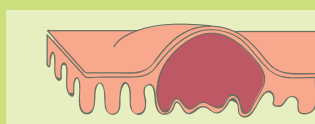
Характеристика первичных типов поражения вульвы



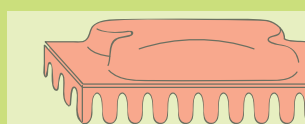
Макула (macule) — небольшой (менее 1,5 см) участок кожи с чёткими контурами и изменённой окраской, без возвышения и западания от общего уровня кожи, без уплотнения



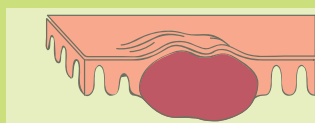
Пятно (patch) — крупный (более 1,5 см) участок кожи, плоский, чётко очерченный, с изменённой окраской, без уплотнения



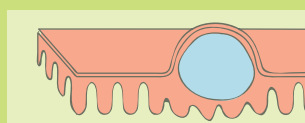
Папула (papule) — небольшой (до 1,5 см) участок, возвышающийся над уровнем кожи, уплотнённый при пальпации



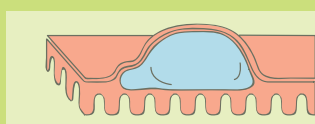
Бляшка (plaque) — большое (более 1,5 см) приподнятое пальпируемое поражение с плоской поверхностью (результат слияния папул)



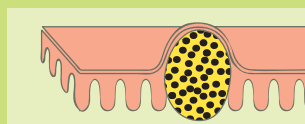
Узелок (nodule) — крупная (более 1,5 см) папула, часто полусферической формы или нечётко ограниченная, может локализоваться на поверхности кожи, внутрикожно или подкожно



Везикула (vesicle) — маленький (менее 0,5 см), наполненный прозрачной жидкостью пузырёк, приподнимающийся над поверхностью кожи или слизистой оболочки

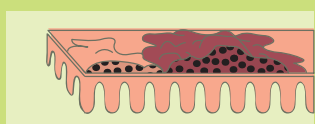


Пузырь (bulla) — большой (более 0,5 см), наполненный прозрачной жидкостью пузырь, приподнимающийся над поверхностью кожи или слизистой оболочки



Пустула (pustule) — пузырь или пузырёк, наполненный гноем (жидкость белого или жёлтого цвета)

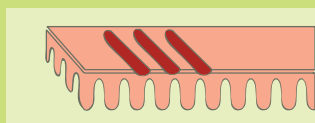
Характеристика вторичных морфологических проявлений



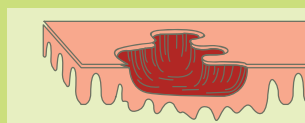
Экзема (eczema) — группа воспалительных поражений с болезненными, нечётко ограниченными красными бляшками с возможной микровезикуляцией и/или с последующим растрескиванием поверхности



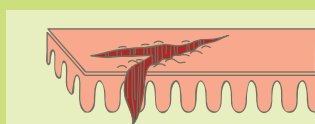
Лихенификация (lichenification) — утолщение ткани с усилением рисунка нормальной кожной поверхности, бывает ярко-красного, тёмно-красного, белого цвета, может не отличаться от окраски окружающей кожи



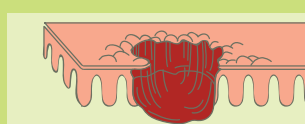
Экскориация (excoriation) — трещины/разрывы поверхностных слоёв кожи (заметная экскориация), возникают в результате расчёсывания при зуде



Эрозия (erosion) — неглубокий дефект кожной поверхности, отсутствие (частичное или полное) эпидермиса до базальной мембраны; дерма интактна



Трещина/фиссура (fissure) — тонкая линейная эрозия на поверхности кожи, вертикальный дефект эпидермиса и дермы с чётко очерченными стенками



Язва (ulcer) — глубокий дефект, полное или частичное отсутствие эпидермиса и дермы

И всё же гинекологи

К настоящему времени уже накоплен довольно внушительный опыт применения кольпоскопии в диагностике заболеваний нижних отделов половых путей. Наряду с другими современными диагностическими методами кольпоскопия позволяет выбрать оптимальную тактику ведения конкретной пациентки и взять под контроль состояние эпителия вульвы и смежных областей в различные физиологические периоды жизни женщины. У кольпоскопии есть много преимуществ, но в первую очередь:

- высокая чувствительность в отношении сквамозных интраэпителиальных поражений предраковой и раковой природы;
- возможность осмотреть под увеличением большую поверхность для определения точной локализации атипии;
- неинвазивность;
- достаточная степень комфорта для пациентки.

[Кольпоскопист обязан дополнять стандартное обследование пациентки осмотром промежности и перианальной области; и это умение необходимо не только акушерам-гинекологам.]

Всё же для диагностики состояния вульвы этот метод не столь эффективен, как для заболеваний шейки матки. Кольпоскопист по определению обязан дополнять стандартное обследование пациентки осмотром промежности и перианальной области; и это умение необходимо в практической работе не только акушеров-гинекологов. Именно поэтому темы по заболеваниям вульвы, основам дерматологии и кольпоскопии уже вошли в стандарты подготовки врачей самых разных специальностей.

И всё равно, даже несмотря на эти организационные усилия, практика показывает: большинство специалистов, которые осуществляют контроль состояния вульвы, — это всё же гинекологи, зачастую именно кольпоскописты.

Разделы номенклатуры

В новой номенклатуре, представленной на 14-м Всемирном конгрессе IFCCP (2011), наиболее полно отражены базовые анатомические понятия, которые может оценить любой клиницист невооружённым глазом и с помощью кольпоскопии. Кроме того, рассмотрена клиничко-кольпоскопическая картина, в том числе аномальная и подозрительная на наличие раковой опухоли. Учтены в новой номенклатуре и кольпоскопические картины, которые можно увидеть с применением функции оптического увеличения и подтвердить с помощью классических эпителиальных проб.

Большое практическое значение принятого документа и его отличие от ранее существующих номенклатур в том, что в нём особый акцент сделан на кольпоскопическом исследова-

нии анальной и перианальной областей, поскольку в последние годы специалисты отмечают повышение частоты предраковых и раковых заболеваний этой локализации.

Разделы принятой в Рио-де-Жанейро номенклатуры чётко структурированы по секциям кольпоскопических находок, чем её предшественницы не могли похвалиться. Всего в номенклатуре четыре раздела.

I. Секция нормальных находок включает микропапилломатоз преддверия влагалища, пятна Фордайса (сальные железы) и покраснение преддверия. Первые две находки врачи нередко ошибочно трактуют как кондиломы или моллюск, назначая пациентке совершенно не обоснованное в подобных случаях лечение. Одна из важнейших задач, которые призвана решить новая номенклатура, — донести до сознания клиницистов результаты исследований, однозначно объясняющих, какие находки следует считать нормой, не требующей врачебного вмешательства.

II. Аномальные проявления классифицированы по размеру, цвету, локализации, типу и морфологии. Детальное описание картин поражения кожи и слизистой оболочки, выделение групп первичных и вторичных поражений значительно облегчают оформление документации.

III. Аномальные кольпоскопические проявления визуализируют при увеличении, а также после аппликации растворами уксусной кислоты или Люголя.

IV. В группу прочих находок входят травмы (гематомы), аномалии развития (гемангиомы). При **подозрении на рак** необходимо безотлагательно провести биопсию с последующим лабораторным исследованием полученного биологического материала.

Нередко все перечисленные морфологические изменения врач может увидеть невооружённым глазом.



Несмотря на то что кольпоскопия вульвы (вульвоскопия) всё ещё не столь популярна среди специалистов, стоит отметить, что осмотр вульвы и перианальной области под увеличением нередко более информативен по сравнению с эпителиальными тестами. Очевидно, что новая клиничко-кольпоскопическая номенклатура, разработанная ISSVD (Исследовательской организацией по заболеваниям вульвы и влагалища) и обнародованная на конгрессе IFCCP (Международной федерации по кольпоскопии и болезням шейки матки), станет решительным шагом к междисциплинарному консенсусу.

Не вызывает сомнений, что её внедрение в повседневную клиническую практику способно повысить качество и эффективность диагностики и ведения пациенток, снизить частоту врачебных ошибок и необоснованных вмешательств, обеспечить преемственность между специалистами разного профиля и упростить процедуру оформления медицинской документации.

Осталось лишь внимательно её изучить, взять на вооружение — и использовать при составлении уже следующего протокола осмотра. **SP**

Библиографию см. на с. 86—87.

statistiktaesens



Contrast

Statistiktaesens

Statistiktaesens is a company that provides statistical services to its clients. The company is located in the city of New York. The company is a subsidiary of the company. The company is a subsidiary of the company. The company is a subsidiary of the company.

горячие новости 2012 года

Комментарии к метаанализу «Вагинальный прогестерон у женщин с бессимптомным укорочением шейки матки во II триместре...»



Автор: Ольга Анатольевна Пустотина, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов (Москва)

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

Целесообразность назначения прогестерона при угрозе прерывания беременности поздних сроков никогда не вызывала столь ожесточённых споров, как, например, прогестерон-опосредованное пролонгирование ранних сроков гестации. Оно и понятно — этиотропная направленность такой терапии вполне очевидна (вводим главный гормон беременности!), а каждый день и час, проведённый плодом в утробе матери, повышает его шансы на благоприятный исход гестации.

Тем не менее опираться лишь на логику, назначая лекарственные средства в акушерстве, довольно рискованно, поэтому вопрос о качественных клинических исследованиях, подтверждающих патогенетически оправданную терапию, всегда стоит довольно остро.

С 2012 года дискуссии о целесообразности интравагинального применения микронизированного прогестерона во II триместре беременности можно закрывать: метаанализ авторской группы под руководством канадского учёного Роберто Ромеро, объединивший результаты пяти рандомизированных исследований и более 770 беременных с бессимптомным укорочением шейки матки (менее 25 мм по данным УЗИ), совершенно бесспорно доказал клиническую эффективность назначаемого средства (уровень доказательности А).

Отныне в этом вопросе сформирована долгожданная доказательная база, которой и посвящена настоящая статья.

Главный фигурант

Прогестерон по праву называют главным гормоном, необходимым для сохранения и прогрессирования беремен-

ности. Его физиологические эффекты многообразны.

В **эндометрии** он обеспечивает секреторную трансформацию, угнетает эстрогенозависимую пролиферацию, стимулирует секрецию эндометриальными железами богатой гликогеном слизи, разрыхляет субглангулярную строму при подготовке к имплантации бластоцисты, вызывает необходимую иммуносупрессию.

Прогестерон влияет и на **миометрий**. В I триместре он блокирует утеротоническое действие простагландинов и снижает чувствительность миометрия к окситоцину. Порог возбудимости мышечных волокон увеличивается, что обеспечивает физиологический покой тела матки и в совокупности с повышением тонуса гладкомышечных волокон шейки матки способствует вынашиванию беременности. Во II и III триместрах действие прогестерона дополняется торможением сократительной деятельности матки

[Прогестерон увеличивает порог возбудимости мышечных волокон, что обеспечивает физиологический покой матки и способствует вынашиванию беременности.]

благодаря блокаде α -адренергических рецепторов, что результируется истинным токолитическим эффектом.

Некоторые влияния прогестерона при беременности опосредованы прогестерон-индуцируемым блокирующим фактором — PIBF, который ответственен за иммунную толерантность. Именно выработка PIBF предотвращает отторжение плода с наполовину чужеродным генетическим материалом. Иммунная толерантность напрямую зависит от баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов — патологические сдвиги этого баланса запускают каскад морфологических изменений в шейке матки и формируют угрозу преждевременных родов^{1–7}. Особенно уместны иммуномодулирующие свойства прогестерона при латентно протекающем эндометрите, которым страдает, по эпидемиологическим данным, каждая десятая женщина репродуктивного возраста^{7,8}.

[Уменьшение глины шейки матки служит наилучшим прогностическим маркером угрозы прерывания беременности: чем она короче, тем выше риск преждевременных родов.]

Вне беременности прогестерон синтезируется в основном жёлтым телом — в количестве до 25 мг/сут. На ранней стадии эмбриогенеза трофобласт вырабатывает ХГЧ, под действием которого жёлтое тело начинает заметно активнее синтезировать прогестерон — защитный механизм, предотвращающий отторжение эндометрия. Важен прогестерон и для самого плода — гормон служит основным субстратом, преобразующимся в стероиды: эстрогены, андрогены, альдостерон и некоторые другие.

Ещё в 1974 году в «Британском медицинском журнале» были опубликованы данные о достоверном сокращении сывороточной концентрации прогестерона у беременных с преждевременными родами⁹. Тот же результат был получен в российском исследовании у женщин с отягощённым акушерско-гинекологическим анамнезом, угрозой прерывания беременности и плацентарной недостаточностью, выявленной при морфологическом исследовании плаценты¹⁰. В последние годы было доказано, что укорочение и «созревание» шейки матки связаны именно со снижением уровня прогестерона^{4–6,11,12} (кстати, именно на этом основан эффект антигестагена мифепристона в технологии программированных родов).

Уменьшение длины шейки матки служит наилучшим прогностическим маркером угрозы прерывания беременности: чем она короче, тем выше риск преждевременных родов^{13–16}.

Дизайн работы

Эффективность вагинального прогестерона для предотвращения преждевременных родов при укороченной шейке матки продемонстрирована во многих исследованиях^{1,2,10,13,15–20},

однако полноценная доказательная база для обоснования назначения микронизированного прогестерона во второй половине беременности появилась лишь в феврале 2012 года.

Именно тогда исследовательской группой под руководством Роберто Ромеро (Roberto Romero, Детройт) и Кипроса Николаидеса (Kypros Nicolaides, Лондон; Фонд фетальной медицины) были опубликованы результаты систематического обзора и метаанализа данных по интравагинальному применению прогестерона у беременных с бессимптомным укорочением шейки матки во II триместре²¹. Главный вопрос метаанализа заключался в том, насколько интравагинальное применение прогестерона во II триместре у женщин с бессимптомным укорочением шейки матки снижает риск преждевременных родов (а следовательно, неонатальную заболеваемость и смертность).

В анализ вошли пять рандомизированных плацебо-контролируемых многоцентровых исследований, в ходе которых у 56 711 женщин на сроке 16–24 нед гестации был проведён трансвагинальный ультразвуковой скрининг для оценки длины шейки матки. У 1146 (2%) беременных было зафиксировано бессимптомное укорочение шейки матки до 25 мм и менее; в итоговый метаанализ были включены 775 женщин и 827 новорождённых. Сравнивали две итоговые группы: 388 беременных с бессимптомным укорочением шейки матки, использовавших интравагинально микронизированный прогестерон для профилактики преждевременных родов, и 387 женщин, получавших плацебо.

В двух из пяти анализируемых исследований назначали микронизированный прогестерон в капсулах для интравагинального введения с дозировкой 200 мг/сут^{15,20}, ещё в двух работах интравагинально применяли прогестерон-гель в дозе 90 мг/сут^{16,18} и в одном исследовании прогестерон вводили вагинально в дозе 100 мг/сут¹⁷. В двух исследованиях лечение начинали в 24 нед беременности^{15,17}, в двух — между 20 и 23 нед^{16,20}, а в одном — между 18 и 22 нед гестации (см. рис.)^{18,19}. В трёх исследованиях женщины получали препарат до 34 нед^{15,17,20}, а в двух других — до 36 нед беременности^{16,19}.

Результаты метаанализа показали, что терапия вагинальным прогестероном у беременных с укорочением шейки матки сопровождалась достоверным и существенным снижением частоты преждевременных родов и улучшением показателей неонатальной заболеваемости и смертности.

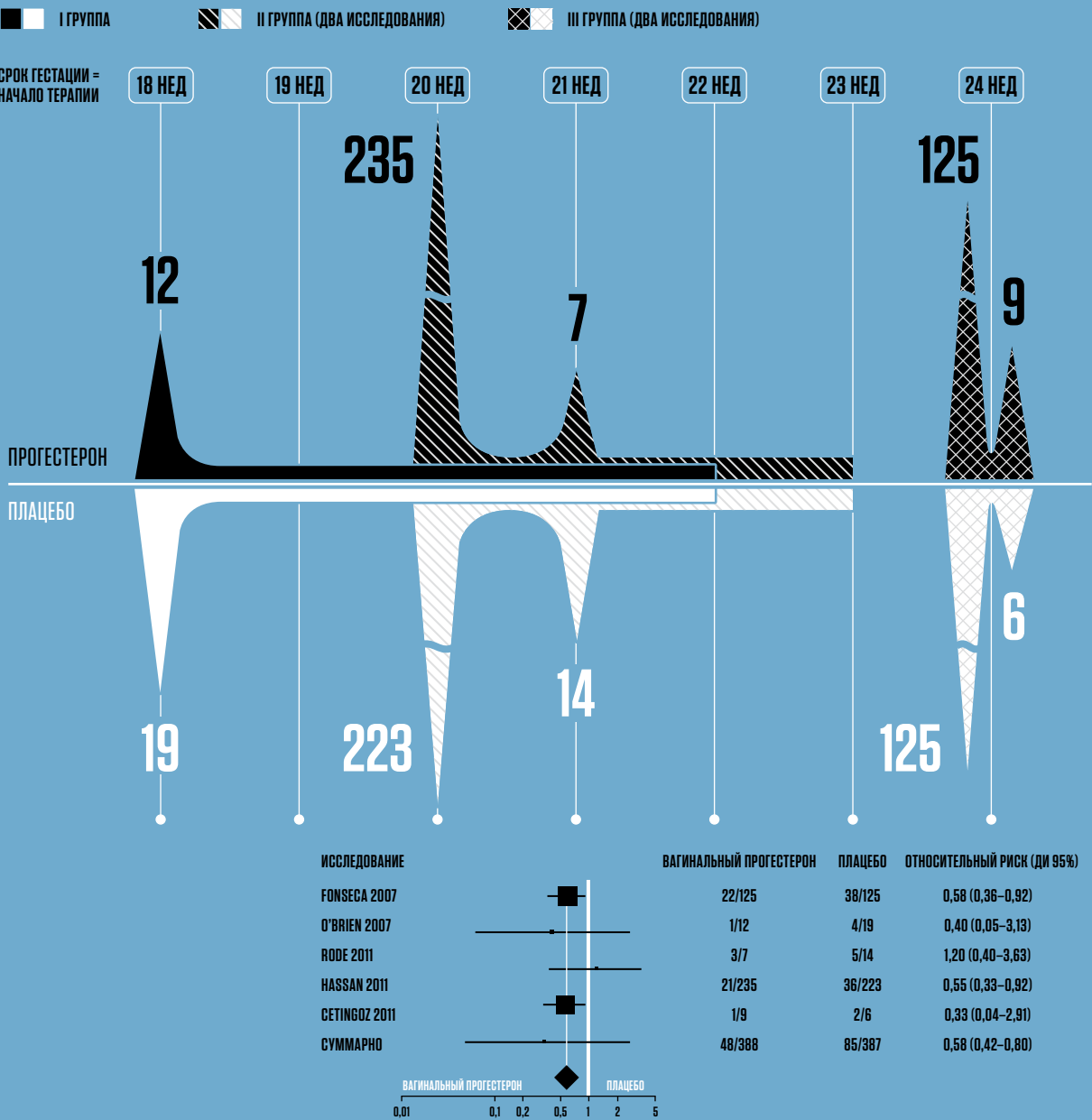
Результаты как достижение

Основные итоги исследования были опубликованы в American Journal of Obstetrics and Gynecology²¹. Результаты интравагинального лечения прогестероном женщин с бессимптомным укорочением шейки матки во II триместре авторы суммировали следующим образом.

Интравагинально введённый прогестерон:

- существенно (на 42%) снижает частоту преждевременных родов на сроке до 33 нед (отношение рисков 0,58; 95% ДИ 0,42–0,8);
- значительно уменьшает риск преждевременных родов до 35 нед — на 31% (отношение рисков 0,69; 95%

ЧИСЛО ЖЕНЩИН, ПОЛУЧАВШИХ ПРОГЕСТЕРОН ИЛИ ПЛАЦЕБО В ПЯТИ ИССЛЕДОВАНИЯХ, ВКЛЮЧЁННЫХ В МЕТААНАЛИЗ



ДИ 0,55–0,88), а также до 28 нед беременности — на 50% (отношение рисков 0,5; 95% ДИ 0,30–0,81);

- несомненно сокращает частоту респираторного дистресс-синдрома новорождённых (6,1% по сравнению с 12,5% в группе плацебо; отношение рисков 0,48; 95% ДИ 0,30–0,76);
- значительно снижает (на 43%) суммарный показатель неонатальной заболеваемости и смертности (отношение рисков 0,57; 95% ДИ 0,40–0,81);
- существенно сокращает частоту перевода новорождённых в отделение интенсивной терапии (20,7% по сравнению с 29,1%; отношение рисков 0,75; 95% ДИ 0,59–0,94) и применения ИВЛ (8,5% по сравнению с 12,3%; отношение рисков 0,66; 95% ДИ 0,44–0,98);
- значительно сокращает частоту рождения детей с массой тела менее 1500 г (8,8% по сравнению с 16,5%; отношение рисков 0,55; 95% ДИ 0,38–0,80).



© Хайратдинов Ринат / Фотобанк Гори

[Вагинальный прогестерон достоверно снижает частоту преждевременных родов: на 42% — на сроке до 33 нед, на 31% — до 35 нед гестации.]

При этом отмечены такие небезыңтересные особенности интравагинального применения микронизированного прогестерона.

- Не выявлено существенных различий между группами прогестерона и плацебо по частоте нежелательных явлений у матери (13,8% по сравнению с 13,4%); с одинаково **низкой** частотой женщины прекращали лечение в связи с развитием побочных явлений (2,6% в обеих группах). Число врождённых аномалий развития также не различалось (1,5% по сравнению с 1,7%), равно как и встречаемость нарушений нервно-психического развития детей в возрасте 18 мес (3,8% по сравнению с 3,7%).
- У беременных двойней также отмечена тенденция к снижению частоты преждевременных родов до 33 нед геста-

ции, статистически, однако, незначимая; при этом зарегистрировано существенное падение суммарного показателя неонатальной заболеваемости и смертности (суммарное отношение рисков 0,52; 95% ДИ 0,29–0,93).

- Уменьшение частоты преждевременных родов и суммарного показателя неонатальной заболеваемости и смертности наблюдалось у женщин, как не имеющих, так и имеющих преждевременные роды в анамнезе (относительный риск 0,60; 95% ДИ 0,39–0,92 в сравнении с 0,54; 95% ДИ 0,30–0,98).
- Не было выявлено разницы в эффективности применяемых доз вагинального прогестерона (90–100 мг/сут либо 200 мг/сут).

Дополнительно метаанализ показал, что рутинная скрининговая оценка длины шейки матки и при необходимости лечение вагинальным прогестероном представляют собой эффективную **экономическую** стратегию предотвращения преждевременных родов, а значит, неонатальной заболеваемости и смертности. У каждых 100 000 женщин скрининг и последующая терапия способны предотвратить 22 случая неонатальной смертности или тяжёлых неврологических нарушений у новорождённого, что позволит сэкономить около \$19 млн^{13,22}.

Таким образом, настоящим метаанализом сформирована необходимая доказательная база для назначения препаратов прогестерона во второй половине беременности. Вагинальный микронизированный прогестерон при укороченной шейке матки эффективно предотвращает преждевременные роды, а также снижает неонатальную заболеваемость и смертность; при этом каких-либо данных о риске такой терапии для матери и новорождённого не получено.

Результаты опубликованного метаанализа позволяют его авторам рекомендовать всем беременным в сроке 19–24 нед проводить трансвагинальное ультразвуковое измерение длины шейки матки. Женщинам с укорочением шейки матки (≤ 25 мм) показан микронизированный прогестерон интравагинально в дозе 90–200 мг/сут с 20 до 36 нед беременности.



В заключение о конкретике российской действительности.

В России микронизированный прогестерон («Утрожестан») для интравагинального применения у беременных зарегистрирован, однако в соответствии с «Формуляром лекарственных средств в акушерстве и гинекологии» (2011) длительность его назначения ограничена I и II триместрами беременности.

Тем не менее возможность использовать его на более поздних сроках всё же существует: для этого необходимо получить информированное согласие пациентки и руководствоваться соответствующим Приказом и Методическим письмом по преждевременным родам Минздравсоцразвития РФ №15–4/10/2–12700 от 16.12.2011, разрешающим применение микронизированного прогестерона при угрозе преждевременных родов на более поздних сроках. **SP**

Библиографию см. на с. 86–87.



Повторяя
совершенство
природы



Реклама

Утрожестан® — натуральный
микронизированный
прогестерон, формула
которого на 100% идентична
натуральному



BESINS
HEALTHCARE
Innovating for Well-being



всерьёз и надолго

Возможности применения КОК при эндометриозе половых органов



Авторы: Ирина Всеволодовна Кузнецова, главный научный сотрудник отделения женского здоровья ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Москва); Елена Александровна Ховрина, аспирант кафедры акушерства и гинекологии РМАПО; Александр Сергеевич Кирпиков, аспирант той же кафедры (Москва)

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

По данным Росстата, в 1999 году в каждой сотне тысяч женщин репродуктивного возраста у 218 был выявлен эндометриоз. Спустя всего 10 лет заболеваемость выросла на 72,9%, составив уже 377 на 100 тыс. Чаще всего диагноз ставят в возрасте от 25 до 34 лет, однако за последние годы всё чаще заболевание выявляют у подростков — до 6% диагнозов эндометриоза приходится на возрастную группу 11–14 лет^{1,2}. «Омоложение» и рост распространённости заболевания как чётко сформировавшиеся тенденции вынуждают всерьёз задуматься — что мы упускаем?

Настал момент ещё раз пересмотреть привычные подходы к профилактике, ранней диагностике и лечению состояния. Тем более что в этой области за последние годы накопилось много новых данных.

С морфологических позиций эндометриоз обусловлен появлением эндометриальных желёз со стромой **за пределами** слизистой оболочки матки, в первую очередь на тазовой брюшине и яичниках³, что запускает эстрогензависимое хроническое воспаление. Изнуряющая симптоматика — в первую очередь выраженный болевой синдром — нарушает не только физическое состояние женщин, но и психологический статус, несёт угрозу социальному и репродуктивному благополучию пациенток.

Накопленные данные по проблеме диагностики и лечения этого крайне распространённого заболевания (до 5–10% женской популяции) могут предложить современному врачу довольно неожиданные решения.

Проблема выживания

Современные воззрения на патогенез эндометриоза сводятся к его генетической детерминированности, нарушающей межклеточное взаимодействие

и создающей условия для **выживания и роста** эндометриальных клеток за пределами слизистой оболочки матки.

Генетическая предрасположенность к эндометриозу несомненна. Так, при первой степени родства с пациенткой вероятность заболевания в 3–10 раз выше, чем в общей популяции. На молекулярном уровне это выражается в структурных и даже количественных хромосомных изменениях клеток эндометриодных очагов. В частности, эндометриодные клетки теряют важнейшие гены-супрессоры опухолевого роста — *TOB1* и *p53*^{4,5}. Результат — практически несдерживаемая пролиферация. Эти и другие факты позволили выдвинуть **генетическую концепцию** развития эндометриодных гетеротопий.

Ещё один установленный факт — прямая связь повышенного риска эндометриоза с количеством менструаций и возможностью поступления клеток эндометрия в брюшную полость. Во время ежемесячных менструальных кровотечений эндометриальные клетки могут перемещаться за пределы матки через фаллопиевы трубы; и это стало основой теории **ретроградной менструации**.

Согласно другой теории, **метапластической**, эндометриодные очаги развиваются из метаплазированных (перерождённых) целомических мезотелиальных клеток брюшины, а **имплантационная** теория предполагает свободную циркуляцию эктопических эндометриодных клеток в венозной или лимфатической системе с последующей имплантацией.

[Когда лапароскопия невозможна или нерациональна, альтернативным вариантом выявления эндометриоза может выступить эмпирическая гормональная терапия.]

Главный механизм, обеспечивающий выживание эндометриальных клеток в чуждой для них среде, — неспособность иммунной системы разрушить эктопический очаг⁶, в том числе из-за генетически обусловленной трансформации эндометриодной ткани. Т-клеточный иммунитет (в том числе цитотоксичность естественных киллеров) при эндометриозе угнетён, а В-лимфоциты, наоборот, активированы. Вследствие чрезмерной продукции цитокинов и простагландинов закономерно развивается воспаление (во многом пролиферативного характера), а с ним — боль и снижение фертильности, спайкообразование. Типичны усиленный неангиогенез⁷ и угнетение апоптоза^{7,8}.

Отдельная тема — локальное нарушение гормонального контроля. В самих гетеротопиях выявлены генетически детерминированные аномалии прогестероновых рецепторов. Кроме того, эндометриодный очаг способен самостоятельно вырабатывать значительное количество эстрогенов, в пользу чего свидетельствует повышенная экспрессия ароматазы и других ферментов стероидогенеза. Это и приводит к местному дисбалансу гормонов, сопровождающемуся смещением акцента в сторону пролиферативных эстрогенных влияний⁹.

Поисковые работы

К сожалению, совсем нередко на установление правильного диагноза эндометриоза уходит до 7–12 лет^{10,11}. Связано это с отсутствием достоверных диагностических методов (за исключением лапароскопии), а также с тем, что среди причин тазовой боли врач далеко не всегда готов предполагать эндометриоз.

А между тем главная жалоба при эндометриозе — именно боль³. Второе по частоте проявление — бесплодие, обычно в комбинации с тазовой болью, хотя иногда болевой синдром может отсутствовать как таковой. Боль весьма разнообразна, что в большей мере зависит от локализации процесса, чем от степени его распространённости. Она может появляться в середине цикла, а затем во время менструации, может быть вовсе лишена цикличности, бывает чётко локализованной, может иррадиировать в поясничную область, крестец, копчик, задний проход, промежность. Оценка выраженности этого симптома всегда субъективна, однако именно на субъективном представлении о тяжёлой, умеренной или лёгкой боли следует основывать тактику ведения пациентки.

Гинекологическое обследование имеет большую диагностическую значимость, когда его проводят в динамике. Это даёт возможность оценить состояние матки, её подвижность, обнаружить болезненные уплотнения в ретроцервикальной области, в области крестцово-маточных связок, выявить образования разных размеров (эндометриомы) при поражении яичников. Тем не менее эти признаки неспецифичны.

К сожалению, ни один метод неинвазивной диагностики не может быть использован для окончательного подтверждения диагноза. Например, трансвагинальное УЗИ позволяет найти эндометриомы яичников и ретроцервикальный эндометриоз, а вот в отношении более мелких очагов эндометриоза ультразвук обычно «слеп», равно как и высокотехнологичные КТ и МРТ.

Из биохимических методов сегодня ориентируются лишь на содержание в крови маркера перитонеального воспаления — онкоантигена СА-125, однако чувствительность этого способа до обидного низка — всего 28%, так что для первичной диагностики он не годится. В большей степени маркер СА-125 полезен в оценке активности воспаления: доказана обратная взаимосвязь между уровнем СА-125 и толщиной фиброзной капсулы (стенки эндометриодной кисты)¹².

Все перечисленные обстоятельства имеют одно общее следствие: окончательный диагноз при эндометриозе в большинстве случаев ставят по результатам лапароскопии, которая сразу же становится и первым этапом лечения (коагуляция очагов эндометриоза, удаление кист, разъединение спаек).

Тем не менее важно учитывать, что операция должна иметь чёткие обоснования, и мотивировать женщину на проведение лапароскопии в случае, когда её беспокоит только не тяжёлая тазовая боль, довольно сложно и, скорее всего, неразумно. Вот почему, когда лапароскопия невозможна или нерациональна, альтернативным, хотя и контраверсионным вариантом выявления эндометриоза как причины хронической тазовой боли может выступить **эмпирическая гормональная терапия**. Её назначают сроком на 3 мес, и если при этом

болевой синдром ослабевает, то диагноз эндометриоза может быть признан установленным и гормональное лечение нужно продолжать.

Безальтернативный дуплет

Эндометриоз — хроническое рецидивирующее заболевание. Именно поэтому, планируя лечение, сразу следует определить, какой должна быть цель — восстановить фертильность или просто улучшить качество жизни женщины (купирование болевой симптоматики). План ведения должен быть рассчитан на длительный срок и составлен с учётом выбранных целей.

Хирургическое лечение обосновано при размере эндометриомы более 3 см или при необходимости дифференцировать её с эпителиальной опухолью яичника. При бесплодии для диагностики и лечения эндометриоза лапароскопия обязательна; обычная тазовая боль может стать показанием к операции, когда нужно исключить инфильтративный эндометриоз.

Как бы то ни было, крайне важно понимать, что изолированное хирургическое лечение, без последующей медикаментозной терапии, — стратегическая ошибка. Слишком уж высока частота рецидивов.

С **медикаментозным ведением** больных эндометриозом тоже всё далеко не просто. До сих пор ведутся не всегда оправданные дискуссии о его целесо-

образности, длительности, о выборе препарата. Однако современный взгляд на проблему однозначен: при эндометриозе нужна двухэтапная лечебная стратегия. На первом этапе ставят диагноз и удаляют **видимые** эндометриозные поражения, после чего вторым этапом назначают долговременную гормональную терапию, главная цель которой — супрессивная.

Гормональное лечение при эндометриозе проводят несколькими группами лекарственных средств: антигонадотропинами, агонистами ГнРГ, прогестинами/антипрогестинами и КОК. Все они, за исключением антигонадотропинов и антипрогестинов, подходят также для эмпирической диагностики хронической тазовой боли, предположительно связанной с эндометриозом.

[Крайне важно понимать, что изолированное хирургическое лечение женщины с эндометриозом, без последующей противорецидивной медикаментозной терапии, — стратегическая ошибка. Слишком уж высока частота рецидивов.]



Гестагеновые изыски

Прогестины и прогестинсодержащие препараты (медроксипрогестерона ацетат, линестрел, норэтистерона ацетат, дезогестрел, левоноргестрел-высвобождающая внутриматочная система [ЛНГ-ВМС], диенгест) — давно используемая группа средств для лечения эндометриоза. Прогестины уменьшают частоту и увеличивают амплитуду пульсовых выбросов ГнРГ, подавляя секрецию клетками передней доли гипофиза ФСГ и ЛГ. Продолжительный приём прогестинов угнетает яичниковый стероидогенез (в том числе секрецию ими глюкокортикоидов), вызывает ановуляцию. Гипергестагенный и гипоэстрогенный статус обуславливает децидуальную трансформацию и атрофию железистого эпителия — как нормального, так и эктопированного эндометрия.

Если **системное** дозозависимое действие прогестинов связано с подавлением секреции гонадотропинов и эстрогенов, то их **местные** влияния обусловлены запуском апоптоза в стро-ме эндометрия и эндометриондных имплантатах¹³. Скорее всего, локальное действие прогестинов даже более важно, чем системное подавление яичниковой функции, что наглядно демонстрирует, например, эффективность ЛНГ-ВМС¹⁴.

Прогестины за счёт местного действия блокируют рецидивы имплантации и рост эндометриондных очагов — в результате угнетения металлопротеиназ, неопангигенеза, а также вследствие своих противовоспалительных влияний и модулирования иммунного ответа. Возможно, болевая симптоматика при лечении прогестинами ослабляется именно благодаря их противовоспалительному и иммуномодулирующему свойствам наряду с блокадой синтеза простагландинов.

Разные прогестины по-разному ведут себя в отношении эндометриоза, что зависит от их фармакологической характеристики, дозы и режима введения. Низкие дозы, применяемые в циклическом режиме, женщины переносят хорошо, однако их результативность невысока. Напротив, высокоэффективные схемы имеют ряд недостатков, выражающихся в худшей переносимости. В списке таких недостатков — длительное восстановление фертильности после использования пролонгированных форм, прорывные кровотечения (типичны для всех гестагенов), повышение массы тела, отёки, неблагоприятные метаболические реакции.

Минимизировать системные побочные явления можно при внутриматочном введении препаратов¹⁵ либо назначая системно «удачные» в этом отношении прогестины. Например, хороший профиль переносимости показывает **диенгест**, который для лечения тазовой боли при эндометриозе назначают в непрерывном режиме¹⁶. В целом прогестины ослабляют болевой синдром при эндометриозе вполне сопоставимо с агонистами ГнРГ и антигонадотропинами¹⁷.

Тем не менее у всех системных гестагенов есть общий недостаток. Наибольшее число нареканий в их адрес касается неаккуратного контроля цикла и частых прорывных кровотечений. Снизить частоту этих негативных явлений возможно с помощью комбинированных эстроген-гестагенных препаратов — КОК. По всей видимости, их действенность не уступает вовсе или уступает незначительно другим препаратам для лечения эндометриоза^{17,18}. Однако высокая приверженность самих женщин к КОК даёт возможность назначать такое

Неопасный эстроген

Интересно, что наличие эстрогенного компонента в КОК никоим образом не влияет на успех терапии эндометриоза, хотя локальная гиперэстрогения типична и патогенетически значима для эндометриондных гетеротопий. Однако связана она со снижением активности специфического фермента (17-гидроксистероид дегидрогеназы 2-го типа), в норме преобразующего эстрадиол в менее активный эстрон. Ключевой момент — в метаболизме **этинилэстрадиола** этот фермент не участвует. Субстрат для фермента неподходящий.

Под действием КОК синтез эстрадиола падает, в результате чего блокируется один из механизмов локальной гиперэстрогении. При этом пролиферативный эффект низкой дозы этинилэстрадиола, входящего в состав КОК, значительно слабее, чем влияние эндогенного эстрадиола, продуцируемого зрелым фолликулом.

лечение на длительное время — а это само по себе верно со стратегической точки зрения: чем дольше женщина с эндометриозом принимает супрессивную терапию, тем лучше. К тому же прекрасная комплаентность «на длинной дистанции» сводит на нет возможную разницу по силе лечебного воздействия между КОК и эталонными средствами для лечения эндометриоза.

Именно поэтому, выбирая гормональное средство для второго этапа лечения эндометриоза с позиций рациональности, врачу приходится «брать поправку на ветер» не слишком высокой приверженности гестагенам и проводить с женщиной отдельную работу по повышению комплаентности. Или просто сразу назначать КОК.

Хитрая комбинация

Приём монофазных контрацептивов в течение 30 дней у пациенток с эндометриозом значимо усиливает апоптоз как эпителиальных, так и стромальных клеток. Не менее важно, что у женщин таким образом поддерживалась ремиссия эндометриоза — за счёт ановуляции, децидуализации, аменореи (в случае непрерывного приёма) и стабильного физиологического соотношения эстрогенов и прогестагенов.

Клинические исследования демонстрируют, что длительное использование КОК подавляет рост эндометриондных гетеротопий, облегчает боль и улучшает качество жизни¹⁹, поэтому может рассматриваться **даже как альтернатива хирургическому лечению**²⁰ и метод первого выбора лечения боли у женщин с эндометриозом, нуждающихся в контрацепции. Подходят гормональные контрацептивы и в качестве второ-

[Снизить риск побочных явлений при гормональном лечении эндометриоза можно с помощью КОК с диенгестом.]

го этапа после оперативного лечения: непрерывный приём КОК с 20 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела при рецидивирующей тазовой боли после хирургического лечения эндометриоза приводил к значительному снижению выраженности дисменореи, диспареунии, ациклической боли, а также к повышению качества жизни и даже степени сексуальной удовлетворённости пациенток. Аналогичное влияние было подтверждено при приёме ципротерона ацетата в суточной дозе 12,5 мг, причём после курса терапии 2/3 женщин отметили, что были удовлетворены и даже весьма удовлетворены лечением²¹.

Безусловно, терапевтическая эффективность КОК при эндометриозе определяется их гестагенным компонентом, поэтому выбирать конкретный контрацептив нужно по прогестину, который должен обладать максимально выраженными антипролиферативными свойствами. Все гестагены, назначаемые для лечения эндометриоза в составе КОК, — производные 19-нортестостерона (левоноргестрел, дезогестрел, гестоден, диеногест). Однако по структуре и действию среди гестагенных компонентов особняком стоит

[Длительное использование КОК может рассматриваться как альтернатива хирургическому лечению и методу терапии боли при эндометриозе.]

диеногест (в составе КОК «Силует»), удачно объединяющий свойства группы 19-норстероидов (антипролиферативная активность) и производных прогестерона (благоприятный метаболический профиль). Сочетание этих характеристик позволяет говорить о предпочтительности препаратов, содержащих диеногест, для длительного лечения.

Диеногест и как монопрепарат, и как составная часть КОК («Силует») препятствует прогрессированию эндометриоза не только за счёт подавления овуляции, но и благодаря множеству других механизмов. Например, он напрямую блокирует пролиферацию клеток эктопированной ткани и синтез ими провоспалительных цитокинов^{22,23}. Модулируя экспрессию генов, а соответственно, образование специфических белков, цитокинов и факторов роста, диеногест снижает пролиферативную активность железистых и стромальных клеток эндометриозных гетеротопий, усиливает апоптоз и подавляет неоангиогенез.

Важный момент: циклический режим гормональной контрацепции — единственная форма лечения эндометриоза, при которой ежемесячная менструальноподобная реакция сохраняется. Для женщин, не испытывающих тазовую боль во время менструаций, это вполне приемлемо. Однако при дисменорее женщины воспринимают возобновляющиеся менструальноподобные кровотечения с неудовольствием¹⁹. Тем не менее этой категории пациенток КОК назначать всё же можно — но уже по пролонгированной схеме.

Такие схемы предполагают приём монофазного препарата в непрерывном режиме в течение 2—6—9 мес. Наиболее

удобная форма пролонгированного приёма КОК — непрерывное его использование, вплоть до появления кровяных выделений прорыва; тогда делают перерыв на 3—7 дней, после чего терапию возобновляют. Подобные режимы, не привязанные к определённому количеству дней, женщины переносят лучше²⁴.

Контрацептивы, содержащие диеногест, как нельзя лучше соответствуют особенностям пролонгированной терапии, поскольку обеспечивают истончение эндометрия, купирование боли и минимальную выраженность кровотечений прорыва. Сегодня уже имеются достоверные результаты, подтверждающие клиническую эффективность комбинации этинилэстрадиола с диеногестом в составе КОК: купирование боли отмечено у 85% пациенток с эндометриозом, получавших препарат в пролонгированном режиме (126 дней), и у 78% женщин, использовавших препарат по стандартной схеме²⁵.

Большое преимущество КОК перед другими препаратами — предохранение от нежеланной беременности. Именно поэтому КОК могут быть в спорных ситуациях назначены не с лечебной целью по поводу вероятного или бессимптомного эндометриоза, а по прямому показанию — контрацептивному. Перечень таких ситуаций довольно обширен: эндометриоз только подозревается; признаки эндометриоза найдены при обследовании (например, эхографии), однако клинических симптомов заболевания нет; женщина указывает на эндометриоз в анамнезе при отсутствии жалоб. Разумеется, в этих случаях предпочтительным будет препарат, содержащий диеногест.

Несмотря на то что в действующих российских рекомендациях по лечению эндометриоза КОК представлены скромно²⁶, доподлинно известно, что 6-месячное подавление овуляции уменьшает болевые ощущения, вызываемые эндометриозом²⁷, и в целом эффективность препаратов данной группы, особенно содержащих диеногест, расценивается как наивысшая (уровень доказательности 1А). Малозначительные частота и тяжесть нежелательных явлений, наблюдаемых на фоне применения таких средств, выглядят приемлемыми в свете эффективности этих КОК для коррекции умеренных симптомов эндометриоза.



К сожалению, в современных условиях при нарастающем влиянии неблагоприятных факторов внешней среды численность больных эндометриозом будет только увеличиваться. Следовательно, вопросы грамотного и обоснованного клинического подхода — ранняя диагностика, адекватное лечение и надёжная профилактика — приобретают всё большую актуальность.

Любопытно, что для достижения всех трёх указанных целей, даже для диагностики, при эндометриозе можно использовать один метод — КОК. А удобство для самих женщин обеспечит достаточно долгое и всерьёз эффективное противорецидивное лечение. **SP**

Силует®

низкодозированный комбинированный
оральный контрацептив

2 мг диеногеста + 0,03 мг этинилэстрадиола, 21/7



ВСЕГДА В ДВИЖЕНИИ

Постоянный контроль цикла

- Доказанная биоэквивалентность
- Традиционный режим приёма - 21/7*
- Отсутствие: * • андрогенного,
• минералокортикоидного,
• глюкокортикоидного эффектов

* Инструкция по медицинскому применению препарата Силует®



ГЕДЕОН РИХТЕР

реклама



ЧТО и требовалось
доказать

StatusPraesens

Для библиографических ссылок

• Хрижан Я.А. Хламидийная инфекция: современные зарубежные и российские рекомендации // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2012. — №4 (10). — С. 43–50. • Хамощина Н.Б., Лебедева Н.Г., Арханпова М.Л., Зорина Е.А. Послеабортная реабилитация: возможности комбинированных оральных контрацептивов // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2012. — №4 (10). — С. 52–56.

ЭТИ КОВАРНЫЕ ХЛАМИДИИ

Хламидийная инфекция: современные зарубежные и российские рекомендации



Автор: Алексей Алексеевич Хрянин, докт. мед. наук, проф. кафедры дерматовенерологии и косметологии Новосибирского государственного медицинского университета, вице-президент РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов», эксперт Международного союза по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путём (IUSTI) в Российской Федерации (Новосибирск)

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

Для начала печальный факт: 70–90% эпизодов хламидийной инфекции так и остаются недиагностированными^{1–3}, чему в немалой степени способствуют бессимптомное течение заболевания и, как ни странно, трудности (больше надуманные, чем реально существующие) в выявлении этого инфекта (кстати, как только хламидии не назывались раньше — миягаванеллы, гальпровии, бедсонии).

Долгое время во врачебной среде циркулировало мнение, что возбудителя крайне сложно обнаружить, а уж лечить хламидиоз — практически бесперспективно. Тем не менее сегодня мы можем говорить вполне обоснованно: существует довольно прочная доказательная база, формирующая чёткий алгоритм результативного диагностического поиска хламидийной инфекции и последующих назначений врача. StatusPraesens с удовольствием публикует обзор от одного из ведущих российских специалистов по хламидийной инфекции, приоткрывая завесы мнимых «тайн» неуловимости *C. trachomatis* и неизлечимости вызываемых ею заболеваний.

По данным систематического обзора, посвящённого инфицированности *C. trachomatis* европейских женщин, распространённость хламидийной инфекции варьировала от 1,7 до 17%⁴, а в молодом возрасте хламидии находили более чем у 10% пациенток⁵. При этом распространённость хламидиоза не собирается снижаться — в Риме⁶, например, средний уровень за период 2000–2009 годов составил 5,2%, причём опять как наиболее рискованная показала себя возрастная группа 25–39 лет. Более того, как в США, так и во многих европейских странах с тревогой говорят о **росте** частоты хламидийной инфекции за последние 10 лет^{7,8}. В России заболеваемость хламидийной инфекцией в 2009 году составила 80,3 на 100 000 населения¹⁰. Для сравнения: в США за этот же год заболеваемость составила 409,2 (!) на 100 000 населения. По всей видимости, официальная статистика хламидиоза в России как минимум в 5 раз ниже реаль-

ной. Возникает справедливый вопрос: «Каковы же истинные причины такой низкой заболеваемости хламидийной инфекцией в нашей стране?» Во-первых, это может быть связано с отсутствием на российской территории программ скрининга среди групп риска на хламидии. Во-вторых, к сожалению, до сих пор широко используются низкочувствительные методы диагностики, такие как ПИФ и ИФА. В-третьих, существует неполная регистрация выявленных случаев хламидиоза, особенно если речь идёт о частных медицинских центрах.

Отнюдь не безобидна

После проникновения в организм женщины при незащищённом половом контакте *C. trachomatis* внедряются в клетки слизистой оболочки уретры, влагалища и шейки матки (это одна из немногих разновидностей грамотрицательных

бактерий, которые могут существовать **внутри** клеток; все остальные бактерии живут **на** поверхности клеток). Наиболее частая форма острого воспаления — **цервицит** с типичными слизистогнойными выделениями из половых путей, болью при половом контакте. При кольпоскопии находят сосочковую эктопию шейки матки, выделения и диффузный отёк эндоцервикса.

Однако, к сожалению, далеко не всегда картина заболевания так очевидна — течение оказывается бессимптомным гораздо чаще. Именно такой вариант, а также отсутствие своевременной диагностики и адекватной терапии острого воспаления создают предпосылки к хронизации процесса, поражению верхних отделов генитального тракта и возникновению осложнений в виде **воспалительных заболеваний органов малого таза** (ВЗОМТ).

У женщины с нелеченой хламидийной инфекцией риск ВЗОМТ составляет 10–15%; в свою очередь, ВЗОМТ хламидийной этиологии в 15% связан с поражением маточных труб^{10,11}. А это уже прямая причина для наруше-

ний репродуктивной функции: **трубного бесплодия, эктопической беременности**, не говоря уже о синдроме хронической тазовой боли⁷.

Между прочим, именно хламидийная инфекция в настоящее время признана абсолютным лидером в списке причин трубного бесплодия, к счастью, предотвратимых¹². Доля трубного бесплодия среди всех других видов бесплодия варьирует от 10 до 40%^{12,13}. Таким образом, хламидии «виновны» в возникновении как минимум каждого десятого диагноза «бесплодный брак».

Отдельного внимания заслуживает, конечно, влияние хламидийной инфекции **на течение беременности**. По данным ВОЗ, частота обнаружения *C. trachomatis* у беременных колеблется в очень широких пределах (от 2 до 37%), в среднем составляя 6–8% и достигая 70% у пациенток с хроническими ВЗОМТ и отягощённым акушерско-гинекологическим анамнезом^{14–16}. Ежегодно в США хламидийную инфекцию диагностируют почти у 100 000 беременных¹⁷.

Хламидийная инфекция беременных может приводить к невынашиванию, мертворождению, преждевременным родам (а для России с 2012 года это становится особенно актуальным в связи с переходом на регистрацию 500-граммовых детей), преждевременному разрыву плодных оболочек, эндометриту в послеродовом периоде, а также к рождению детей с низкой массой тела^{18–23}. Так, в ходе проспективного исследования, выполненного в США, показано, что инфицирование *C. trachomatis* во время беременности приводит к задержке роста плода, а также повышает риск преждевременных родов²¹.

Урогенитальная хламидийная инфекция у беременных — несомненная опасность для **новорождённых**. Заражение происходит обычно во время родов при прохождении через инфицированные родовые пути у 23–70% младенцев. При этом у 11–50% детей, рождённых женщинами с хламидийной инфекцией, в первые 2 нед жизни развивается конъюнктивит, а у 3–16% уже в первые 3 мес жизни находят хламидийную пневмонию^{24,25}.

Таким образом, раз необходимость борьбы сомнений не вызывает, главный вопрос — как же диагностировать эту инфекцию вовремя? И тут в России традиционно накопилось множество проблем. Как показало время, проблем надуманных.

[При всём разнообразии диагностических методов для обнаружения хламидий высокая чувствительность и специфичность только у одного — ПЦР.]

Инфицировать всю Америку за 10 лет?

По данным ВОЗ, в мире *C. trachomatis* ежегодно регистрируют почти у 100 млн новых пациентов²⁸. В 2009 году в учреждения Центра по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Diseases Control and Prevention [CDC]) поступили сообщения об 1,24 млн эпизодов хламидийной инфекции⁷, однако реальное количество оценивается специалистами по меньшей мере в 2 раза больше — около 3 млн. При численности населения США около 313 млн ежегодно инфицируется 9,6% всего населения — почти каждый десятый. Такими темпами через 10 лет теоретически инфицированными могут оказаться практически все жители Америки. Остаётся надеяться на приток мигрантов, благоразумие среднего класса и усилия CDC.

Кстати, именно благодаря деятельности CDC статистика по США наиболее полноценно отражает общую ситуацию в мире. Похвально, что они не боятся рассказывать о высокой распространённости хламидийной инфекции — это результат хорошей диагностики.

Для справки: в США прямые медицинские затраты на хламидийную инфекцию с учётом диагностики и лечения бесплодия, вызванного *C. trachomatis*, ежегодно составляют \$701 млн (данные CDC 2010 года)⁷. Эта цифра, например, вполне сопоставима с доходом нашей страны, полученным в результате годового экспорта морских биоресурсов Приморского края.

Единственно верное направление

Казалось бы, всё просто — диагноз ставят на основании клинической картины заболевания и положительных лабораторных результатов²⁶. Раз выявлены типичные симптомы цервицита через 1–3 нед после инфицирования в сочетании с характерной кольпоскопической картиной (гиперемия, отёчность наружного зева канала шейки матки, слизистогнойные выделения, иногда циркулярная эрозия^{3,26}) — значит, пишем направление в лабораторию. Но — нельзя не подчеркнуть данный факт ещё раз — у большинства пациенток с хламидийным цервицитом субъективная симптоматика попросту может отсутствовать^{3,26,27}. За-



© Ирина Ратско/ фотобанк Лори

подозрев хламидийную инфекцию или столкнувшись с необходимостью скрининга (женщины моложе 25 лет, беременные и пациентки с ВЗОМТ), врач обязан направить пациентку на анализы. И с этого момента как раз и начинается самая «**ту-манная**» часть процесса выявления *C. trachomatis* — лабораторная диагностика.

Итак, сегодня **условно** мы располагаем такими возможностями выявления возбудителей.

- ПЦР-диагностика (она же — метод амплификации нуклеиновых кислот инфектов, разновидность молекулярно-биологических методов).
- Культуральное исследование — выращивание возбудителей на питательных средах.
- Метод прямой иммунофлуоресценции, сокращённо ПИФ (специфические АТ с флуорометкой реагируют с антигенами инфекта).
- Иммуноферментный анализ — ИФА (выявление в крови АТ, которые успела выработать против возбудителя иммунная система).

«Условно», поскольку для выявления хламидий подходит лишь один метод — первый из перечисленных. А вот другие методики — как раз те самые ловушки, в которые раз за разом попадают врачи при попытке получить точный лабораторный ответ. Разберём, почему следует назначать только ПЦР-исследование.

ПЦР-диагностика. Превосходство этого метода над всеми остальными диагностическими методиками урогенитального хламидиоза доказано многочисленными исследованиями^{3,9,26,27}. Именно они стали основанием для того, чтобы ПЦР-диагностика была рекомендована для обнаружения *C. trachomatis* как главный и фактически единственный метод основными руководящими документами — рекомендациями CDC 2010 года²⁷, «Европейским руководством по ведению

пациентов с инфекцией, вызванной *C. trachomatis*» (2010)³ и российским «Протоколом ведения больных. Инфекции, передаваемые половым путём. Урогенитальная хламидийная инфекция» (2011)²⁶.

Главные причины для такого решения — высочайшие чувствительность (очень мало ложноотрицательных отве-

[ПЦР рекомендована CDC для обнаружения *C. trachomatis* как главный и единственный лабораторный метод.]

тов: раз тест положительный, значит, хламидия точно есть) и специфичность (очень мало ложноположительных ответов: раз тест положительный, значит, это точно хламидия и ничто другое). Кроме того, для ПЦР не нужно прибегать к инвазивным способам получения материала (напоминаем, что хламидия — это исключительно внутриклеточный паразит, поэтому для диагностики нужен фрагмент ткани).

Кстати, ошибочный результат возможен и у такого высокоточного метода исследования, однако важно понимать, что связан он не с низкой чувствительностью ПЦР, а с нарушениями правил забора и хранения материала. Например, врачи нередко оставляют полученный материал более 2 ч при комнатной температуре, а этого времени достаточно, чтобы вещества-маркеры почти полностью исчезли из образца. Нетрудно догадаться, что подобная халатность будет напрямую отражаться на **достоверности** проводимого ПЦР-исследования.

Возвращаясь к высокой заболеваемости хламидиозом в Европе и США, можно привести следующий любопытный

[ИФА не даёт адекватных результатов и не рекомендован как единственный и определяющий метод диагностики хламидийной инфекции.]

Патогенное разнообразие

Сегодня в порядок *Chlamydiales* включены четыре семейства, в которых насчитывают 12 видов хламидий. Поражение урогенитального тракта человека вызывают только *C. trachomatis*, причём не все известные 15 серотипов, а только семь из них. Такое разнообразие хламидий может служить косвенной причиной недооценки или переоценки их роли как возбудителей урогенитальных инфекций; ведь широко распространённые серологические методы диагностики, если они не типоспецифичны, не идентифицируют возбудителя. В таком случае положительные серологические тесты на другие хламидии и хламидофилы, обитающие, например, в лёгких (*C. pneumoniae*), неопытные врачи могут трактовать как наличие у пациента урогенитального штамма, что будет серьёзной диагностической ошибкой из-за возможной видовой перекрёстной реакции.

факт — при переходе на использование ПЦР в диагностике хламидийной инфекции с 1998 года произошёл резкий скачок в сторону увеличения случаев регистрации этого заболевания на 56% у мужчин и 65% у женщин. Сколько же невыявленных случаев у пациентов в России, пока остаётся только догадываться.

Алгоритм обследования пациента с предполагаемым инфицированием *C. trachomatis* представлен в конце статьи (где указан основной лабораторный метод для выявления хламидий, препарат первоочередного выбора при положительном результате, а также сроки лечения и последующего контроля излеченности).

Культуральное исследование. Безусловно, именно культуральный метод признан «золотым стандартом» по способности выявлять любые жизнеспособные микроорганизмы — у метода феноменальная специфичность (вероятность ложноположительного ответа стремится к нулю). Однако второе «плечо» любого диагностического метода — чувствительность — у культурального исследования бесконечно низка: 40–60%. Ложноотрицательных ответов слишком много — из-за высоких требований к условиям получения, доставки, хранения материала и квалификации персонала. Кроме того, хламидии нужно выращивать на культуре клеток, а это трудоёмко и долго. Таким образом, применение культурального метода в рутинной практике существенно ограничено, впрочем, как и перечень российских лабораторий, аккредитованных для его выполнения²⁶. Кстати, отсюда же практические сложности с определением чувствительности хламидий к антибиотикам.

Метод прямой иммунофлюоресценции (ПИФ) с моноклональными антителами отличается, к сожалению, высокой степенью субъективизма при оценке и низкой воспроизводимостью результатов. Чувствительность и специфичность данного метода составляют не более 60–80%, что зависит от качества материала для исследования и квалификации персонала лаборатории^{9,26}. Именно по этим причинам в настоящее время метод ПИФ исключён из российских стандартов оказания медицинской помощи больным урогенитальной хламидийной инфекцией. И не только из российских.

Иммуноферментный анализ (ИФА), конечно, достаточно универсален, доступен практически во всех лабораториях, отличается невысокой стоимостью, однако всё же не может быть признан высокоспецифичным методом диагностики *C. trachomatis*. В современных руководствах (рекомендации CDC 2010 года²⁷, «Европейское руководство по ведению пациентов с инфекцией, вызванной *C. trachomatis*»²⁶, «Протокол ведения больных. Инфекции, передаваемые половым путём»²⁶ и рекомендации Российского общества дерматовенерологов 2010 года⁹) этого метода нет. В «Протоколе ведения больных. Инфекции, передаваемые половым путём», в разделе «Хламидийная инфекция»²⁶ указано, что серологические методы (определение антихламидийных антител в сыворотке крови) для диагностики локализованной хламидийной инфекции не применяют²⁶. А причина такого недоверия — в низкой специфичности ИФА за счёт «смазанной» работы иммунной системы пациента: антитела класса IgM при первичном инфицировании ещё не успевают вырабатываться, а IgG могут находить в крови уже после излечения, что тоже понятно — у человека в крови многие антитела циркулируют до конца жизни.

При хроническом течении заболевания недостаточность выработки АТ против хламидий служит самой причиной хронизации — вполне понятно, почему их так сложно обнаружить в крови. По сути, ИФА будет «искать чёрную кошку в тёмной комнате» в той ситуации, когда кошки в комнате просто-напросто нет. Поэтому ИФА в силу существующих у этого метода недостатков не даёт адекватных результатов и загоняет врача «в угол» при попытке разобраться в сложившейся ситуации.

Таким образом, крайне важна и необходима качественная и достоверная диагностика, которая определяла бы дальнейший правильный ход событий. Верный выбор метода определения хламидий играет ключевую роль в постановке диагноза, дальнейшего лечения и последующего контроля излеченности в случае «плохого сценария». И очень жаль, когда врач и пациент становятся «заложниками ситуации», связанной с неверным выбором или ошибочной трактовкой лабораторного анализа.

Дремучий лес из «трёх сосен»

Лечение хламидийной инфекции — на первый взгляд непростая задача для практикующих врачей. И главная сложность — чрезвычайная разнородность рекомендованных схем терапии, часто с включением иммуностимулирующих препаратов, обоснованным лишь одним мифом: внутрикле-

Современные международные рекомендации

Рекомендации CDC (2010) ²⁷	«Европейское руководство по ведению пациентов с инфекцией, вызванной <i>C. trachomatis</i> » (2012) ³
Лечение хламидийного цервицита у небеременных — основные режимы лечения (препараты выбора)	
Азитромицин 1 г внутрь однократно <i>или</i> доксциклин 100 мг 2 раза в сутки 7 дней	
Альтернативные режимы терапии	
Эритромицина основание 500 мг 4 раза в сутки 7 дней, <i>или</i> эритромицина этилсукцинат 800 мг 4 раза в сутки 7 дней, <i>или</i> левофлоксацин 500 мг 1 раз в сутки 7 дней, <i>или</i> офлоксацин 300 мг 2 раза в сутки 7 дней	Джозамицин 500–1000 мг 2 раза в сутки 7 дней <i>или</i> курс лечения другим макролидом в соответствующих дозах
Лечение хламидийного цервицита у беременных — основные режимы лечения (препараты выбора)	
Азитромицин 1 г внутрь однократно <i>или</i> амоксциллин 500 мг 3 раза в сутки 7 дней	Азитромицин 1 г внутрь однократно
Альтернативные режимы терапии	
Эритромицин по 500 мг 4 раза в сутки внутрь 7 дней, <i>или</i> эритромицин по 250 мг 4 раза в сутки внутрь 14 дней, <i>или</i> эритромицина этилсукцинат по 800 мг 4 раза в сутки внутрь 7 дней, <i>или</i> эритромицина этилсукцинат по 400 мг 4 раза в сутки внутрь 14 дней	Амоксициллин 500 мг 4 раза в сутки 7 дней; эритромицин не рекомендован

Современные российские рекомендации — для небеременных

Клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов, 2009 ²⁹	Клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов. ИПП, 2010 ⁹	Протокол ведения больных. «Урогенитальная хламидийная инфекция», 2011 ²⁶
Основные режимы лечения (препараты выбора)		
Азитромицин 1 г внутрь однократно, <i>или</i> доксциклин 100 мг (первый приём 200 мг) внутрь 2 раза в сутки 7–10 дней, <i>или</i> джозамицин внутрь 1 г однократно, затем по 500 мг 2 раза в сутки 10 дней	Доксциклин 100 мг внутрь 2 раза в сутки 7 дней, <i>или</i> азитромицин 1 г внутрь однократно, <i>или</i> джозамицин 500 мг внутрь 3 раза в сутки 7 дней, <i>или</i> спирамицин 3 000 000 ЕД внутрь 3 раза в сутки 10 дней	Доксциклин 100 мг внутрь 2 раза в сутки 7 дней, <i>или</i> азитромицин 1 г внутрь однократно
Альтернативные режимы терапии		
Эритромицин внутрь по 500 мг 4 раза в сутки 10 дней, <i>или</i> спирамицин внутрь по 3 млн ЕД 3 раза в сутки 10 дней, <i>или</i> офлоксацин внутрь по 200 мг 2 раза в сутки 10 дней, <i>или</i> рокситромицин внутрь по 150 мг 2 раза в сутки 10 дней, <i>или</i> ломефлоксацин внутрь по 600 мг 1 раз в сутки 7–10 дней, <i>или</i> кларитромицин внутрь по 250 мг 2 раза в сутки 7 дней	Офлоксацин 300 мг внутрь 2 раза в сутки 7 дней <i>или</i> левофлоксацин 500 мг внутрь 1 раз в сутки 7 дней	Офлоксацин 300 мг внутрь 2 раза в сутки 7 дней, <i>или</i> эритромицин 500 мг внутрь 4 раза в сутки 7 дней, <i>или</i> эритромицин 250 мг внутрь 4 раза в сутки 14 дней, <i>или</i> джозамицин 500 мг внутрь 3 раза в сутки 7 дней

Современные отечественные рекомендации — для беременных

Клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов, 2009 ²⁹	Клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов, 2010 ⁹	Рациональная фармакотерапия в акушерстве, гинекологии и неонатологии, 2010 ³⁰	Протокол ведения больных. «Урогенитальная хламидийная инфекция», 2011 ²⁶
Препараты выбора Эритромицин 500 мг внутрь 4 раза в сутки 7–10 дней, <i>или</i> амоксциллин 500 мг внутрь 3 раза в сутки 7–10 дней, <i>или</i> джозамицин 500 мг внутрь 2 раза в сутки 10 дней Альтернативные препараты Азитромицин 1 г внутрь однократно <i>или</i> спирамицин 3 000 000 ЕД внутрь 3 раза в сутки 10 дней	Джозамицин 500 мг внутрь 3 раза в сутки 10 дней, <i>или</i> азитромицин 1 г внутрь однократно, <i>или</i> спирамицин 3 000 000 ЕД 3 раза в сутки 7 дней, <i>или</i> амоксциллин 500 мг внутрь 3 раза в сутки 7 дней	Препараты выбора Амоксициллин 500 мг внутрь 3 раза в сутки 7 дней, <i>или</i> джозамицин 750 мг внутрь 2 раза в сутки 7 дней, <i>или</i> азитромицин 1 г внутрь однократно, <i>или</i> эритромицин основание 500 мг внутрь 4 раза в сутки 7 дней Альтернативные препараты Эритромицин основание 250 мг внутрь 4 раза в сутки 14 дней, <i>или</i> эритромицин этилсукцинат 800 мг внутрь 4 раза в сутки 7 дней, <i>или</i> эритромицин этилсукцинат 400 мг внутрь 4 раза в сутки 14 дней	Азитромицин 1 г внутрь однократно <i>или</i> амоксциллин 500 мг 4 раза в сутки 7 дней

точные хламидии недоступны для воздействия антибиотиков и поэтому воздействие на иммунитет является первоочередным. Результат удручает: хламидийная инфекция до сих пор одна из самых распространённых и **горюгостоящих** в лечении. Однако убедительная доказательная база эффективности ряда антибактериальных средств уже накоплена в Европе и США. Настала пора дать простой ответ на десятилетия «блужданий в трёх соснах».

Итак, список препаратов, включённых в разные клинические рекомендации, можно представить такой «горячей десяткой» (см. таблицу): 1) азитромицин; 2) доксициклин; 3) эритромицин; 4) левофлоксацин; 5) офлоксацин; 6) спирамицин; 7) рокситромицин; 8) кларитромицин; 9) ломефлоксацин; 10) джозамицин. Для лечения хламидийной инфекции у беременных многие препараты из этого списка не разрешены, зато добавлен амоксициллин. Несмотря на всё разнообразие противомикробных агентов, при внимательном изучении доказательной базы и особенно режима дозирования бесспорным «фаворитом» оказывается **азитромицин**. Разберём почему.

В опубликованных в 2010 году «Рекомендациях по лечению заболеваний, передаваемых половым путём» CDC²⁷

и «Европейском руководстве по ведению пациентов с инфекцией, вызванной *C. trachomatis*»³ основными препаратами в лечении хламидийной инфекции у небеременных пациенток признаны азитромицин и доксициклин, у беременных — также азитромицин. По итогам метаанализа 12 (!) рандомизированных исследований, в которых сравнивали азитромицин и доксициклин в лечении урогенитальной хламидийной инфекции, оказалось, что сопоставляемые режимы лечения по частоте эрадикации патогена оказались эквивалентны (97% и 98% соответственно)³¹.

Существенным преимуществом **азитромицина** в терапии урогенитального хламидиоза признана возможность однократного приёма внутрь дозы 1 г, что делает этот препарат наиболее целесообразным (в том числе и с экономической точки зрения) в лечении всех пациенток²⁷.

Как показали исследования, приверженность лечению значительно выше в случае однократного применения азитромицина как пациентками, так и их партнёрами^{32–34}.

В российских схемах терапии хламидийной инфекции у небеременных пациенток помимо азитромицина, доксициклина, эритромицина, левофлоксацина, офлоксацина и джозамицина указаны и другие антибиотики. В частности, в клинических рекомендациях Российского общества акушеров-гинекологов²⁹ (2009) указаны такие **макролиды**, как **спирамицин**, **рокситромицин** и **кларитромицин** (что не противоречит «Европейскому руководству по ведению пациентов с инфекцией, вызванной *C. trachomatis*»), а также **лемефлок-**

[Однократная доза азитромицина] г делает этот препарат наиболее целесо- образным при хламидийной инфекции.]



* Рекомендуемые схемы лечения пациентов с хламидийной инфекцией согласно ВОЗ, CDC (США) и Европейскому руководству (2010). Азитромицину всегда следует отдавать предпочтение в случае вероятности несоблюдения пациентами рекомендуемого режима лечения. В период беременности рекомендуется азитромицин.

сацин, отсутствующий во всех других рекомендациях и протоколах ведения больных.

Джозамицин указан и в «Европейском руководстве по ведению пациентов с инфекцией, вызванной *C. trachomatis*»³ в качестве альтернативного препарата, и во всех без исключения российских рекомендациях (в клинических рекомендациях Российского общества акушеров-гинекологов²⁹ [2009] и в клинических рекомендациях Российского общества дерматовенерологов⁹ [2010] в качестве препарата выбора, а также в «Протоколе ведения больных. Урогенитальная хламидийная инфекция»²⁶ [2011]) в качестве альтернативного препарата. Однако джозамицин всё же требует более убедительной доказательной базы, так как он недостаточно хорошо изучен в адекватных клинических исследованиях в целом, что явилось причиной отказа в его регистрации в США. Скорее всего включение джозамицина в российские рекомендации базируется на его эффективности в терапии хламидийной инфекции, установленной преимущественно на основании данных российских работ. Однако большинство этих работ проводилось у сравнительно небольшого числа пациентов и без сравнения джозамицина с азитромицином или доксициклином — лекарственными средствами, которые можно считать «золотым стандартом» в терапии пациентов с урогенитальным хламидиозом.

Беременность: закрывать дискуссии!

В «Рекомендациях по лечению заболеваний, передаваемым половым путём» CDC²⁷ (2010) и в «Европейском руководстве по ведению пациентов с инфекцией, вызванной *C. trachomatis*»³ (2010) основным препаратом признан азитромицин, также рекомендованы амоксициллин и эритромицин. Российские схемы лечения содержат несколько принципиальных отличий:

1) включают рекомендации по назначению 16-членных макролидов — джозамицина и спирамицина, — отсутствующих в Европейском руководстве по ведению беременных с хламидийной

инфекцией (в США препараты не зарегистрированы);

2) представляют более длительный период лечения (10-дневные курсы джозамицина и спирамицина).

В настоящее время оптимальным средством для лечения урогенитальной хламидийной инфекции во время беременности также представляется азитромицин. Первые сведения о возможности применения азитромицина при хламидийной инфекции у беременных были получены ещё в 1996 году, когда сравнительное исследование показало, что по клинической и бактериологической эффективности при цервиците, вызванном *C. trachomatis*, азитромицин в дозе 1 г однократно не уступает эритромицину, назначаемому в дозе 500 мг 4 раза в сутки в течение 10 дней. При этом ни-

[В настоящее время оптимальным средством для лечения урогенитальной хламидийной инфекции во время беременности также представляется азитромицин в дозе 1 г однократно.]

каких различий между группами по исходам беременности выявлено не было³⁵.

Для подтверждения эффективности и безопасности применения азитромицина при лечении хламидийной инфекции во время беременности при поддержке CDC в США было инициировано ретроспективное когортное исследование. Анализ результатов лечения 277 беременных с хламидийной инфекцией показал, что эффективность азитромицина в данной популяции составила 97%, амоксициллина — 95% и эритромицина — 64%. Таким образом, именно азитромицин показал достоверно более высокую эффективность и безопасность в сравнении с эритромицином. Различий в исходах беременности (как в отношении самих пациенток, так и их потомства) при лечении этими препаратами не выявили³⁶.

Во всех рекомендациях присутствует эритромицин, обладающий приемлемой эффективностью при лечении урогенитальной хламидийной инфекции во время беременности (72–95%)^{37,38}, однако у 30–50% пациенток³⁷ всё же отмечены нежелательные реакции со

стороны ЖКТ, вынуждающие женщин отказываться от приёма этого средства. Амоксициллин пациентки переносят лучше (частота нежелательных реакций составляет 1,5–12,8%). В то же время необходимость длительного многократного приёма эритромицина и амоксициллина может существенно снижать комплаентность пациенток.

В российских рекомендациях джозамицин рассматривают как препарат выбора для лечения хламидийной инфекции при беременности^{9,29,30}. Однако доказательную базу по эффективности этого макролида у беременных некоторые специалисты считают недостаточной. Единоразовый приём в «Европейские рекомендации по ведению пациенток с *C. trachomatis*» в 2001 году^{39,40}, джозамицин не во-

шёл в те же рекомендации 2010 года³. В настоящее время безопасность использования джозамицина у беременных не установлена, и применение его возможно только «после врачебной оценки пользы/риска».

Спирамицин отсутствует в международных рекомендациях по терапии хламидийной инфекции у беременных, однако рекомендован российскими руководствами (клиническими рекомендациями Российского общества дерматовенерологов 2010 года⁹ и клиническими рекомендациями Российского общества акушеров-гинекологов 2009 года²⁹) как альтернативный препарат^{9,29}. Имеется только одно зарубежное исследование (представленное в базе данных Medline), в котором беременные не принимали участия, и поэтому данный факт не позволяет судить о его эффективности и безопасности при лечении хламидийной инфекции⁴¹.

Таким образом, из всех представленных лекарственных средств наиболее эффективным, безопасным, комплаентным и экономичным в лечении коварных хламидий выступает азитромицин.



Итак, вывод очевиден — всё намного проще, чем мы привыкли думать.

- Для качественной диагностики нужно применять наиболее достоверный метод — ПЦР (как для выявления хламидий, так и для последующего контроля излеченности). ПИФ и особенно ИФА слишком часто вводят в заблуждение, чтобы доверять их результатам.
- Эффективное и безопасное лечение, основанное на принципах доказательной медицины, у небеременных заключается в однократном назначении азитромицина в дозе 1 г либо (что для женщины менее удобно!) доксициклина на 7 дней по 100 мг 2 раза в сутки. Беременным оптимально назначить тот же азитромицин — и также однократно 1 г.

И в заключение ещё два принципиальных пожелания. Во-первых, при хламидийной инфекции антибиотики следует назначать эмпирически, без определения чувствительности возбудителя. При положительном результате ПЦР сразу назначаем азитромицин 1 г (в России есть качественные дженерики именно в такой дозировке, например «Азитрокс»). И второе: нельзя забывать проводить скрининг на хламидии у женщин моложе 25 лет, беременных и при ВЗОМТ.

Главное при этом — помнить, что коварная хламидийная инфекция вовсе не так непрístupна, как ранее было принято считать, если правильно использовать диагностику и выбирать антибиотик не только из личных предпочтений. **SP**

Библиографию см. на с. 86–87.

Правда и вымысел о хламидийной инфекции у небеременных и беременных женщин

ПРАВИЛЬНО	НЕ ПРАВИЛЬНО
Диагностика	
Проводить скрининг на наличие инфекций у всех сексуально активных женщин в возрасте до 25 лет и беременных. Использовать методы амплификации нуклеиновых кислот (МАНК): • ПЦР-диагностика или • ПЦР в реальном времени. Превосходство МАНК перед другими методами доказано многочисленными исследованиями. Чувствительность и специфичность этого метода чрезвычайно высока — 99%	Ожидать обращений пациенток с жалобами: у 90% женщин инфекция протекает бессимптомно! Базировать диагностику на результатах: • иммуноферментного анализа (ИФА): точность не превышает 60%, антитела могут указать лишь на факт инфекции в прошлом; • реакции прямой иммунофлюоресценции (ПИФ): точность этого метода до 60–70%
Формулировка диагноза	
Верифицировать диагноз по локализации инфекции: уретрит, цервицит, проктит, конъюнктивит . Возможно выделение форм: • неосложнённой и • осложнённой (осложнениями со стороны урогенитального тракта считают ВЗОМТ)	Формулировать диагноз с позиции предполагаемой длительности инфицирования: • острая или • хроническая инфекция. Использовать термин « персистенция » — это понятие научно-теоретическое и на практике не может быть представлено в конкретном диагнозе
Выбор антибактериального препарата	
Эмпирически по факту подтверждения возбудителя на основании топического диагноза и современных научно обоснованных стандартов или рекомендаций ведения пациентов с хламидийной инфекцией. Отдавать предпочтение препаратам, представленным в рекомендуемых, а не альтернативных схемах. С позиции доказательной медицины наиболее эффективным и безопасным лекарственным средством признан азитромицин . Проводить терапию осложнённых форм в соответствии с актуальными стандартами терапии ВЗОМТ !	Предварительно определять in vitro чувствительность к антибактериальным препаратам: • трудоёмко, дорого, растянуто во времени, не предусмотрено стандартами; • для ряда антибактериальных препаратов данные чувствительности <i>in vitro</i> и эффективности <i>in vivo</i> принципиально отличаются. Выбирать препарат, полагаясь на личные предпочтения
Контроль излеченности	
На основании данных методов ПЦР-диагностики. МАНК неспособны отличить живые микроорганизмы от нежизнеспособных, результаты обследования могут оставаться положительными в течение 4–6 нед после лечения . Проводить оценку эффективности терапии ранее этого срока не рекомендуется. Обследование можно повторить через 1–1,5 мес после проведённого лечения	Использовать методы диагностики, основанные не на амплификации нуклеиновых кислот (ПЦР). Проводить повторные обследования ранее 1 мес после курсовой терапии

Азитрокс®

азитромицин

500 мг № 3

250 мг № 6

500 мг № 2



- Стандарт терапии хламидийной уrogenитальной инфекции, в том числе во время беременности
- Стабильно высокая эффективность терапии воспалительных заболеваний, ассоциированных с *M. genitalium*
- Препарат выбора комплексной терапии ВЗОМТ
- Оптимальное соотношение цена/эффективность/качество

ОАО «Фармстандарт-Лексредства», ОАО «Фармстандарт»
Россия, 141700, Московская обл., г. Долгопрудный, Лихачевский пр-д, д. 5 «Б»
Тел.: +7 (495) 970-00-30; факс: +7 (495) 970-00-32
ЛРС 004203/08 от 30.05.08; Р. № 00157/01 от 29.12.06

phs Фармстандарт



С МИНИМАЛЬНЫМИ ПОТЕРЯМИ

Послеабортная реабилитация: возможности КОК



Авторы: Марина Борисовна **Хамошина**, проф., проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН; Марина Георгиевна **Лебедева**, доц. той же кафедры; Мария Павловна **Архипова**, та же кафедра; Елена Александровна **Зорина**, та же кафедра (Москва)

Копирайтинг: канд. мед. наук
Галина Сильвестрова

Оценивая день сегодняшний, следует признать, что, несмотря на явную положительную динамику статистических показателей, угроза демографической катастрофы для нашей страны ещё совершенно реальна. По данным Росстата, в 2010 году на каждую сотню родившихся детей приходилось 67 аборт; уровень смертности населения был сопоставим с показателями середины 1940-х годов, а рождаемость достигла критического уровня начала 1990-х (вернулась в точку формирования пресловутого «российского креста»).

Сложившаяся ситуация представляет собой квинтэссенцию социально-экономических потрясений и персистирующего процесса реформирования здравоохранения, последствия которых напрямую ударили по наиболее социально и биологически уязвимой части населения — женщинам и детям, в том числе в виде деформации образа женщины и матери, семейных ценностей, отношения к деторождению.

На протяжении нескольких десятилетий хирургический аборт сохраняет традиционный статус метода «регулирования рождаемости» в России. Данные доказательной медицины убедительно свидетельствуют о небезопасности аборта для течения последующих беременностей. При этом надо подчеркнуть, что в большинстве стран мира хирургический аборт стал историей и ему на смену пришли методы прерывания беременности, определяемые ВОЗ как «безопасные». К сожалению, на российской территории преимуще-

ства хирургического метода над другими способами прерывания беременности — неограниченная доступность и бесплатность — оказываются решающими в формировании шокирующей статистики. Вопросы же цивилизованной профилактики аборта в социальном масштабе (контрацепция и планируемое деторождение) пока остаются открытыми и находятся за периметром проблемы.

Ситуация не сможет кардинально измениться до тех пор, пока фонды ОМС будут продолжать финансировать исключительно один, агрессивный

и калечащий, метод прерывания беременности, а вопросы контрацепции будут больше волновать гинекологов, нежели политиков и самих женщин. Высокая стоимость наиболее эффективных средств контрацепции в сочетании с низким доходом на душу населения (менее \$680, данные на ноябрь 2011 года) не позволяют игнорировать экономические аспекты проблемы, бремя которой лежит на населении, а не на государстве. С другой стороны, в обществе доминирует **про-абортная культура**, и прервать ненужную беременность «не стыдно», «не страшно» и не особо хлопотно по сравнению с регулярным предохранением от беременности. В результате пренебрежения возможностями современных контрацептивов, особенно гормональных, в масштабах страны «утекает между пальцев» реальная возможность профилактики многих гинекологических заболеваний и бесплодия.

Между тем хирургический аборт становится первопричиной дегенеративно-дистрофических изменений в эндометрии (пресловутого хронического эндометрита, чаще всего имеющего аутоиммунную природу), что на популяционном уровне приводит к ухудшению репродуктивного здоровья женщин России^{1,8}. Осложнения послеабортного периода, по данным литературы, регистрируют у каждой третьей женщины, а частота отдалённых нарушений, в том числе нейроэндокринных нарушений и пролиферативных заболеваний органов репродуктивной системы, достигает 60–80%.

Всё вполне объяснимо: аборт вызывает в организме биологический шок, реализующийся на всех уровнях репродуктивной системы, который можно охарактеризовать как «**синдром потери плода**»³.

Краш-тест репродуктивной системы

Синдром потери плода — наиболее точное понятие, призванное суммировать изменения в организме женщины, перенёвшей аборт. В его основе лежит резкая внеплановая активация гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси — организм включает «экстренное торможение» программы прервавшейся беременности сразу после исчезновения эндокринно-активного эмбриона.

Кюретаж при удалении плодного яйца неизбежно травмирует эндометрий, к тому же в полость матки попадает влагалищная и цервикальная микрофлора. «Разбуженные по тревоге» гонадотрофы — эндокринные клетки передней доли гипофиза — экстренно «ремонтируют» эндометрий и усиливают защитные свойства микроэкосистемы влагалища и шейки матки, стимулируя выработку ударных доз эстрогенов в яичниках.

Следует подчеркнуть, что даже при своевременном и адекватном включении всех вышеперечисленных репаративных механизмов риск инфицирования эндометрия, особенно его обнажённого (и, скорее всего, травмированного) базального слоя, чрезвычайно велик. В популяционном масштабе наиболее репродуктивно значимым последствием аборта следует считать формирование **хронического эндометрита**, предположительно обусловленного деструктивным воздействием

иммунокомпетентных клеток на ткани инфицированного ранее эндометрия. Морфологические изменения, характерные для хронического воспалительного процесса, диагностируют у 25% условно здоровых беременных, у 64% женщин, страдающих привычной потерей беременности, а также у всех без исключения пациенток с неразвивающейся беременностью.

Таким образом, к настоящему времени целесообразность реабилитации женщин после беременности, не закончившейся деторождением, доказана^{5,9} и дискуссии не подлежит.

Основная идея **реабилитации** бесспорна в своей простоте. Если в патогенезе послеабортных осложнений основная роль принадлежит «шоковому» пробуждению гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, то реабилитация должна включать механизмы экстренного торможения и «ремонта» на всех уровнях репродуктивной системы, направленные на снижение гормональной активности репродуктивной системы до физиологического уровня, «оживление» пострадавшего эндометрия, поддержание должной концентрации и жизнеспособности лактобактерий во влагалище, а также на то, чтобы преградить доступ нежелательным микроорганизмам в полость матки.

Перечисленными свойствами в полной мере обладает только технология послеабортной реабилитации с помощью комбинированных оральных контрацептивов (КОК)^{2,7,10}.



© Павел Яковенко / фотобанк Лори

Притормаживая на крутом вираже

С учётом российских реалий одной из главных мотиваций послеабортной контрацепции является предупреждение повторного аборта, и в данном контексте речь идёт о профилактике «ещё одного аборта в течение года», а не «в течение жизни», как принято считать во всём мире. По нашим данным, «повторный» аборт в российской транскрипции достигает сегодня 15,6%, в том числе до 5% — у женщин, перенёсших кесарево сечение. Контрацепцию необходимо начать сразу после прерывания нежелательной беременности; при этом выбор в пользу КОК не только предупреждает повторный аборт и доказательно снижает риск отдалённых осложнений прерывания беременности, но и в случае, когда препарат подходит конкретной женщине для регулярной контрацепции, обеспечивает полноценную предгравидарную подготовку для последующей, теперь уже запланированной беременности^{7,10}.

В соответствии с «Медицинскими критериями приемлемости различных методов контрацепции» (приняты ВОЗ в 2009 году, адаптированы в РФ весной 2012 года), с противозачаточной целью сразу после аборта в любом сроке могут быть рекомендованы:

- все виды гормональных контрацептивов;
- внутриматочные контрацептивы;
- презервативы;
- спермициды¹⁴.

Ограничения существуют лишь для применения ВМС, содержащих медь или левоноргестрел, после септического аборта; прочие методы можно применять **со дня вмешательства**.

Лечебно-профилактическое действие КОК основано на фармакологических свойствах тандема «эстроген—прогестаген» и реализуется путём управляемого обратимого торможения функциональной активности гипоталамо-гипофизарной системы.

[Минимальная продолжительность послеабортной гормональной реабилитации с использованием КОК — не менее 3–6 менструальных циклов.]

Прицельно для послеабортной реабилитации патогенетически значимы следующие защитные эффекты КОК:

- подавление и прекращение ежемесячной овуляции;
- поддержание постоянной концентрации эстрогена в крови в течение всего периода приёма;
- снижение концентрации прогестандинов;
- дистрофические изменения в эндометрии;
- повышение вязкости цервикальной слизи.

Активация механизма обратной связи при использовании эстроген-гестагенных препаратов тормозит активность гонадотрофов гипофиза, что предупреждает возникновение абсолютной гиперэстрогении и снижает риск формирования нейроэндокринной дисфункции. Под воздействием эстрогена, связывающегося с рецепторами в тканях-мишенях, про-

исходит фармакологическая «реставрация» травмированной слизистой оболочки матки. Снижение концентрации прогестандинов улучшает контроль интенсивности воспалительных изменений и их последствий, не допуская формирования аутоиммунных реакций.

У прогестагенного компонента есть ещё одно чрезвычайно важное свойство — он увеличивает вязкость цервикальной слизи и тем самым помогает ограничить неизбежную инфекционную агрессию, когда влагалищная и цервикальная микрофлора может контаминировать эндометрий^{3,9}.

Выбираем спокойный маршрут

Безусловно, назначение любого КОК сразу после прерывания беременности лучше, чем никакого. Однако максимально эффективным для послеабортной контрацепции всегда будет монофазный низкодозированный КОК, содержащий метаболитически нейтральный гестаген, обладающий всеми свойствами эндогенного прогестерона и достаточной антигонадотропной активностью. Один из них — КОК «Белара», в состав которого входит 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадинона ацетата^{9,12,13,15}.

Как известно, фармакологические свойства комбинированного контрацептива во многом определяются качественными характеристиками прогестагенного компонента. Хлормадинона ацетат — производное натурального прогестерона с увеличенной примерно на треть тропностью к прогестероновым рецепторам в органах-мишенях^{12,16,17}. Вместе с тем его антиандрогенная активность выражена значительно сильнее, чем у прогестерона: снижение продукции андрогенов в яичниках при использовании «Белары» происходит не только вследствие торможения активности гипоталамо-гипофизарной системы¹⁵, но и за счёт существенного уменьшения активности фермента 5 α -редуктазы^{16,17,18} — результат конкуренции хлормадинона с андрогенами за их специфические рецепторы в органах-мишенях. Этот механизм аналогичен влиянию его ближайшего фармакологического «родственника» — дигидрогестерона ацетата, препарата первой линии антиандрогенной терапии: оба вещества относятся к производным прогестерона.

Однако есть и различия — хлормадинона ацетат соединяется в плазме крови не с глобулином, связывающим половые стероиды, а с альбумином, что позволяет ему «сохранять нейтралитет» и не оказывать нежелательных влияний на биодоступность других половых гормонов. Наоборот, этинилэстрадиол, входящий в состав «Белары», эффективно стимулирует выработку глобулина, связывающего половые стероиды, и закономерно снижает количество свободного тестостерона и его биологическую активность в тканях-мишенях.

В отличие от дроспиренона при назначении хлормадинона ацетата антиминералокортикоидных эффектов ждать не следует^{12,16}. Тем не менее «Белара» не влияет на метаболизм углеводов и липидов — ещё одно важное преимущество препарата для послеабортной контрацепции, позволяющее нивелировать последствия активированной наступлением беременности программы «обратимого физиологического метаболического синдрома»^{10,19,20}. Хлормадинона ацетат полностью биодоступен, благодаря чему исключительно щадяще



[Рекомендации по контрацепции после аборта получают всего 60% женщин, а воспринимает слова врача всерьёз и следует советам лишь каждая вторая.]

взаимодействует с ферментами печени: почти не метаболизируется при первом прохождении, практически нейтрален в отношении цитохрома P450 и монооксидазы^{16,19,20}.

Минимальная длительность послеабортной гормональной реабилитации с использованием КОК должна составлять не менее 3–6 менструальных циклов; это снижает риск нейроэндокринной дисфункции и отдалённых последствий прерывания беременности. Затем целесообразно продолжить приём КОК в качестве регулярной контрацепции, особенно если женщина удовлетворена результатами реабилитации и не настроена на деторождение. Если же по каким-либо причинам контрацептив женщину не устраивает, следует подумать о смене метода или препарата на более подходящий для постоянной контрацепции у конкретной пациентки^{2,7,10}.

Статистика разочарований

К сожалению, в настоящее время практикующие акушеры-гинекологи довольно часто пренебрегают полноценной

реабилитацией после беременности, не закончившейся деторождением. Трудно осудить врача, не справляющегося с наплывом пациенток, нуждающихся в восстановительной терапии, учитывая дефицит медицинских кадров и «нецивилизованное» число абортотворов в нашей стране. Усугубляют ситуацию и сами женщины, зачастую не соблюдающие врачебные рекомендации.

В результате анонимного анкетирования с участием 1692 женщин 15–49 лет, когда-либо подвергавшихся операции искусственного прерывания беременности, было установлено, что рекомендацию по контрацепции после аборта получили **всего 60% опрошенных**, а восприняла слова врача всерьёз и последовала совету всего лишь **каждая вторая женщина**. Получается, что реабилитацию после аборта проходят не более 30% пациенток.

Проанализировав причины, мешающие женщинам следовать рекомендациям врача по послеабортной контрацепции, удалось установить, что лидируют три варианта ответов:

- «высокая стоимость контрацептивных средств» (44,4%);
- «невнимательность к своему здоровью» (32,1%);
- «отсутствие согласия партнёра» (10,6%);
- «другие причины» (12,9%).

- «отсутствие согласия со стороны партнёра» (10,6%).

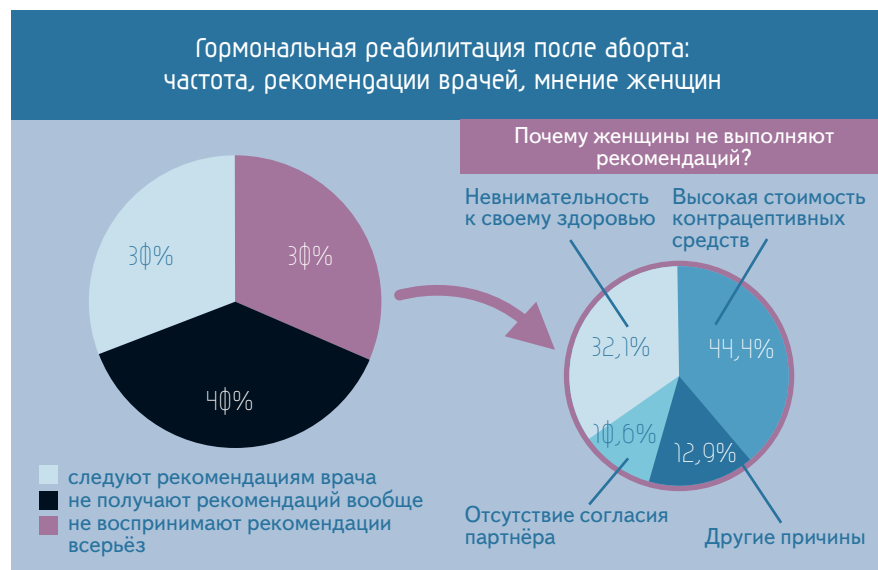
Эти данные возвращают нас к национальным особенностям российской контрацепции: свободный доступ к высокоэффективным контрацептивным средствам как наиболее эффективное средство профилактики нежелательных беременностей, абортотворов и вызываемых ими осложнений совершенно необходим современному обществу. А до тех пор, пока государственные фонды ОМС не возьмут на себя заботу о репродуктивном будущем страны (в том числе пропаганду эффективной контрацепции), всю возможную работу по предупреждению нежелательных сценариев в жизни каждой пациентки придется взваливать на себя участковому акушеру-гинекологу.



И последнее. Успех мероприятий на реабилитационном этапе в значительной мере зависит от качества **преабортного** консультирования: необходимо информировать пациенток о положительных неконтрацептивных и лечебно-профилактических эффектах КОК, обязательно вручать письменные инструкции, содержащие алгоритм оптимального поведения после аборта и сроки явки в женскую консультацию. Важно не просто преодолеть гормонофобию пациенток, но и подобрать препарат индивидуально, обсудив с пациенткой финансовые возможности и не забыв также дополнительные преимущества контрацептива^{4,6,11}.

Безусловно, любая контрацепция лучше, чем аборт. Однако если аборт уже произошёл, то долг врача — минимизировать возможные осложнения и сохранить пациентке репродуктивный потенциал. Информированность женщины напрямую коррелирует с комплаентностью послеабортной контрацепции, а рациональная реабилитация после аборта совершенно необходима для сохранения репродуктивного здоровья женщин в России²¹.

Потому что таких женщин в стране по-прежнему ежегодно становится больше на миллион. **SP**



Библиографию см. на с. 86–87.

**Белара® - краткая инструкция
по медицинскому применению.**

Состав: Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: активные вещества: хлормадинон ацетат 2 мг и этинилэстрадиол 30 мкг. **Показания к применению:** Пероральная контрацепция. **Противопоказания:** беременность, нормальные грудью, наличие тромбозов или выраженных факторов риска тромбоза, длительная никотиновая зависимость, сахарный диабет с сосудистыми осложнениями, неконтролируемая гипертензия или увеличение преренального давления свыше 140/90 мм рт.ст., нарушения функции печени в настоящее время или в анамнезе, тяжелая и/или острая почечная недостаточность, синдром Дубина-Джонсона, синдром Ротора, порфирия, герпетические кожные высыпания, заболевания, связанные с нарушением свертываемости крови или анамнезом тяжелой тромбоцитопении, повышенная чувствительность к компонентам препарата. **Способ применения и дозы:** Таблетки БЕЛАРА® следует принимать внутрь (предпочтительно в одно и то же время). Необходимо принять первую таблетку в 1-8 день менструального цикла и продолжать их прием ежедневно по 1-4 таблетки в день в течение 21 дня. Затем сделать 7-ми дневный перерыв, в течение которого должно начаться менструальноподобное кровотечение. После 7-ми дневного перерыва следует возобновить прием таблеток БЕЛАРА® из следующего блистера, независимо от того, прекратилось менструальноподобное кровотечение или нет. Таблетки необходимо вынимать из блистера и проглатывать целиком, выбирая ту таблетку, которая маркирована соответствующим днем недели. Выбор таблеток определяется порядковым номером на упаковке. **Начало приема таблеток:** Прием не рекомендуется начинать с первого дня менструации (в течение кровянистого менструального цикла). Первую таблетку следует принять в первый день менструации. В таком случае контрацептивное действие начинается с первого дня приема препарата БЕЛАРА® и сохраняется во время 7-дневного перерыва, когда таблетки не принимаются. Кроме того, первую таблетку БЕЛАРА® можно принять на 2-8 -5-8 день менструации, независимо от того, прекратилось кровотечение или нет. Однако, в этом случае в первые 7 дней приема таблеток необходимо применять дополнительные барьерные средства контрацепции. Если менструация началась преждевременно (более, чем на 5 дней), следует рекомендовать женщине начать прием препарата БЕЛАРА® до следующего кровотечения. **Переход с другого гормонального контрацептива на препарат БЕЛАРА®:** Переход с препарата, содержащего 21 или 22 активные таблетки, следует начинать прием всех таблеток старой упаковки. Первую таблетку препарата БЕЛАРА® необходимо принять на следующий день. Не должно быть перерыва в приеме таблеток, а упаковка не должна быть вскрыта до начала следующего менструального цикла. Дополнительные контрацептивные меры при этом не требуются. **Переход с контрацептивами, содержащими только гестаген (мини-пилы, имплантаты, феринг, спирали и др.):** Женщины могут перейти с ними после на препарат БЕЛАРА® в любой день (без перерыва), с имплантата - в день его удаления, с инъекционной формы - со дня, когда должна была бы быть сделана следующая инъекция. Во всех случаях необходимо использовать дополнительные барьерные методы контрацепции в течение первых 7 дней приема препарата БЕЛАРА®. **Пропуск приема таблеток:** Если прошло менее 12 ч после того, как была забыта прием таблетки, контрацептивное действие препарата БЕЛАРА® сохраняется. Пропущенная таблетка должна быть принята сразу же, как только женщина вспомнит о ней, в следующие таблетки должны быть приняты в обычное время. Если прошло более 12 ч после пропуска приема таблетки, возможно снижение контрацептивного действия препарата. Необходимо немедленно принять пропущенную таблетку. Последующие таблетки должны приниматься в обычное время, однако необходимо в течение последующих 7 дней применять дополнительные барьерные методы контрацепции (прекращать). Если в течение этих 7 дней таблетки в упаковке не закончились, то прием таблеток из следующей упаковки нужно начать сразу же после завершения таблеток в предыдущей упаковке, т.е. не делается перерыва между приемом таблеток из различных упаковок. Если отсутствовало менструальноподобное кровотечение после приема второй упаковки, необходимо исключить беременность.

1. H.P.Zabradnik, J. Goldberg and J.O. Andrew. Efficacy and safety of the new antiandrogenic oral contraceptive Belara, Contraception, 1998, 57:1-3-109. 2. G. Schramm, D. Steffens, A 12-month evaluation of the CMA-containing oral contraceptive Belara: efficacy, tolerability and anti-androgenic properties, Contraception, 2003, 67: 305-312. 3. G. Schramm, J.B.Holker - Switching: hormonal contraceptives to a chlormadinone acetate-containing oral contraceptive. The Contraceptive Switch Study, Contraception, 2007, 76: 84-90

**Любуйся собой!
Наслаждайся жизнью!**



- красивая кожа,
хорошее настроение!

Фелара®
30 мкг этинилэстрадиол + 2 мг хлормадинон ацетат

**Надежная контрацепция
с хлормадином ацетатом —
производным прогестерона
с антиандрогенной активностью**

- Красивые кожа и волосы¹
- Стабильный вес²
- Снижение симптомов дисменореи³



ГЕДЕОН РИХТЕР

Status raesens

**via
scien
tia
rum**

* Իրադրժեւ զժողովոյ բաժնի Երեւանի Մարզ:

Non-synchronous operation. Figure 17

U.S. Census Bureau, 2002 — 104/004 —

L. 50–52. + *Pygidium* Bp., *Metacarpus* EA.
Encrinurus *apertus* Bp. *Metacarpus* EA.

Population reported GP # 5460987000

— 附 錄 三 續 —
202 — 附 錄 三 —

L. H. 65 + Geyman JMM, (Investigation L.H.)
Geyman JMM, (Investigation L.H.)

© 2008 Blackwell Publishing Ltd *Journal of Internal Medicine* 263: 105–114

understand the role of the state in the development of the economy.

202—204/08—L 55-50

* Please Mail Forward all subscription orders to:
McGraw-Hill, 1221 Avenue of the Americas, New York, NY 10020-1095

Kontaktieren Sie uns für weitere Informationen:

404—

программа скрининга рака шейки матки

Клинический протокол*. Проект

Проблема профилактики, раннего выявления предраковых заболеваний и рака шейки матки в современных условиях чрезвычайно актуальна. После распада СССР в 1991 году и развала советской системы диспансеризации, когда практически каждая женщина была охвачена наблюдением врача акушера-гинеколога, акушерок смотровых кабинетов и скринингом на цитологическое исследование мазка, наступил 20-летний период значительного уменьшения доступности медицинской помощи для большого количества пациенток. Отсутствие единых стандартов ведения гинекологических больных привело к тому, что до сих пор во многих регионах РФ пользуются классификацией с разделением на фоновые и предраковые заболевания, нарушая общемировые стандарты ведения гинекологических больных. При лейкоплакии, например, рутинное наблюдение недопустимо, следует провести гистологическое исследование изменённого участка шейки матки, так как под участком гиперкератоза могут быть атипичные клетки. Деструктивные методы (криодеструкция, диатермоэлектрокоагуляция и др.), применяемые для лечения болезней шейки матки в 70–80% клинических ситуаций при обнаружении любых изменений (эктопия, лейкоплакия и др.), формируют рубцы, способствуя в дальнейшем вынесению ложноотрицательных цитологических заключений. (Формировавшиеся в последние годы тенденции в лечении заболеваний шейки матки недостаточно эффективны, чрезмерно агрессивны и приводят к отдалённым осложнениям (прирост клинически запущенных случаев рака шейки матки).

Настоящий клинический протокол призван систематизировать современные данные по скринингу рака шейки матки. Предлагается для обсуждения ведущим специалистам, врачам акушерам-гинекологам, онкологам, цитологам с целью утверждения диагностических и тактических алгоритмов скрининга рака шейки матки.

Заболевания шейки матки встречаются с частотой 25–45%, таким образом, каждая 2–3-я пациентка нуждается в обследовании с использованием дополнительных методов (цитология, ВПЧ-тестирование, кольпоскопия) с целью точной диагностики и определения правильной тактики.

Рак шейки матки — вторая по частоте возникновения злокачественная опухоль женских половых органов в Российской Федерации. Распространённость на 100 тыс. населения составляла в 2000 году 116,4, в 2009 году 111,6, в 2010 году 112,6 и не имеет тенденции к снижению. Отмечается двукратный прирост числа больных с заболеванием, диагностированным в стадии *Ca in situ*:

в 2000 году показатель составлял 11,4% у всех больных раком молочной железы, а в 2010 году — уже 21%, что характеризует повышение квалификации врачей акушеров-гинекологов и улучшение диагностических мероприятий в РФ. Вместе с тем удельный вес пациенток с запущенными стадиями опухолевого процесса (III–IV стадии) у больных с впервые установленным диагнозом злокачественного новообразования в России в 2000 году достигал 39,2%, в 2010 году — 38,1%, и тенденция к снижению незначительна¹.

Около 47% больных раком шейки матки моложе 35 лет. С 1993 по

* При поддержке независимой лаборатории InVivo (Москва).

2010 год прирост числа женщин младше 35 лет среди больных раком шейки матки составил более 150%².

Программы цитологического скрининга рака шейки матки проводятся в США с 50-х годов XX века, а с 60-х годов — в Японии, Финляндии, Швеции, Исландии, с 70-х годов — в Германии, Бразилии и других странах. Критериями оценки эффективности скрининга считают снижение показателей заболеваемости, смертности от рака шейки матки, а также изменение структуры заболеваемости, связанное с увеличением доли ранних стадий рака, уменьшением распространённости запущенных форм. При правильно организованном цитологическом скрининге эффективность мероприятия достаточно высока: в Исландии, где общенациональные программы охватывают почти все возрастные группы (29–59 лет) и охват женщин приближается к 100%, смертность от рака шейки матки за 20-летний период снизилась на 80%, в Финляндии и Швеции — на 50 и 34% соответственно. В Дании, где приблизительно 40% женского населения проходит скрининг, смертность снизилась на 25%. В Норвегии, где только 5% пациенток принимают участие в скрининге, смертность от рака шейки матки сократилась лишь на 10%³. В РФ не отме-

чено каких-либо значительных улучшений в период с 2000 по 2010 год; количество запущенных форм, смертность от рака шейки матки сохраняют высокие значения. Сложившаяся ситуация требует улучшения диагностики, своевременного лечения и внедрения единой врачебной тактики во всех медицинских учреждениях.

Факторы риска рака шейки матки:

- сексуальный дебют ранее 17 лет^{4,5};
- три половых партнёра и более в течение года⁶;
- более шести половых партнёров в течение жизни (ИППП^{7,8});
- иммунодефицитные состояния (ВИЧ-инфекция)^{9,10}, а также после трансплантации органов¹¹;
- снижение количества лактобактерий во влагалище (вагинозы, вагиниты)^{12,13};
- курение^{14,15};
- авитаминозы¹⁶, низкий социально-экономический уровень;
- урбанизация¹⁷.

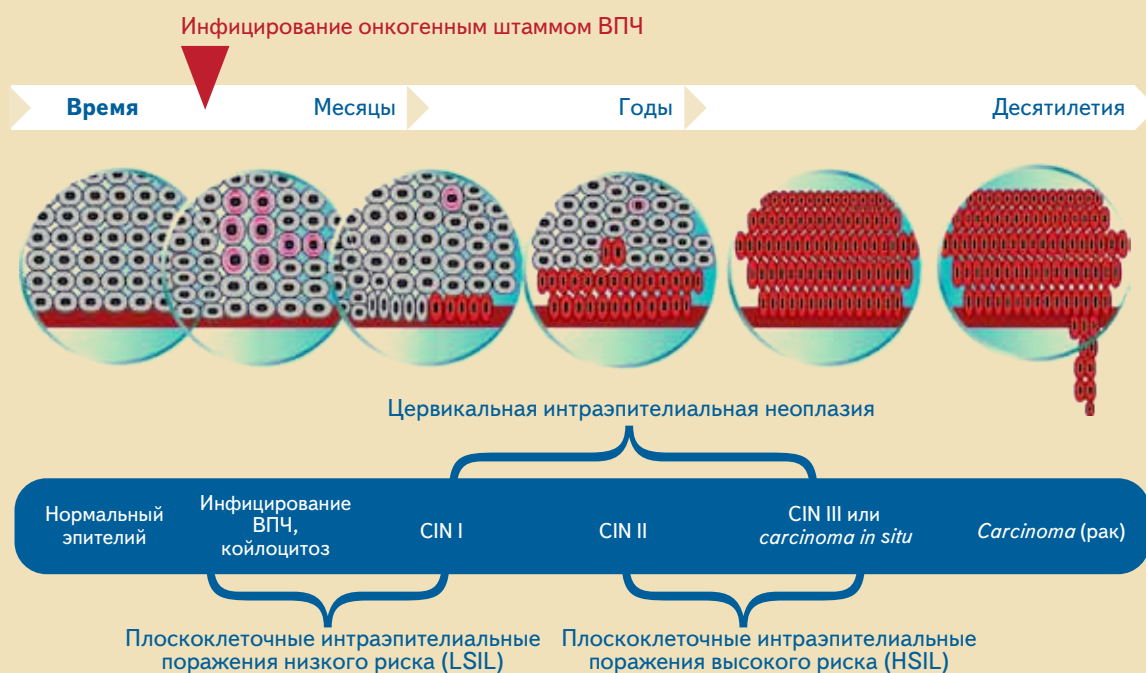
К группе риска по раку шейки матки обследуемую женщину относят в следующих клинических ситуациях:

- пациентка, чей половой партнёр имел сексуальный контакт с женщиной, умершей от рака шейки матки;
- пациентка, чьи половые партнёры имели множественные половые связи и/или генитальные ВПЧ-ассоциированные поражения либо карциному полового члена¹⁸.

Ведущая роль в возникновении рака шейки матки принадлежит ВПЧ-инфекции, передаваемой половым путём,

[Рак шейки матки — онкологическое заболевание с бесспорно доказанной вирусной этиологией.]

Морфологическая классификация изменений цервикального эпителия (ВОЗ, Bethesda System, 2001)



широко распространённой в популяции, высоко контагиозной и реплицирующейся в клетках хозяина.

В настоящее время идентифицировано более 140 различных типов ВПЧ, из них более 40 типов обладают способностью инфицировать половые пути. Все типы ВПЧ делятся на две категории:

- с высоким онкогенным риском — типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82;
- с низким онкогенным риском — типы 6, 11, 36, 42, 43, 44, 46, 47, 50.

Степень онкогенного риска определяют по выявляемости конкретного типа ВПЧ в раковых опухолях.

Цитологический скрининг РШМ

В настоящее время используют три цитологические классификации цервикальных мазков: по Папаниколау (ПАП-тест, PAP-smear test, PAP-мазок), ВОЗ, Bethesda System.

Правила взятия материала для ПАП-теста.

- Мазок берут с влажной части шейки матки, переходной зоны, изменённой поверхности шейки матки, с нижней трети цервикального канала.
- Забор материала осуществляют после удаления слизи при помощи шпателя Эйра (Айре) с экзоцервикса, щёточки-эндобранша, скринета с эндоцервикса, спиретте (аспирационное приспособление для экзо- или эндоцервикальной аспирации).
- Материал наносят на сухое обезжиренное стекло, высушивают на воздухе, маркируют.
- Мазок не следует брать ранее 48 ч после полового контакта, использования свечей, влагалищных таблеток, лубрикантов, спермицидов, тампонов, спринцевания, вагинального исследования, кольпоскопии, а также во время менструации.

Классификация по Папаниколау

- I класс — нормальные клетки.
- II класс — воспалительный тип мазка.
- III класс — дискариоз, морфологические изменения эпителиальных клеток.
- IV класс — атипичные клетки,

Заключение цитологического исследования, Bethesda system, 2001*

Интерпретация	Визуализируемые изменения
ОТСУТСТВИЕ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ИЛИ РАКА	
Инфекционные агенты	<i>Tr. vaginalis</i> ; грибы, схожие со штаммами рода <i>Candida</i> ; бактериальный вагиноз; бактерии, схожие со штаммами <i>Actinomyces</i> ; изменения клеток, характерные для вируса простого герпеса
—	Реактивные клеточные изменения, связанные с воспалением, заживлением, облучением, наличием внутриматочного контрацептива
—	Состояние железистых клеток после гистерэктомии
—	Атрофия
—	Клетки эндометрия у женщин старше 40 лет
ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК	
ПЛОСКИЕ КЛЕТКИ	
Атипичические плоские клетки	
ASCUS	Неопределённой значимости
ASCH	Нельзя исключить HSIL
Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение	
LSIL	Инфицированность ВПЧ, слабая степень поражения, лёгкая дисплазия, CIN I
HSIL	Умеренная и тяжёлая степень поражения, CIN II/III, <i>Ca in situ</i> , возможна инвазия
Carcinoma	Плоскоклеточный рак
ЖЕЛЕЗИСТЫЕ КЛЕТКИ	
Атипичические эндоцервикальные клетки, клетки эндометрия, железистые клетки	
AGC	Атипичические эндоцервикальные клетки железистые/эндометриальные
AGC, favor neoplastic	Атипичические эндоцервикальные клетки, вероятно неопластические
AIS	Эндоцервикальная аденокарцинома <i>in situ</i>
ДРУГОЕ	
—	Эндометриальные клетки у женщин старше 40 лет

* Методика приготовления препарата — традиционная/жидкостная.



подозрительные в отношении злокачественности.

- V класс — злокачественные изменения клеток.

Классификация ВОЗ (Cervical Intraepithelial Neoplasia)

- CIN I — лёгкая цервикальная дисплазия.
- CIN II — умеренная цервикальная дисплазия.
- CIN III — тяжёлая дисплазия, *Ca in situ*.

Терминологическая Бетесдинская система (Bethesda System) создана рабочей группой Национального института рака США (Бетесда) в 1991 году и пересмотрена в 2001 году (см. таблицу).

Главный недостаток цитологического исследования традиционного ПАП-мазка из шейки матки — значительное число (до 20–40%) ложноотрицательных заключений. Ошибки цитологического метода более чем в 60% связаны с качеством взятия и подготовки материала для исследования:

- недостаточное количество эпителиально-клеточного материала в мазке;
- неравномерное распределение биологического материала на стекле;
- большое содержание слизи и субстратов воспаления, элементов периферической крови, высокая частота артефактов по причине высыхания препарата после взятия мазка (отсутствие влажной фиксации);
- неполное прокрашивание клеточного материала, связанное с его многослойностью (толстый мазок).

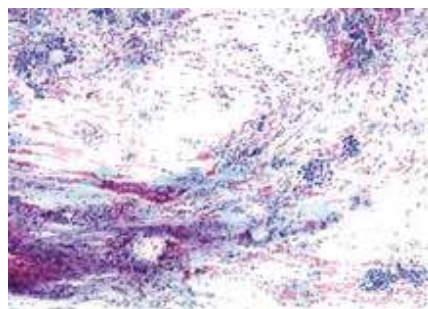


Рис. 1. Традиционный мазок, окрашенный по методу Папаниколау.

Жидкостная цитология — новая стандартизированная технология приготовления цитологического препарата, рекомендованная ВОЗ в качестве «золотого стандарта» для исследования мазков со слизистой оболочки цервикального канала и влагалищной части шейки матки. Методика имеет ряд преимуществ.

- Улучшенное качество материала:
 - в контейнер со стабилизирующим раствором попадает весь полученный эпителиально-клеточный материал;
 - минимизируется содержание слизи, элементов периферической крови, воспаления, разрушенных клеток;
 - клетки сохраняют как морфологические, так и молекулярно-биологические свойства.
- Длительный срок хранения полученного биоматериала: забор материала происходит в специальный стабилизирующий раствор PreservCyt, предотвращающий преждевременное высыхание клеток, что уменьшает частоту ложноположительных результатов.
- Приготовление нескольких цитологических препаратов.
- Приготовление стандартизованного монослойного мазка.
- Проведение дополнительных методов диагностики (количественный ВПЧ-тест, обследование на ИППП) без повторного гинекологического осмотра.

Рекомендации по проведению цитологического скрининга на рак шейки матки:



Рис. 2. Мазок, окрашенный по методу Папаниколау с применением жидкостной технологии ThinPrep.

[Жидкостная цитология ThinPrep — новый стандарт проведения цитологического исследования биоматериала из шейки матки.]

- стартовый возраст — 25 лет, возраст окончания скрининга — 65 лет;
- интервалы в проведении: каждые 3 года у женщин моложе 50 лет, каждые 5 лет с 50 до 65 лет;
- после 65 лет показания для скрининга для каждой женщины определяют индивидуально.

ВПЧ-тестирование — выявление ДНК

Анализ на ВПЧ позволяет выявить на 30–100% больше предраковых заболеваний, чем традиционное цитологическое исследование, на 20–50% больше, чем жидкостная цитология^{19,20}. ВПЧ-тесты могут быть следующих видов.

1. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) — многократное копирование определённого участка вирусной ДНК типоспецифическими и видоспецифическими праймерами.

2. ПЦР real-time — в реальном времени оценивают вирусную нагрузку, дифференцируют клинически значимые количества ВПЧ от малозначимых.

3. Молекулярная гибридизация второго поколения (Hybrid Capture II) — формирование специфических ДНК-ДНК-гибридов, улавливаемых антителами. Качественная и количественная оценка результатов.

4. ВПЧ Digene-тест — определяет клинически значимую концентрацию вируса по копиям ДНК ВПЧ в 1 мл образца:

- высокая ВПЧ-нагрузка — от 10^7 копий в миллилитре и более — риск рака шейки матки;
- умеренная ВПЧ-нагрузка 10^5 – 10^7 копий в миллилитре — наличие CIN;
- клинически малозначимое количество ВПЧ — менее 10^5 копий в миллилитре.

Рекомендации по применению ВПЧ-теста в скрининге рака шейки матки.

- От 25 до 65 лет при наличии факторов риска ВПЧ-инфекции (см. выше).
- У женщин старше 30 лет при первичном скрининге в качестве самостоятельного теста или в сочетании с современным цитологическим исследованием.

[Метод кольпоскопии не может быть использован для установления диагноза ввиду невысокой специфичности!]

- Определение тактики у пациенток с ASCUS*.
- Оценка эффективности лечения HSIL, *Ca in situ*, инвазивного рака.

Метод кольпоскопии

Кольпоскопическое исследование — методичный осмотр нижнего отдела половых путей в условиях увеличения и хорошего освещения. Основные задачи кольпоскопии:

- отличить норму от заболеваний нижнего отдела половых путей;
- сформировать мнение о доброкачественности процесса, наличии преинвазивного поражения или рака шейки матки;
- обеспечить биопсию из очагов при LSIL, *Ca in situ*.

Чувствительность метода составляет 87–99%, специфичность — 23–87%²¹.

Гистологическое исследование не является скрининговым тестом, выполняется по определённым показаниям, дополняет цитологический метод и ВПЧ-тест для верификации диагноза.

Профилактика рака шейки матки

Первичная профилактика — проведение мероприятий в отношении лиц, не имеющих признаков заболевания, с целью предотвращения его развития в дальнейшем, включает вакцинопрофилактику и ограничение факторов риска.

Вторичная профилактика — раннее выявление и лечение лиц, имеющих заболевания шейки матки, с целью предупреждения развития инвазивного рака в последующем.

Комментарий SP. Настоящий протокол подготовлен Научным комитетом Международного междисциплинарного форума «Шейка матки и вульвовагинальные болезни» (14–17 ноября 2012 года, Москва) для общественного обсуждения в рамках четвёртого дня Форума (17 ноября 2012 года) при активном участии проф. Соловьёвой А.В. (кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН), проф. Радзинского В.Е. (кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН), проф. Роговской С.И. (кафедра акушерства и гинекологии РМАПО), проф. Минкиной Г.Н. (кафедра акушерства и гинекологии МГМСУ), проф. Полонской Н.Ю. (кафедра клинической лабораторной диагностики РМАПО), проф. Михеевой И.В. (Центральный НИИ эпидемиологии) и др. **SP**

Библиографию см. на с. 86–87.



* LSIL (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions) — плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкого риска.

** ASCUS (Atypical Squamous Cell Undetermined Significance) — клетки плоского эпителия неопределённого значения.

Вакцинация против ВПЧ: контраверсии

Редакционная справка StatusPraesens

Ольга Руднева, обозреватель SP; канд. мед. наук Светлана Маклецова, директор SP

В среде акушеров-гинекологов не утихают дискуссии о необходимости вакцинации против ВПЧ. Специалисты разделились на два лагеря: одни не вполне информированно утверждают, что вакцинация не имеет смысла, а другие активно защищают её, приводя аргументы об отсроченном действии вакцины.

Впервые за всю историю человечество получило возможность эффективно профилактировать рак, и это огромный шаг вперёд — на чём и основывался Нобелевский комитет, вручая премию по медицине 2008 года. Однако на практике всё оказалось гораздо контраверсионнее. В том числе вопрос о целесообразности вакцинации после начала половой жизни.

Именно поэтому редакция SP решила обратиться к проверенной информации — доказательным данным качественных исследований.

Если не предпринимать никаких мер против рака шейки матки (РШМ), в 100% случаев связанного с ВПЧ, то, согласно прогнозам, к 2025 году он будет ежегодно уносить около 440 тыс. жизней. Он уже сейчас занимает второе место в списке наиболее частых онкологических заболеваний среди женщин¹ — и лидирует по смертности². Для сравнения: по данным Международного агентства по изучению рака, создавшего мировую онкологическую базу данных GLOBOCAN, в 2008 году смертность от РШМ составила 275 тыс., в России за тот же год — около 7 тыс. женщин.

связаны с развитием инвазивного цервикального рака, причём наиболее опасны в этом плане **типы 16** (55–60% всех случаев) и **18** (10–15%). Если же речь идёт о нецервикальном раке (анальный, вульварный, рак языка, гортани, глотки, полового члена), упомянутые штаммы обнаруживают в тканях в 90% случаев^{5,8,9}.

Ситуация с распространённостью ВПЧ-ассоциированных типов рака напрямую зависит от экономического развития конкретного региона — в странах с развивающейся экономической доминирует именно цервикальный тип, что может быть связано с ограни-

В настоящее время на мировом рынке представлены две вакцины против высокоонкогенных типов ВПЧ.

- Квадживалентная (она появилась первой — в 2006 году) — содержит антигены ВПЧ 6-го (20 мкг), 11-го (40 мкг), 16-го (40 мкг) и 18-го (20 мкг) типов.
- Бивалентная — содержит антигены ВПЧ 16-го (20 мкг) и 18-го (20 мкг) типов.

Кого вакцинировать?

На заре вакцинации против ВПЧ считали, что поскольку вирус передаётся половым путём, то прививать следует ещё неинфицированных лиц (то есть девочек 9–14 лет до начала половой жизни). Вопрос же о вакцинации молодых женщин до 26 лет предлагали решать индивидуально. Однако дальнейшие исследования показали, что ВПЧ может быть обнаружен не только у сексуально активных лиц, но и у новорождённых, детей и никогда не живших половой жизнью взрослых, а следовательно, существуют горизонтальный и вертикальный (в том числе перинатальный) пути передачи¹¹.

В последующем возникло мнение, что вакцинация может быть уместна и после коитархе. Это объясняется тем, что вероятность подвергнуться атаке вирусов сразу нескольких генотипов невелика и вакцина может защитить пациентку от заражения теми типами ВПЧ, встреча с которыми ещё не произошла. Кроме того, известно, что, хотя максимальный риск контакта с вирусом приходится на первые 10 лет

[Вакцина может защитить пациентку от заражения теми типами вируса папилломы человека, встреча с которыми ещё не произошла.]

Американское общество рака (American Cancer Society) даёт для своей страны, где вакцинация уже широко распространена, менее печальный прогноз: в 2012 году в США будет диагностировано около 12 тыс. новых случаев РШМ; вероятно, не удастся спасти 4 тыс. женщин^{3–7}.

Danger!

Почти 40 из 200 известных сегодня типов папилломавируса тропны к эпителию аногенитального тракта и орофарингеальной области и обладают онкогенными свойствами. 15 типов

ценным скринингом населения. В развитых странах заболеваемость РШМ постепенно снижается, и первенство может перейти к нецервикальным типам (преимущественно к орофарингеальному), поскольку для них программы скрининга пока не разработаны^{8,10}.

Данные многочисленных клинических исследований и метаанализов (хотя и не все врачи **согласны** с этим утверждением) сегодня позволяют сделать вывод — вакцинация в борьбе с ВПЧ **эффективно сокращает риск инфицирования** и, следовательно, РШМ^{3,8,11–14}.

половой жизни, вторую волну ВПЧ-инфицирования регистрируют у женщин старше 45 лет (этому феномену пока не найдено научного объяснения).

В пользу вакцинации уже после начала половой жизни говорят отдельные упоминания в литературе о том, что в цервикальной слизи прежде инфицированных и впоследствии привитых женщин появляются антитела к вирусу, нарушающие его нормальный жизненный цикл. Это обстоятельство может способствовать **разрыву цепи** эпидемической передачи возбудителя^{5,14–17}.

Аргументация оказалась убедительной, например, для экспертов **американской** CDC (Centers for Diseases Control and Prevention). В настоящее время в соответствии с рекомендациями этой влиятельнейшей правительственной организации вакцинацию следует проводить «...всем девочкам в возрасте 11–12 лет, а также девочкам, подросткам и молодым женщинам в возрасте от 13 до 26 лет включительно, если они не получили до 13 лет все три дозы вакцины. Те же вакцины могут быть введены девочкам с 9-летнего возраста»¹⁸.

В **Австралии** ввели программу государственного финансирования вакцинации: с 2007 года бесплатно за счёт бюджета вакцинировали девочек 7–12 лет. В течение 2 лет, до 2009 года, бесплатно получить первую дозу вакцины могли также женщины от 18 до 26 лет. В настоящее время бесплатно вакцинируют только девочек 12–13 лет¹⁷. Вакцинацию в возрасте до 26 лет проводят уже за счёт пациенток.

О возможности вакцинации после коитархе, в частности, говорила в своём выступлении проф. Галина Николаевна Минкина на II Конференции с международным участием «Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии», организованной с участием журнала SP. Кстати, в **России** применение вакцин для женщин 26–45 лет разрешено официальной инструкцией.

Для нуждающихся в деликатном обращении кормящих женщин и иммунокомпрометированных (приёмом лекарственных средств или заболеванием) лиц вакцинация против ВПЧ также не противопоказана, хотя иммуногенность вакцины будет не такой выраженной, как у лиц с нормальным иммунитетом.

Ответ на вопрос о целесообразности вакцинации мальчиков и мужчин в настоящее время **однозначно положителен**. По аналогии с девочками вакцина максимально эффективна при введении до коитархе; оптимальный возраст — 11–12 лет. Равным образом прививка рекомендована мальчикам и юношам от 13 до 21 года, не получившим ранее все три дозы вакцины, а также гомосексуальным юношам в возрасте до 26 лет (в этом случае целесообразно применение квадριвалентной вакцины).

Ревакцинация?

Документированная длительность поствакцинального иммунитета составляет 8,4 года для бивалентной вакцины и 4 года — для квадριвалентной (если прививают ранее неинфицированных лиц). Это обстоятельство стало поводом для дискуссий относительно **ревакцинации**.



© Коваль Василий / фотобанк Лори

Пик РШМ, как известно, приходится на возрастной период старше 40 лет. Если привить девочку-подростка в 12 лет, сохранится ли нужный титр антител до столь зрелого возраста? Конечно, нет. Безусловно, эта девочка уже не заразится онкогенными типами, однако логично предположить, что ревакцинация ранее иммунизированных лиц может снизить опасность заразиться ВПЧ в старшем возрасте, в том числе если помнить о втором пике заболеваемости.

Эта дискуссия только набирает обороты, ведь вакцина была разрешена лишь в 2006 году, и ещё не получено ответов на все вопросы об отдалённом ожидаемом эффекте. В соответствии с прогнозами вакцинация против двух самых распространённых типов вируса (16-го и 18-го) способна предотвратить 70–90% случаев РШМ по всему миру^{11,19,20}, однако произошло ли это — пока говорить рано. Если принимать в расчёт средний возраст выявления РШМ в США — 48 лет — то статистически точные результаты появятся лишь через 20–30 лет.

А частота РШМ в мире, безусловно, снижается, однако дело не столько в вакцинации, сколько в эффективных государственных программах цервикального скрининга.



Очевидно, что масштабная контраверсионность вакцинации и небольшой срок её существования требуют проведения дальнейших исследований. Вспомним, что первая прививка от оспы была представлена человечеству гениальным англичанином Эдвардом Дженнером в июле 1796 года, а об окончательном избавлении нашей планеты от натуральной оспы ВОЗ объявила лишь спустя 184 года, в 1980 году. Вероятно, с ВПЧ так эффективно справиться не удастся, однако и здесь решающим будет фактор времени.

Тем не менее, с точки зрения современной науки, тотальная элиминация ВПЧ представляется вполне возможной, чему журнал SP со своей стороны обязуется всеми силами содействовать, своевременно предоставляя нашим читателям актуальную информацию. **SP**

Библиографию см. на стр. 86–87.



долой непрошеного гостя!

Обзор новых клинических исследований по применению глицирризиновой кислоты у женщин с папилломавирусной инфекцией



Авторы: Ирина Михайловна Ордянец, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН (Москва); Хильда Юрьевна Симоновская (Москва)

Современный акушер-гинеколог не может похвастаться большим разнообразием средств борьбы с вирусными инфекциями, ещё короче перечень препаратов с хорошей переносимостью и безопасностью. Так кажется на первый взгляд, если упускать из виду лекарственные формы, позаимствовавшие свои исключительно полезные свойства у давно известных фитосоединений.

Первые упоминания об использовании корня солодки относятся к 5-му тысячелетию до н.э., однако история знакомства человечества с этим растением скорее всего значительно более древняя — ещё в палеолите жители регионов, эндемичных для солодки голой (европейская часть СНГ, Средняя Азия, Кавказ), не могли обойти вниманием исключительные вкусовые свойства лакричного корня. На санскрите, к примеру, растение называлось «яшти мадху» — «медовый прут». Однако даже такого длительного общения оказалось недостаточно для исчерпывающего изучения свойств этого растения, хоть солодка и заслужила лестный эпитет «лекарство от ста болезней». Целебный эффект от применения её корней и корневищ достигается в том числе благодаря содержанию органических (янтарной, фумаровой, лимонной) и салициловой кислот, стероидов (β-ситостерин), кумаринов, флавоноидов, дубильных веществ, алкалоидов, а также тритерпеноидов (глицирризиновая кислота).

В наши дни это ценное растительное сырьё импортируют в Японию в промышленных масштабах — фармакологи Страны восходящего солнца усиленно работают над созданием разнообразных противовирусных средств на основании глицирризиновой кислоты. В частности, уже более 20 лет в Японии применяют парентеральные формы её препаратов в схемах терапии хронического вирусного гепатита, что достоверно вызывает длительные ремиссии и снижает частоту печёночно-клеточной карциномы¹⁻³.

Помимо вирусов гепатита В и С, глицирризиновая кислота, по данным литературы, серьёзно осложняет жизнь вирусам семейства *Herpesviridae*, вирусу гриппа А, респираторно-синцитиальному вирусу, вирусу Эпштейна—Барр, коронавирусу (вызывающему печальную известную атипичную пневмонию), арбовирусам и др.⁴ Более того, эта кислота (вещество растительного происхождения — фитосредство!), оказывается, препятствует заражению вирусом иммунодефицита человека — ВИЧ!⁵ Разработка антиретровирусного средства на основе глицирризиновой кислоты — одно из перспективных направлений научных исследований⁶.

Такой широкий спектр противовирусной активности позволяет информированно утверждать, что солодка — наиболее интенсивно используемое фитосредство в истории человечества⁷.

Всё новые свойства активного вещества солодки (и не только противовирусные, но и многие другие — противоопухолевые, противовоспалительные) продолжают удивлять масштабностью и разнообразием клинического применения. В настоящей статье речь пойдёт о лечении и, главное, предупреждении заболеваний, вызванных ВПЧ.

В мире и в России

Обзор литературных данных, касающихся распространённости ВПЧ-инфекции, свидетельствует о высокой разнородности в показателе инфицированности населения ВПЧ в разных странах: 46% — в Италии⁸, 22,7% — в Греции⁹, 23% — в Турции¹⁰, 38% — в Эстонии¹¹. Обобщённых данных по России в настоящее время нет, поскольку ВПЧ отсутствует в МКБ-10 (представлены только остроконечные кондиломы), однако отдельные сообщения всё же публикуются — например, у пациенток клиник Санкт-Петербурга инфицированность ВПЧ достигала 29%¹². Таким образом, можно уверенно утверждать, что ВПЧ заражён каждый третий-четвёртый взрослый человек в мире. При этом в 80,5% обнаруженных ВПЧ принадлежит к высокоонкогенным вариантам (наиболее распространены 16, 33, 39, 51 и 56-й типы вируса)¹³.

[Можно уверенно утверждать, что ВПЧ заражён каждый третий-четвёртый взрослый человек в мире. При этом в 80,5% обнаруженных ВПЧ принадлежит к высокоонкогенным вариантам (наиболее распространены 16, 33, 39, 51 и 56-й типы вируса).]

Самые рискующие

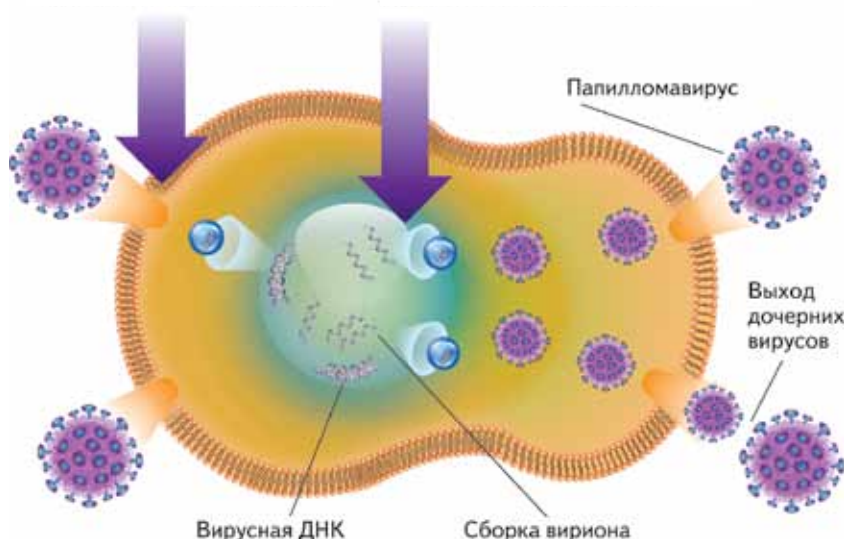
К группе риска по заражению ВПЧ относятся пациентки с ранним началом половой жизни и заболеваниями шейки матки в анамнезе, наличием остроконечных кондилом или инфекций, передаваемых половым путём, курящие, с частой сменой половых партнёров и наличием у полового партнёра ВПЧ, а также имеющие распространённый папилломатоз кожи и изменения по данным кольпоскопии и цитологического исследования.

Таким образом, ВПЧ по определению атакует в первую очередь сексуально активных подростков и молодёжь: раннее начало половой жизни, промискуитет, наличие сопутствующих ИППП и нерегулярное использование барьерных методов контрацепции способствуют заражению и персистенции ВПЧ. Вот только некоторые статистические данные, подтверждающие серьёзность сложившейся ситуации: по результатам профилактического обследования 1914 юных пациенток, проведённого проф. М.Б. Хамошиной в 2008 году, средний возраст коитархе составил $16,08 \pm 0,04$ года, причём тенденция к снижению показателя неуклонна; 76—83% девушек 15—19 лет сексуально активны²⁰. Что касается промискуитета, то 18,8% подростков признают наличие одновременно двух и более половых партнёров, 12% — трёх и более (3327 несовершеннолетних респондентов, анонимное анкетирование 2009 года).

К 18 годам 25% сексуально активных девушек успевают сменить трёх и более половых партнёров. Эпизодически предохраняются от возможного заражения ИППП 70,9% подростков, постоянно — 39,9%. Никогда не предохраняются от ИППП 12% опрошенных²¹.

Глицирризиновая кислота блокирует проникновение вирусных частиц в клетку

Глицирризиновая кислота прерывает репликацию вируса путём угнетения киназы Р



[Глицирризиновая кислота определённо может быть включена в список средств для лечения и профилактики вирусных заболеваний половых органов.]



Солодка голая (*Glycyrrhiza glabra*) относится к семейству бобовых (*Fabaceae*) — многолетнее травянистое растение высотой до 90 см, произрастающее на солончаках, глинистых склонах, приморских песках, ракушечниках. Для приготовления лекарственных экстрактов мощные корни — диаметром 8–10 см и длиной до 8 м — выкапывают после увядания надземной части растения.

К счастью, драматичность ситуации несколько сглаживается самопроизвольной элиминацией вируса в 85–90% случаев. Вот почему, если при повторном обследовании врач не обнаруживает признаков персистенции вируса, можно «поставить пятёрку» иммунной системе пациентки, своевременно распознавшей и удалившей чужеродного агента.

В тех же случаях, когда через год наблюдения персистенция ВПЧ подтверждается, у врача появляются основания задуматься. Каковы причины несостоятельности местного иммунного ответа? Есть ли возможность скорректировать обнаруженные нарушения?

Элиминация навсера

Чтобы ответить на этот вопрос, процитируем одно любопытное контролируемое исследование 2012 года, которое было проведено в Москве на клинической базе Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Шаргородская А.В. и др., 2012¹⁷). В исследование были включены 25 женщин в возрасте от 20 до 25 лет (средний возраст — 23,1 года), у которых иммунная система показала свою недостаточную состоятельность: в течение года у них был повторно выявлен ВПЧ, причём высокого онкогенного

риска. Сомневаться в наличии ВПЧ не приходилось, поскольку методом диагностики была выбрана ПЦР: отечественная тест-система в режиме реального времени с количественным определением 13 онкогенных типов ВПЧ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 и 68-й). Кроме того, в диагностическом алгоритме использовали расширенную кольпоскопию, осуществляли цитологическое исследование мазков с экзо- и эндоцервикса, окрашенных по методу Папаниколау (ПАП-тест).

Для лечения женщин назначали препарат глицирризиновой кислоты на основе корня солодки голой в виде спрея интравагинально («Эпиген Интим»). Курс лечения (два распыления дважды в день в течение 14 дней) чередовали с 2-недельными перерывами; общая длительность терапии составила 3 мес. Результаты лечения оценивали по окончании курса терапии и через 3 мес после завершения использования препарата (чтобы удостовериться в отсутствии возможных рецидивов). Группа контроля состояла из 31 женщины, не получавшей такого лечения.

Глицирризиновая кислота показала себя с очевидно хорошей стороны. Кроме выраженного клинического улучшения (жалобы на зуд и выделения к концу исследования предъявляли 10% женщин основной группы и 19,4% группы контроля) заметно сократилась частота выявляемого при визуальном осмотре цервицита: в основной группе с 32 до 5%, а в группе контроля всего лишь с 41 до 26%. Сокращение числа цервицитов более чем в 2 раза на фоне лечения и сохранение терапевтического эффекта через 3 мес после отмены лечения свидетельствуют о присутствии противовоспалительного компонента в многостороннем комплексном механизме действия препарата. Частота выявления атипических изменений при кольпоскопии также достоверно сократилась — с 40 до 16% с аналогичным сохранением терапевтического эффекта в течение 3 мес после окончания лечения. Частота элиминации вируса в обеих группах была сопоставимой, но в основной группе 36% выздоровлений произошло через 6 мес лечения, а в группе контроля аналогичная частота самопроизвольных элиминаций наблюдалась через 10–18 мес¹⁷.

Схемы применения спрея глицирризиновой кислоты при папилломавирусной инфекции

Клиническое состояние	Схема применения спрея
Пациентки из группы риска по заражению ВПЧ (см. комментарий)	До и после полового акта
Бессимптомное носительство ВПЧ	Курсами по 7–10 дней, 2 раза в день на протяжении 6 мес
Аногенитальные кондиломы	До удаления кондилом — 7–10 дней 2–3 раза в день После удаления — курсами 7–10 дней 2–3 раза в день
Интраэпителиальные неоплазии (CIN I–II)	До деструкции — 7–10 дней 2 раза в сутки После деструкции — с 10-х суток до 5 раз в день После эпителизации — курсами 7–10 дней 2 раза в день на протяжении 6 мес

По результатам ПАП-теста цитологическая картина полностью нормализовалась у 29% пациенток. Частота обнаружения в мазках признаков воспаления и атипии плоских клеток неясного значения снизилась более чем вдвое, что и объясняет положительную динамику. Выявленный при первичной диагностике случай интраэпителиального поражения высокой степени тяжести (HSIL) через 6 мес деградировал до лёгкой степени (LSIL).

И наконец, о противовирусной активности препарата глицирризиновой кислоты можно судить по элиминации вирусной ДНК, наблюдавшейся у шести (24%) из 25 женщин на фоне 3 мес лечения и через 6 мес — ещё у двух, что в целом составило восемь пациенток (36%).

Таким образом, результаты исследования позволяют его авторам говорить об эффективности глицирризиновой кислоты в лечении папилломавирусной инфекции у молодых женщин, в том числе в рамках диспансерного наблюдения при интраэпителиальных поражениях лёгкой степени.

«Тепличная» репарация

Немаловажное свойство глицирризиновой кислоты — регенерирующее действие — было весьма наглядно продемонстрировано в недавнем ретроспективном анализе амбулаторных карт 215 пациенток. Сразу после деструктивного лечения выраженных дисплазий шейки матки 100 пациенткам был назначен спрей глицирризиновой кислоты; остальные 115 женщин вошли в группу сравнения. У лечившихся препаратом активированной глицирризиновой кислоты послеоперационный период протекал необычно гладко — без стеноза цервикального канала, рубцовой деформации шейки матки¹⁸. Струп, образовавшийся после деструктивного вмешательства, на фоне лечения указанным спреем отслаивался без кровянистых выделений; в 57,1% наблюдений кровяных выделений не было вообще (при этом в группе сравнения у восьми женщин возникло умеренное кровотечение, остановленное лишь с помощью радиохирургической коагуляции).

Отторжение струпа в основной группе происходило на 5–7-е сутки после операции у 70% пациенток, тогда как в контрольной группе данная промежуточная точка была достигнута лишь на 7–10-е сутки и только у 58,3% женщин. В среднем при использовании глицирризиновой кислоты после любых форм хирургического лечения выраженных форм дисплазии шейки матки эпителизация заканчивается через 4–5 нед у 2/3 пациенток, что на 14 дней быстрее, чем в группе контроля¹⁹.

Таким образом, глицирризиновая кислота с полной уверенностью может быть включена в довольно скромный список действительно эффективных средств для лечения и профилактики вирусных заболеваний половых органов. Кроме того, препарат допустимо рекомендовать для улучшения трофических процессов в слизистой оболочке влагалища и шейки матки в программах лечения заболеваний этой области.



Глицирризиновая кислота — один из тех редких примеров, когда действующее вещество растительного происхождения доказывает свою состоятельность и высокую эффективность. В случае солодки спектр противовирусной активности, включающий в том числе ВИЧ, действительно поражает воображение и позволяет питать самые смелые надежды.

Универсальность воздействия заставляет научный мир проводить дальнейшие изыскания: например, поиск по словам «glycyrrhizin virus» в электронной базе данных PubMed (база данных Национальной медицинской библиотеки США, индексирующей большинство качественных проведённых исследований в медицине) выдаёт 158 ссылок, из которых восемь — за 2012 год.

Вероятно, в ближайшем будущем «лекарство от ста болезней» имеет все шансы подтвердить свою эффективность именно в таком числе диагнозов. 

Библиографию см. на с. 86–87.

Действующее начало

Современная лекарственная форма глицирризиновой кислоты — аэрозольный спрей «Эпиген» — оказывает противовоспалительный, иммуномодулирующий и противовирусный эффекты впечатляюще широкого спектра. Целебные свойства корня солодки голой (*Glycyrrhiza glabra*) известны более 7 тыс. лет, однако детальное изучение её противовирусных свойств началось в 70-х годах XX века. Сегодня в клинической практике используется модифицированная молекула, на 41% более активная, чем тритерпены экстракта корня солодки голой.

Активированная глицирризиновая кислота прерывает репликацию вирусов на ранних стадиях, провоцирует разрушение капсида вириона («раздетый» вирус уже не способен проникнуть в клетку)^{14–16}.

Мутантные штаммы вирусов, резистентные к другим противовирусным средствам (таким, как ацикловир), настолько же чувствительны к глицирризиновой кислоте, как и немутантные штаммы. Активированная глицирризиновая кислота существенно тормозит выброс кининов и синтез простагландинов в зоне воспаления. Регенерирующее действие обеспечивает ускоренную репарацию кожи и слизистых оболочек.

Спрей «Эпиген Интим» был зарегистрирован в России в 2007 году как первый (и до настоящего времени единственный) препарат с официальным показанием «профилактика инфицирования папилломавирусной инфекцией».

Препарат разрешён к применению у беременных на любых сроках и во время кормления грудью.



неоднозначное бремя женственности

Готовы ли гинекологи лечить заболевания молочных желёз?
Коллегиальное обсуждение ситуации



Автор: Игорь Александрович Алеев, канд. мед. наук, научный эксперт-обозреватель StatusPraesens; по материалам выступлений проф. Тамары Викторовны Овсянниковой, проф. Ирины Михайловны Ордианц, проф. Марины Борисовны Хамошиной (Москва)

Согласно «новому» Порядку оказания акушерско-гинекологической помощи (приказ №808н), лечение заболеваний молочных желёз уже с конца 2010 года окончательно перешло в сферу ответственности акушеров-гинекологов. С момента подписания приказа прошло уже больше 2 лет, однако кардинальных изменений в этой области так и не случилось: далеко не каждый акушер-гинеколог страны считает своим долгом уделить внимание молочным железам.

Именно поэтому в сентябре 2012 года в рамках V Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» в Сочи активно обсуждался чрезвычайно насущный вопрос: готовы ли гинекологи своевременно диагностировать и качественно лечить болезни молочных желёз?

Как сообщил модератор заседания проф. Виктор Евсеевич Радзинский, профессия маммолога была введена в СССР ещё в 60-е годы XX века, однако, к сожалению, благие начинания не были развиты до стройно функционирующей системы: регламент работы для врачей вновь созданной специальности детально разработан не был.

С момента, формально разрешившего акушерам-гинекологам не интересоваться данной частью репродуктивной системы, начались бесконечные хождения женщин, нуждающихся в обследовании и лечении молочных желёз, от одного специалиста к другому. Ситуацию серьёзно осложнял тот факт, что свежие испечённые маммологи, на скорую руку

переучившиеся из онкологов и хирургов (а позднее — и из рентгенологов), поначалу перенесли в новую отрасль старые привычки и часто обращали внимание лишь на уже сформировавшиеся заболевания молочной железы (готовый субстрат для выявления и немедленной операции).

Спустя полвека стала совершенно очевидна тупиковость такого подхода, поскольку молочная железа чрезвычайно зависима от функций яичников и всей эндокринной системы. Изолированных заболеваний молочной железы не бывает: их диагностируют у 76% гинекологических больных, и наоборот — гинекологическая заболеваемость у этого контингента составляет 115%, т.е. на каждую женщину с болезнями молочных желёз приходится более одного гинекологического диагноза. В итоге десятилетиями маммологи, не осознавая патогенетической взаимосвязи, продолжали лечить болезни молочных желёз и не обращали внимания **на их причину — дисбаланс всей репродуктивной системы**. Именно такой подход следует считать первой серьёзной идеологической ошибкой российской маммологической службы в целом.

Второй серьёзный промах, как ни странно, **популяризация самопальпации молочных желёз** в ущерб пропагандированию обязательного ежегодного посещения специалиста. Обычное внимательное изучение этого вопроса выявило, что в тот момент, когда пациентка сама может что-то нащупать в железистой ткани, в случае злокачественных поражений опухоль таких размеров уже успевает дать метастазы. А между тем женщина, убеждённая в эффективности самопальпации, до-

бросовестно выполняет полученные рекомендации и полагает, что совершенно здорова. В том числе поэтому она игнорирует, например, ежегодные маммографию и ультразвуковое исследование. В результате очаговые образования менее 1,5 см в диаметре остаются незамеченными. А ведь даже врач, имеющий обширный опыт пальпации, на муляже обнаруживает лишь четыре из семи патологических очагов и только те, которые больше 1 см. Сегодня очевидно, что достоверно диагностировать опухолевые образования на ранних стадиях можно только инструментальными методами.

В странах Европы гинеколог не сможет работать по специальности, пока не научится проводить операции на молочных железах по поводу опухолей. По всей вероятности, зарубежные коллеги хорошо осознают, что удалить фибroadеному — ещё не значит вылечить женщину, а в полноценности реабилитационных мероприятий врач должен быть заинтересован не меньше, чем в удалении объёмного образования. В российском здравоохранении пациентку со злокачественной опухолью логичнее направить к онкологу, однако лечение остальных, нераковых заболеваний молочных желёз (равно как и всей репродуктивной системы) **должно** проходить под

[Даже врач с обширным опытом пальпации обнаруживает на муляже лишь четыре из семи образований — больше 1 см.]

ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ («МАММОЛОГИЧЕСКОЕ ОКНО»)

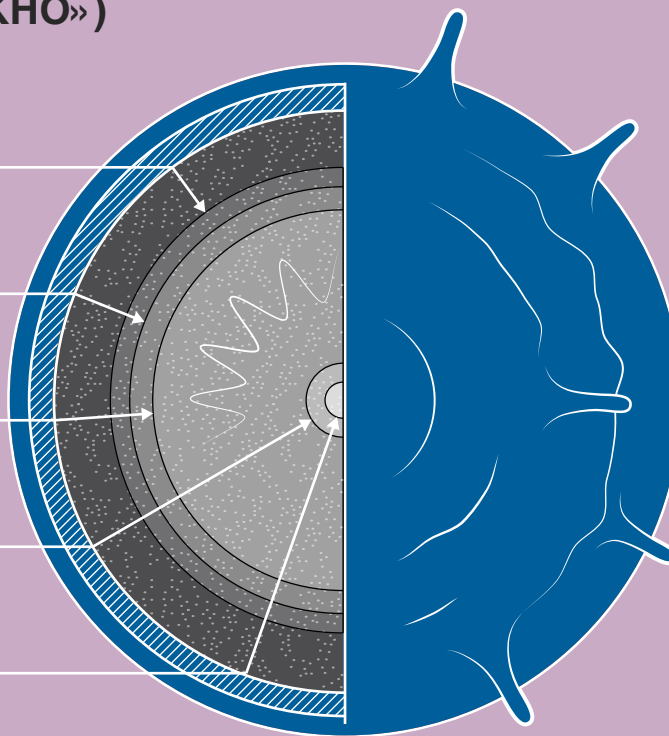
От 12 мм
Самопальпация

От 11 мм
Клиническая картина, пальпация врачом

От 9,8 мм
Пальпация врачом-специалистом

От 1,9 мм
УЗИ

От 0,9 мм
Рентгенография





© Андрей Некрасов / фотобанк Лори

тщательным контролем гинеколога, ведь одного удаления патологического образования недостаточно, важны последующая реабилитация, диспансерное наблюдение. «Должно», но так происходит далеко не всегда, о чём красноречиво свидетельствует печальная статистика повторных операций на молочной железе. Их в России образца 2010 года — 27%.

О конкретных клинических ситуациях и важности тонкого понимания взаимосвязи поражений молочных желёз с гинекологическими и эндокринными заболеваниями и шла речь на заседании 9 сентября 2012 года в Зимнем театре города Сочи.

[Хирургического удаления патологического образования из молочной железы мало для выздоровления. Важны реабилитация, диспансерное наблюдение.]

Пролактин — репродуктивный хулиган

Обсуждение проблем гиперпролактинемии, приуроченное к интерактивному сообщению **проф. Тамары Викторовны Овсянниковой** (Москва) «Состояние молочных желёз и принципы терапии гиперпролактинемии», началось с клинического разбора одного из типичных случаев.

Пациентка 32 лет обратилась к гинекологу по поводу нагрубания и болезненности молочных желёз за 5—7 дней до начала менструации, раздражительности и быстрой утомляемости. Выделение молозива продолжалось на протяжении 1,5 лет (галакторея не прекратилась после родов). Наследственность отягощена раком молочной железы у матери. В анамнезе пациентки — криодеструкция эктопированного цилиндрического эпителия шейки матки, трубная беременность. Становление менструальной функции проходило без особенностей. Первая беременность прервана искусственным абортom в 18 лет,

после чего следующая беременность была трубной. Только после лечения бесплодия наступила третья беременность; роды в 27-летнем возрасте. Второго ребёнка пациентка родила в 30 лет.

В момент обращения менструальный цикл сохранён, восстановился через полгода после родов на фоне лактации (грудное вскармливание продолжалось 8 мес). При объективном обследовании обращал на себя внимание повышенный индекс массы тела. Молочные железы были мягкими и безболезненными (10-й день менструального цикла), обильно выделялось молозиво. Результаты гинекологического осмотра без отклонений от нормы.

Лектор предложила присутствующим оценить достаточность и правильность проведённого обследования: на 5-й день менструального цикла взяты влагалищные мазки (II степень чистоты), выполнено УЗИ органов малого таза (отклонений не выявлено), исследовано содержание пролактина и прогестерона (физиологические значения).

74% участников обсуждения категорически не согласились с объёмом назначений — недостаёт инструментального исследования молочных желёз (УЗИ/маммография), определения активности гормонов щитовидной железы и онкомаркеров BRCA 1-го и 2-го типов. Наиболее внимательные участники обсуждения отметили, что определение концентрации прогестерона значительно информативнее во вторую фазу менструального цикла. Общим итогом интерактивного голосования стал вывод о катастрофической недостаточности диагностических назначений.

Каким же был результат неправильного обследования (скудная и несвоевременная оценка гормонального профиля, упущение важного факта — регулярности менструального цикла)? Безосновательный диагноз «Гипофункция яичников. Недостаточность лютеиновой фазы. Транзиторная гиперпролактинемия. Галакторея». Из всего имеющегося спектра болезней у конкретной пациентки правильно была диагностирована лишь галакторея.

Дальше интереснее — неверный диагноз повлёк за собой неправильное лечение: пациентке был назначен каберголин («Достинекс») по 1/4 таблетки 2 раза в неделю в течение 4 мес.

Разбирая ошибки, проф. Т.В. Овсянникова отметила, что агонисты допамина, в том числе каберголин, показаны только при однозначно доказанной гиперпролактинемии (функциональной либо обусловленной наличием аденомы), а в данном случае никаких подтверждений гиперпролактинемии у пациентки так и не было получено. А поскольку концентрация пролактина «подскакивает» на фоне стресса, даже если бы в результате проведённого обследования эпизод повышенного содержания пролактина и был установлен, то всё равно его нельзя было бы считать достаточным основанием для диагноза «гиперпролактинемия» и начала соответствующего лечения.

Ещё одно важное замечание: далеко не каждый случай подтверждённой гиперпролактинемии находится в компетенции гинеколога. Например, лечить пациентку в случае сочетания

повышенного содержания пролактина с гипотиреозом — задача эндокринолога, а женщину с диагностированной макропролактиной следует направить к нейрохирургу. В компетенции гинекологов находится только восстановление менструального цикла и репродуктивной функции, купирование галактореи и нормализация состояния молочных желёз. Таким образом, гиперпролактинемия как диагноз требует довольно обширного обследования и зачастую консультаций смежных специалистов, чего в данном случае проведено не было.

В чём же на самом деле нуждалась пациентка из клинического примера? Если бы визуализирующие методы показали отсутствие объёмных образований в молочной железе, то на фоне **неповышенного** уровня пролактина возникли бы объективные показания для лечения фиброзно-кистозной мастопатии, галактореи

[Лечить сочетание гиперпролактинемии с гипотиреозом — задача эндокринолога, макропролактинома — работа нейрохирурга, а гинекологу остаётся только подтверждённая КТ или МРТ микропролактинома.]

Бензольные кольца Вселенной

К стероидным ксенобиотикам относят любые промышленные соединения, имеющие в своей химической структуре гонан (стеран, циклопентанпергидрофенантрен). Эта знакомая нам ещё со студенческого курса биохимии структура лежит в основе самых различных соединений — стероидных гормонов, глюкокортикоидов, холестерина, жёлчных кислот, сердечных гликозидов и даже глицирризиновой кислоты, активного начала корня солодки. К гонану в 17 возможных положениях могут присоединяться различные функциональные группы, что образует все возможные вещества стероидного ряда. Наилучшим образом это разнообразие иллюстрирует перечень стероидных гормонов: от андрогенов и альдостерона до кортизола и эстрогенов. И самое любопытное, что почти каждое из этих веществ имеет сродство к рецепторам стероидных гормонов, в том числе половых.

К сожалению, гонан также составляет основу **стероидных ксенобиотиков**, микродозы которых поступают в организм с пищей (фортификаторы кормов скота, удобрения и др.). И хотя использование указанных ксенобиотиков в животноводстве полностью соответствует ГОСТам и утверждённым техническим регламентам, сегодня нутрициологи признают, что учесть количество, структуру этих примесей, а также возможное влияние на человеческий организм очень непросто.

Об экзогенных стероидах, используемых вполне легально, но часто по недомыслию, например, на птицефабриках, журнал SP напишет в одном из ближайших номеров.



[В России фитопрепарат на основе витекса священного зарегистрирован для лечения фиброзно-кистозной мастопатии, мастодинии, предменструального синдрома, недостаточности жёлтого тела.]

и масталгии. У женщин с беременностью в анамнезе галакторея бывает связана или с абсолютным увеличением концентрации пролактина, или с повышенной чувствительностью рецепторов молочных желёз к эндогенным стероидам (эту ситуацию выявляют у 20–25% женщин с галактореей).

В этой ситуации целесообразно было бы начать терапию с наиболее мягкого воздействия на репродуктивную систему широко известным лекарственным препаратом на основе витекса священного («Мастодион»). В России он зарегистрирован для лечения фиброзно-

кистозной мастопатии, мастодинии, предменструального синдрома, недостаточности жёлтого тела.

Если бы при сходной клинической картине всё же была обнаружена умеренная гиперпролактинемия (не более 1000 мМЕ/мл в двух отдельно взятых пробах), назначением первой линии также мог бы стать препарат на основе витекса священного «Циклодинон». Согласно результатам плацебо-контролируемого двойного слепого исследования¹, на фоне лечения у 86% пациенток с циклической масталгией снижается содержание пролактина в крови, у 65%

восстанавливается менструальный цикл, уменьшаются симптомы масталгии. При непереносимости или противопоказаниях к приёму агонистов дофамина назначение лекарственных препаратов на основе *Vitex agnus castus* в целом ряде ситуаций оказывается достойной терапевтической альтернативой^{2,3}.

Возвращаясь к главной теме заседания, проф. Т.В. Овсянникова высказала свою точку зрения на вопрос, насколько эффективным будет лечение заболеваний молочных желёз в целом, если его будет проводить гинеколог. По данным докладчика, нормализация состояния молочных желёз возможна в 25–42% случаев (при этом фиброзные компоненты, жировая инволюция, конечно, сохраняются). Даже в тех исключительных случаях, когда основная роль в терапии передана врачу другой специальности, гинекологу необходимо быть в курсе происходящего, поскольку лечение любых заболеваний репродуктивной сферы предусматривает обязательные поправки на состояние молочных желёз — эта информация должна прозвучать в описании анамнеза, эндокринного статуса, а также в плане лечения.

1000 разрезов в год

Впечатляющие цифры прозвучали эпиграфом к сообщению проф. Ирины Михайловны Оргиянц «Современные подходы к лечению мастопатии: известные факты и новые сведения» — в 2010 году неуклонно возрастающее число хирургических вмешательств на молочных железах превысило соты тысяч рубж. И это лишь часть проблемы. Среди вошедших в статистику операций чрезвычайно много повторных, что иллюстрирует низкое качество оказания помощи больным с доброкачественными заболеваниями молочных желёз: четверть пациенток попадают на операционный стол повторно, причём число последовательных вмешательств достигает и четырёх, и даже семи. Нужны ли другие доказательства того, что пациентки не получают послеоперационной реабилитации и патогенетического лечения?

Сбои в нейрогуморальной регуляции менструального цикла — не единственный гормонально обусловленный элемент

патогенеза заболеваний молочных желёз. Не меньшую роль в возникновении данной группы нарушений могут играть стероидные ксенобиотики (поступающие извне с пищей и водой), которые конкурентно связываются с рецепторами к половым гормонам.

Как бы то ни было, именно глобальность воздействия любых гормоноподобных и гормональных веществ (как чужеродных, так и эндогенных) на рецепторный аппарат **всей** репродуктивной системы обуславливает неоспоримую связь и общность многих гинекологических болезней (миомы матки, эндометриоза, гиперплазии эндометрия) и доброкачественных заболеваний молочных желёз — гормонорецепторные ткани на неблагоприятные раздражители реагируют синхронно.

Понимание этой проблемы диктует, во-первых, необходимость перекрёстного скрининга всех больных, обращающихся как с жалобами, относящимися к репродуктивной системе, так и с проблемами молочных желёз. Во-вторых, следует признать, что осуществить такой гинекологически-маммологический скрининг, уделив должное внимание инструментальным методам диагностики (УЗИ, маммографии), не удастся в объём формирования единой службы гинекологов и маммологов. Отступать некуда: кроме гинекологов, лечить заболевания молочной железы некому, поскольку участково-территориальный принцип в нашей стране соблюдается только терапевтами и акушерами-гинекологами.

Что касается терапии диагностированных нарушений, то диффузные доброкачественные заболевания молочных желёз также находятся в ведении участкового гинеколога. Для этой цели в настоящее время применяют несколько групп препаратов (прогестагены, КОК, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов, агонисты дофамина, фитопрепараты). Например, при трансдермальном нанесении геля с гестагеном последний снижает проницаемость капилляров, нормализуя функцию железистого эпителия, в результате чего отёк тканей молочной железы спадает вместе с субъективными симптомами масталгии. А уже упоминавшийся экстракт витекса священного ещё заметнее нормализует патологические предпосылки: его дофаминергическое влияние

[Предменструальное дисфорическое расстройство переводит довольно типичную и почти бытовую ситуацию в сферу ответственности психиатра.]

на лактотрофные клетки гипофиза подавляет нежелательную секрецию пролактина, устраняя дисбаланс концентраций эстрогенов и прогестерона.

Дисбаланс жидкостей.

Почти по Гиппократу

Ещё одна «ничейная» клиническая ситуация, когда пациентка с жалобами на дискомфорт в молочных железах оказывается как бы между огней зоны профессионального интереса разных специалистов — предменструальный синдром (ПМС). По мнению проф. **Марины Борисовны Хамошиной**, у многих практикующих врачей, как акушеров-гинекологов, так и маммологов, нет однозначной тактики в отношении ПМС. Корень проблемы заключается в необычайном разнообразии проявлений заболевания и существовании определённых разночтений в том, что представляет собой предменструальный синдром и насколько вообще его нужно лечить.

Сложный симптомокомплекс нервно-психических, вегетативно-сосудистых и обменно-эндокринных нарушений, возникающий в предменструальные дни и исчезающий после начала менструального кровотечения у каждой четвёртой регулярно менструирующей женщины, у 4% из них достигает степени предменструального дисфорического расстройства (ПМДР)⁴, превращая довольно типичную и почти бытовую ситуацию в проблему, относящуюся к ведению большой психиатрии.

ПМС в большей степени подвержены современные горожанки, испытывающие стрессы и значительные психические

Истоки настроения

В рамках предменструального дисфорического расстройства за 2–3 дня (а иногда и раньше) до менструации в циклическом режиме у женщины падает настроение и резко ухудшается общее физическое состояние. Ухудшение состояния настолько выражено, что нарушает привычный образ жизни и даже работоспособность. С началом менструации состояние нормализуется, возникает ремиссия, которая продолжается не менее 7–12 дней. О том, насколько психиатры не готовы взять заботу о таких пациентках на себя, косвенно свидетельствует классифи-

кация данного нарушения — по DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, аналог МКБ в психиатрии)⁴ его кодируют как «Расстройство настроения неуточнённое». Кстати, в МКБ-10 нозология входит в предменструальный синдром и шифруется как N94.3 — «Синдром предменструального напряжения».

Пользуясь эпидемиологической статистикой, психиатры установили, что около 70% женщин с биполярным расстройством страдают также и ПМДР, а 30–60% женщин с предменструальной дисфорией имеют в анамнезе

большой депрессивный эпизод. Такое интригующее наложение симптомов вызывает горячие споры о том, можно ли считать ПМДР (тяжёлую форму ПМС) действительно независимым расстройством или это предменструальное обострение иных аффективных состояний⁵. В пользу первой версии свидетельствует то, что при ПМДР клинически значимы и другие признаки, типичные для ПМС, в том числе повышенная чувствительность и нагрубание молочных желёз, ощущение вздутия живота и другие циклические симптомы, связанные с задержкой жидкости в организме.

нагрузки, отмечающие постоянный недостаток времени. На течение ПМДР не влияют обострения других заболеваний. Диагноз подтверждают по итогам наблюдения за пациенткой в течение двух последовательных менструальных циклов.

Несмотря на многочисленные научные работы, этиология ПМС и ПМДР до конца не ясна до сих пор, однако кое-что всё же известно⁶. С возрастом распространённость ПМС только растёт: в 30 лет заболевание наблюдают у 47% женщин с регулярными менструациями, а в 40–49 лет (при наличии регулярных менструаций) — уже у 55%. ПМС ассоциирован с нарушениями гипоталамо-гипофизарной системы, гиперпролактинемией, сбоями в обмене минералокортикоидов, избыточным содержанием простагландинов. В целом причинно значимыми могут оказаться любые эндокринные нарушения, изменяющие баланс жидкости в организме. При этом решающим фактором оказывается не концентрация половых гормонов и нейромодуляторов, а индивидуальная реакция на колебания в течение менструального цикла и повышенная тропность рецепторов

[Эффективности КОК, содержащих дроспиренон, в терапии ПМС посвящён систематический обзор, опубликованный в феврале 2012 года.]

к стероидным гормонам. Именно такие колебания напрямую изменяют выработку и выброс многочисленных нейромедиаторов, влияющих на настроение: серотонина, катехоламинов, ГАМК, опиатов.

Подход к лечению, безусловно, должен быть комплексным. Сбалансированное питание, ограничение приёма жидкости и соли накануне менструации призваны устранить фактор дефицита важных нутриентов и минимизировать склонность к отёкам, в том числе дискомфорт в молочных железах. Нормализация режима труда и отдыха (в первую очередь сна и бодрствования) способствует устранению стрессовых влияний на гипоталамо-гипофизарную систему и чрезмерного синтеза пролактина, а умеренная и регулярная физическая нагрузка повышает адаптационные способности, нивелируя неизбежные в современной жизни нарушения её распорядка дня.

Патогенетическая фармакотерапия (наряду с психотропными препаратами для коррекции ПМДР) представлена НПВС, антиэстрогенами, агонистами дофамина, гомеопатическими веществами. Особенно целесообразно назначение КОК — с учётом репродуктивного возраста целевой группы пациенток многим из них необходима надёжная профилактика нежелательной беременности, и одновременное влияние некоторых КОК на выраженность клинических симптомов ПМС реализует **лечебный** потенциал контрацептива (и приверженность использованию такого КОК будет выше!). Хотя ПМС не считают прямым показанием к назначению КОК, уже накоплен положительный опыт их применения. Без фитотерапии (лекарственные растительные, гомеопатические препараты) зачастую бывает сложно обеспечить пациентке с ПМС удовлетворительное

качество жизни. Поскольку некоторые фитопрепараты оказывают комбинированное, патогенетически-симптоматическое действие, их целесообразно применять даже в виде монотерапии в тех случаях, когда у пациентки есть противопоказания к приёму КОК, а также при мигренях. В частности, лекарственные средства, содержащие экстракты *Vitex agnus castus* («Мастодион»), оказывают допаминергический эффект, корригируя гиперпролактинемия, устраняют дисбаланс половых гормонов и нормализуют лютеиновую фазу цикла. Именно эффективность витекса священного для монотерапии при циклической масталгии стала предметом изучения в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании¹. Пациентки с дискомфортом в молочных железах, возникающим в среднем за 5 дней до начала менструации, были поделены на две группы: 48 женщин из основной группы получали по 30 капель препарата 2 раза в день, остальные 49 принимали плацебо. Уменьшение болевых ощущений, выраженное по визуальной аналоговой шкале, составило в основной группе от 21,4 до 33,7 мм, а в группе контроля — от 10,6 до 20,3 мм; таким образом, разница, демонстрирующая лечебный потенциал препарата, оказалась достоверной ($p=0,006$).

Вообще лекарственные средства на основе витекса священного изучены давно и детально. Одна из наиболее показательных работ — двойное слепое исследование с участием 121 пациентки, где действие «Мастодиона» сравнивали не только с плацебо, но и с «иконкой эффективности» — гестагенами⁸. При этом интенсивность мастодинии достоверно снизилась у 74,5% пациенток, принимавших «Мастодион» в течение 3 мес. Эффективность плацебо составила 36,8%, а гестагены, фавориты в патогенетическом лечении мастопатии, смогли обеспечить 82% улучшений. Примечный случай для клинической практики, когда эффективность одного фитотерапевтического средства сопоставима с эталонным гормональным эффектом.



Эндокринные нарушения во всём многообразии проявлений и сочетаний способны превратить молочную железу в источник дискомфорта, дисфории, стресса, а без своевременного и адекватного лечения — даже привести к смертельно опасному раку. С тех пор как приказом №808н лечение заболеваний молочных желёз оказалось рекомендовано гинекологам, у миллионов женщин появился реальный шанс обрести полноценное репродуктивное здоровье под ответственным наблюдением **одного** специалиста.

Однако настоящая помощь невозможна без внедрения тотального единого гинекологического и маммологического скрининга, без патогенетической общности назначаемой терапии. В свою очередь врачам следует не только чётко понимать, но и доносить до пациенток, что пальпацию молочных желёз нельзя считать панацеей. Лишь регулярное проведение аппаратной диагностики позволяет вовремя выявить опухолевые образования. **SP**

phytoneering

Целебная сила растений

Мастодинон®

Растительный негормональный препарат

Нежная забота
о Вашей груди



Рег. уд.
П № 014026/02 от 09.10.2007
П № 014026/01 от 09.10.2007

Лечение мастодии, ПМС и диффузных форм мастопатии

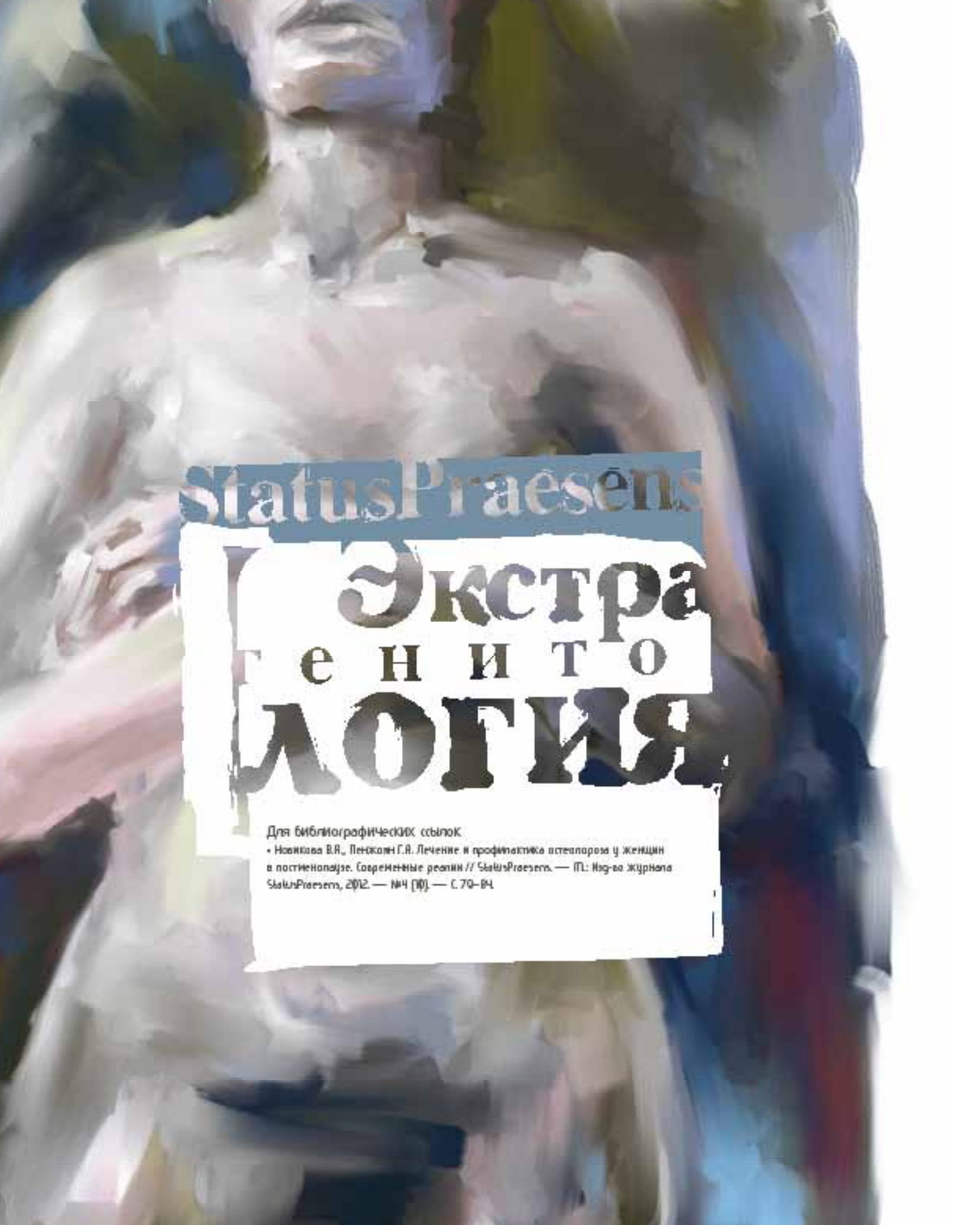
- Способствует нормализации гормонального фона
- Устраняет боли в молочных железах
- Улучшает самочувствие в период критических дней



BIONORICA®

The **phytoneering** company

<http://www.bionorica.ru>

The background of the page is an abstract, painterly composition. It features a classical statue of a woman, possibly a Greek or Roman figure, rendered in a soft, painterly style. The statue is positioned in the center, with its head tilted back and arms outstretched. The colors are muted, with a palette of blues, greys, and earthy tones. Overlaid on this background is a large, white rectangular box that contains the main title and a reference. The text is in a mix of serif and sans-serif fonts, with some words in a stylized, bold font. The overall aesthetic is academic and artistic.

StatusPraesens

Экстра генито ЛОГИЯ

Для библиографических ссылок

• Новикова В.А., Пенюхин Г.А. Лечение и профилактика остеопороза у женщин в постменопаузе. Современные реалии // StatusPraesens. — М.: Изд-во Журнала StatusPraesens, 2012. — №4 [10]. — С. 70–84.

НЕВЫНОСИМАЯ хрупкость бытия

Лечение и профилактика остеопороза у женщин в постменопаузе.
Современные реалии



Авторы: Владислава Александровна Новикова, докт. мед. наук, доц. кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС КубГМУ (Краснодар); Григорий Артёмович Пенжоян, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС КубГМУ, главный врач МБУЗ «Городская больница №2 КМЛДО» (Краснодар)

Копирайтинг: Ольга Катаева

Экономический подъём, улучшение качества жизни и медицинской помощи привели к увеличению продолжительности жизни современного человека. Одновременно те же факторы способствуют заметному старению общества. Одно из неизбежных следствий — безудержный рост числа тяжёлых переломов у людей пожилого возраста.

«Безмолвная эпидемия» остеопороза — это уже не просто слова, а реалии наших дней.

Каким образом эта проблема касается практикующих акушеров-гинекологов? Согласно вектору развития современной медицины, в том числе её профилактической составляющей, женщины постменопаузального возраста, посещающие гинеколога, должны попадать в сферу интересов специалиста, мыслящего широкими категориями, несколько выходящими за рамки репродуктивной системы, но в целом способными улучшить гинекологическое здоровье пациентки и качество жизни, в том числе в период постменопаузы.

При этом следует помнить, что в целом опасности остеопороза для жизни конкретного человека в настоящее время недооцениваются.

Смертельный риск

По данным ООН, в период 2000—2050 годов ожидается удвоение числа пожилых людей в мире (в возрасте 60 лет и старше) с 10 до 22%, что будет сравнимо с количеством детей (в возрасте от 0 до 14 лет). В результате этого исторического демографического перехода — от высокого уровня рождаемости и смертности к низкому —

впервые в истории пожилые и молодые будут составлять равные доли в населении мира.

В 2010 году Международный фонд остеопороза (IOF) опубликовал данные, согласно которым остеопорозом страдают около 75 млн человек в Европе, США и Японии¹. В США в 2010 году состояние минеральной плотности кости соответствовало остеопении у 40 млн человек, остеопорозу — у 14 млн. По прогнозам IOF, к 2050 году за счёт общего старения населения во всём мире заболеваемость переломами бедренной кости увеличится на 240% у женщин и на 310% у мужчин.

Ситуация выглядит ещё более драматичной, если анализировать не заболеваемость, а смертность. Совокупный риск гибели от последствий остеопоротических переломов бедренной кости, предплечья и позвоночника эквивалентен риску смерти от сердечно-сосудистых заболеваний!

В 50 лет риск смерти, связанный с переломом бедренной кости, составляет 2,8% и увеличивается с возрастом, что сопоставимо с риском смерти от рака молочной железы и в 4 раза выше, чем от рака эндометрия. Инвалидность вследствие остеопороза в странах Европы по частоте превышает таковую от рака

[Отмечено, что утрата 10% костной массы в позвонках удваивает риск переломов позвоночника. Аналогичная потеря 10% костной массы бедренной кости способствует увеличению риска перелома шейки бедренной кости в 2,5 раза.]

Лепты в индивидуальную копилку уязвимости

Факторы риска остеопороза по данным Клинических рекомендаций Российской ассоциации по остеопорозу² и ВОЗ³:

- возраст (старше 65 лет);
- низкая минеральная плотность костей (МПК);
- предшествующие переломы вследствие хрупкости кости, особенно с давностью не более 5 лет с момента предыдущего перелома;
- наследственность (семейный анамнез остеопороза);
- европеоидная раса;
- ИМТ менее 21 кг/м² и/или масса тела менее 58 кг;
- склонность к падениям (падения относятся к независимым факторам риска развития переломов, и системные мероприятия по их предупреждению уменьшают число повреждений);
- системный приём глюкокортикоидов более 3 мес;
- недостаток потребления кальция, дефицит витамина D₃;
- сопутствующие заболевания (сахарный диабет, ревматоидный артрит, целиакия, гипо- и гипертиреоз, хронические заболевания почек);
- низкая физическая активность, длительная иммобилизация конечностей;
- курение, злоупотребление алкоголем.

Факторы риска постменопаузального остеопороза⁴:

- ранняя (40–44 года) или преждевременная менопауза (36–39 лет);
- овариэктомия у пациенток молодого возраста (хирургическая менопауза);
- нарушения менструального цикла в анамнезе (олиго- и дисменорея, позднее начало менструаций);
- бесплодие;
- более трёх беременностей и родов;
- длительность грудного вскармливания более 6 мес;
- пациентки после химиотерапии по поводу рака любой локализации.

Комментарий SP. Если внимательно рассмотреть все перечисленные факторы, становится понятно: в группе риска оказываются **практически все женщины**, например, кормившие детей грудью в соответствии со всеми современными рекомендациями.

(за исключением рака лёгких) и сравнима с различными хроническими неинфекционными заболеваниями (артериальной гипертензией, бронхиальной астмой и ревматоидным артритом).

Составить точное представление о распространённости остеопороза в России довольно сложно, поскольку далеко не везде есть возможность костной денситометрии, да и необходимость самой диагностики и профилактики врачами и пациентами не осознаётся. Однако и у нас публикуют не самые радующие данные. Согласно исследованиям НИИ ревматологии РАМН, остеопороз поражает 34% женщин и 27% мужчин старше 50 лет; у 43% женщин и 44% мужчин определяют признаки остеопении. Таким образом, остеопорозом в России страдают около 14 млн человек (10% населения страны), а у 20 млн состояние минеральной плотности кости соответствует остеопении. В общей сложности реальный риск низкоэнергетических (остеопоротических) переломов имеют 34 млн наших сограждан. По прогнозам экспертов, к 2050 году дальнейшее старение российского населения увеличит число пациентов с остеопорозом на треть⁵.

Тем более удивительно, что при таком высочайшем риске для жизни проблема остеопороза обычно остаётся «за бортом» социально-ориентированных программ здравоохранения. Именно в этом заключается одна из главных контраверсий остеопороза в России. К сожалению, этот парадокс не единственный.

Женская доля

Если говорить о физиологической составляющей, то в целом прослеживается общая закономерность: максимальная костная масса достигается к 30 годам, а в дальнейшем возможна её потеря до 0,5–1% за 1 год. Женщины переносят фазу ускоренной потери костной массы в течение 3–5 лет после менопаузы (в среднем костная ткань теряет до 10% плотности в год), что значительно увеличивает риск переломов, особенно после 60 лет; при этом 80% переломов происходит у женщин старше 65 лет.

Переломы вследствие остеопороза у женщин выявляют в 1,6 раза чаще, чем у мужчин^{1–6,8}. Отмечено, что утрата 10% костной массы в позвонках удваивает риск переломов позвоночника. Аналогичная потеря 10% костной массы бедренной кости способствует увеличению риска перелома её шейки в 2,5 раза.

Перелом одной локализации повышает риск переломов любой другой локализации на 86%¹. Средний интервал между ними составляет 3,3 года. Иными словами, если женщина упала и сломала, например, предплечье — ждите второго перелома! А какой он будет локализации, зависит от того, насколько женщине «повезёт» во второй раз. При полном невезении она сломает шейку бедренной кости (если врач, который её наблюдает, не сделает из ситуации с первым переломом нужных выводов).

А ведь перелом шейки бедренной кости в самом деле по своей статистике трагичен. В течение первого года после перелома этой локализации погибают 20–24% пациентов. В следующие 5 лет риск смерти только возрастает. Кроме того,

такие повреждения неизбежно влекут за собой хронический болевой синдром, ограничение способности к передвижению — иными словами, почти все такие пациенты сразу превращаются в лежачих больных^{1,7,9}, нуждающихся в постоянном уходе.

К сожалению, слишком часто впервые задуматься о проблеме пациентку заставляет уже сам факт — перелом как манифестация остеопороза.

Немного физиологии

Остеобласты и остеокласты чувствительны к уровню половых гормонов в организме: эстрогены стимулируют остеобласты, а те, в свою очередь, накапливают соли кальция в костной ткани. В условиях сниженных концентраций эстрогенов в перименопаузу остеобласты лишаются привычного стимулирующего влияния, а рост концентрации паратгормона (также реакция паращитовидных желёз на сокращение эстрогенных стимуляций) активирует остеокласты. Главная функция последних — резорбция костной ткани с выведением из неё кальция. Кстати, именно поэтому столь распространённый способ профилактики остеопороза, как **простая дотация кальция в постменопаузе, никогда не будет эффективным**.

Просто не забыть

Так в чём же основные причины столь высокой статистики остеопоротических переломов, несвоевременной диагностики уровня минеральной плотности кости? Ответы на эти вопросы были найдены в рамках исследования IOF, в которое включили 11 стран¹. Среди причин, как всегда, оказались надежда «на авось» (женщины и врачи о риске остеопороза после менопаузы попросту не задумываются), врачебная лаконичность (с пациентками эту проблему врачи обсуждать не склонны), а также закономерное следствие первых двух факторов — **ненаправление на денситометрию**. Именно поэтому на популяционном уровне главная задача — начать лечение остеопороза **до** первого перелома — не решается.

Согласно заключению IOF (2010), минеральная плотность костной ткани

Мера плотности

Основной параметр, на который стоит обратить внимание при оценке риска остеопороза, — Т-критерий. Это среднее значение показателя минеральной плотности костной ткани, характерное для того возраста, в котором этот показатель на данном участке скелета достигает максимума.

Результат сравнения представляется в SD (стандартное отклонение) и в процентах к соответствующей норме. Изменения минеральной плотности кости за период наблюдения выражают в процентах или как скорость изменений за 1 год.

Согласно рекомендациям ВОЗ, диагностика остеопороза проводится на основании Т-критерия:

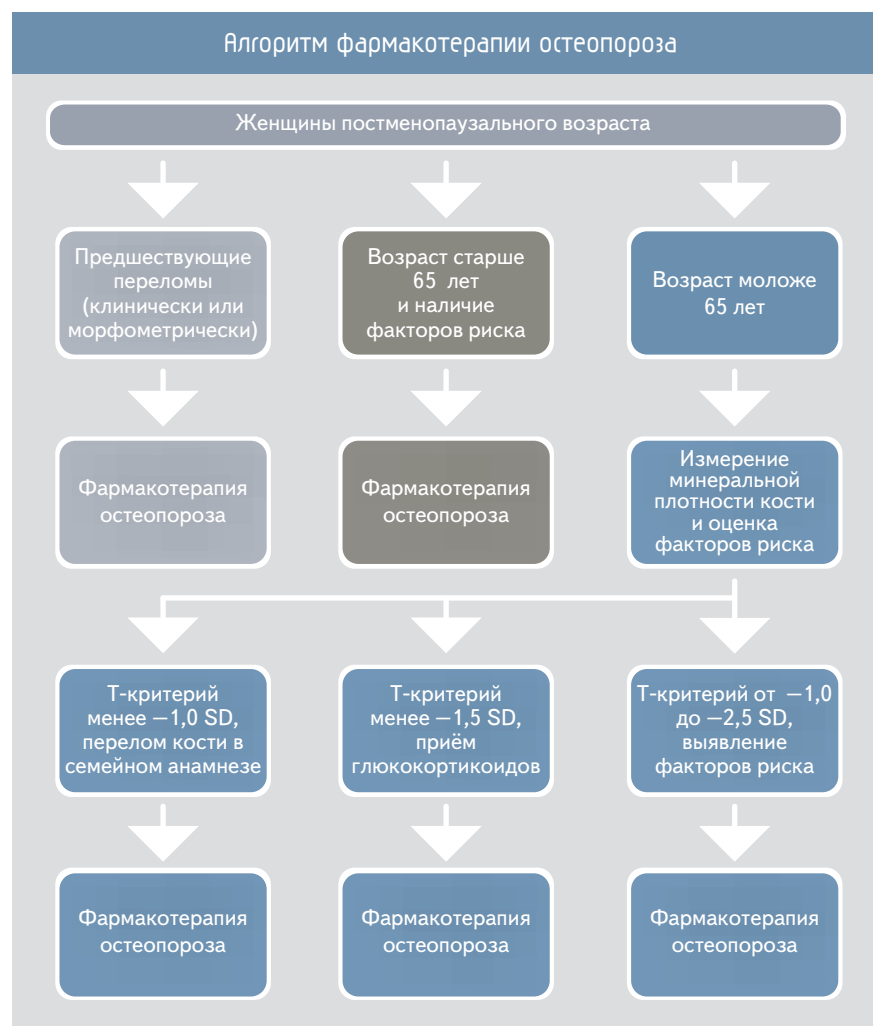
- в пределах **нормы** находятся значения, не превышающие +2,5 SD и не ниже –1 SD;
- значения ниже –1 SD, но выше –2,5 SD считают **остеопенией**;
- значения ниже –2,5 SD классифицируются как **остеопороз**;
- значения ниже –2,5 SD в сочетании хотя бы с одним переломом позвоночника или шейки бедренной кости — как **тяжёлый остеопороз**.



© Федор Королёвский / фотобанк. Лори

Тактика сохранения и восстановления минеральной плотности кости

Минеральная плотность кости, Т-критерий, SD	Диагноз	Риск переломов	Рекомендации
От +2,0 до -1,0	Норма	Низкий	Диета, физические упражнения, препараты Ca^{2+} и витамина D_3 (в качестве профилактики остеопороза схема показана пациенткам старше 60 лет и при наличии факторов риска)
От -1,0 до -2,5	Остеопения	Умеренный	Препараты Ca^{2+} и витамина D_3 , ЗГТ, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, бисфосфонаты
Менее -2,5	Остеопороз	Высокий	Бисфосфонаты, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, кальцитонин, стронция ранелат, альфа-кальцитриол (или витамин D_3) + препараты Ca^{2+}
Менее -2,5 в сочетании с переломами в анамнезе	Тяжёлый остеопороз	Очень высокий	Бисфосфонаты, паратиреоидный гормон, кальцитонин, стронция ранелат, альфакальцитриол (все средства в максимальных дозировках) максимально интенсивно + препараты Ca^{2+}



недостаточно исследуется даже в большинстве европейских стран. Очевидно, что для решения этой проблемы нужно, во-первых, обеспечить доступность самой денситометрии (в том числе с организационной точки зрения следует помнить о персонале, обученном методике сканирования), а во-вторых, информировать население и врачей о важности регулярной оценки минеральной плотности костной ткани.

Именно денситометрическое исследование даёт наиболее точное представление о минеральной плотности костной ткани. Сегодня предпочтение нужно отдавать **двуэнергетической рентгеновской денситометрии** как максимально информативному и достоверному методу. Преимущество методики состоит в том, что она не только отражает состояние костей скелета по программе «всё тело», имеет высокую разрешающую способность, но и оказывает меньшую лучевую нагрузку на организм пациента (при моноэнергетической денситометрии 3–4 миллирентгена, при двуэнергетической 2–3).

В Москве денситометрию можно пройти в нескольких клиниках и частных медицинских центрах. Стоимость процедуры составляет от 500 до 3000 руб. Обследование занимает не более 10 мин, практически везде его выполняют в день обращения.

Пока гром не грянул...

Так сложилось, что лечением остеопороза в большей степени занимаются травматологи (уже после первого перелома!) и малочисленные ревматологи. Но как часто к этим специалистам обращаются не тогда, когда уже имеется свершившийся факт — перелом, — а для его предупреждения? Ответ очевиден: увы, не часто. Да и манифестация заболевания, скорее всего, будет связана именно с переломом. Так что единственный врач, способный вовремя предупредить женщину о существующей угрозе, — акушер-гинеколог.

Именно к гинекологу обращаются женщины в позднем репродуктивном и перименопаузальном возрасте. Это тоже далеко от 100%, но намного чаще, чем к врачам других специальностей. Исключение со-

ставляют лишь терапевты. И если хотя бы при обращении к гинекологу женщины с менопаузальными нарушениями (а их не менее 40–45%, и именно они составляют основную группу риска остеопороза) будут подвергнуты денситометрии, адекватно пролечены и профилактированы, нам удастся сдвинуть чашу весов в пользу здоровья женщин.

В принципе простота и эффективность диагностических и лечебных назначений в этой клинической ситуации вполне по силам врачу любой специальности. С лечением постменопаузального остеопороза и профилактикой переломов акушер-гинеколог вполне способен справиться сам. Нужно только немного правильной информации.

Согласно рекомендациям Международного фонда остеопороза (IOF)⁷ и Американской ассоциации клинических эндокринологов, фармакотерапия остеопороза показана женщинам в постменопаузе и мужчинам в возрасте 50 лет и старше при следующих условиях.

- Случившийся перелом бедра или позвонков (позвоночный перелом может быть клиническим или морфометрическим — выявленным только на рентгенограмме).
- Переломы другой локализации в сочетании с низкой плотностью костной ткани по данным денситометрии: Т-критерий от $-1,0$ до $-2,5$ SD в шейке бедренной кости (neck), проксимальном отделе бедренной кости в целом (total) или позвоночнике.
- Низкая минеральная плотность кости: Т-критерий от $-1,0$ до $-2,5$ SD в бедренной кости (neck, total) или позвоночнике и наличие вторичных причин, связанных с высоким риском переломов (приём глюкокортикоидов, полная иммобилизация и др.).

- Т-критерий менее $-1,0$ SD и наличие отягощённого семейного анамнеза по переломам кости вследствие остеопороза.

- Т-критерий менее $-2,5$ SD в шейке бедренной кости, всей бедренной кости, в позвоночнике.

В мире выражена тенденция профилактики остеопороза всем женщинам в перименопаузе, а особенно в постменопаузе, предполагая, что это заболевание у женщины скорее есть, чем его нет. И уж точно терапия абсолютно показана пациенткам с выявленными факторами риска.

В качестве руководства к действию можно принять отечественные клинические рекомендации по диагностике и лечению остеопороза (под ред. проф. О.М. Лесняк и проф. Л.И. Беневоленской) (2010). В соответствии с ними профилактика и лечение остеопороза подразделяются на нефармакологические и фармакологические вмешательства². К нефармакологическим методам относят адекватную физическую активность, профилактику падений, использование протекторов бедра и образовательные программы.

Клинические рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу предлагают выбор препарата для восстановления минеральной плотности кости соотносить со степенью тяжести остеопении и остеопороза (см. таблицу).

Фармакологические вмешательства подразумевают адекватную патогенетическую терапию остеопороза препаратами с таким действием:

- замедление костной резорбции (препараты выбора — бисфосфонаты; лососёвый кальцитонин, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, эстрогены и др.);
- ускорение костеобразования (паратиреоидный гормон);



© Сергей Борисов / Фотобанк Лори

[Сегодня предпочтение нужно отдавать двуэнергетической рентгеновской денситометрии как максимально информативному и достоверному методу.]

- подавление резорбции костной ткани и одновременно усиление её формирования (стронция ранелат).

Одновременно следует назначать препараты кальция, витамина D и его активных метаболитов. Женщинам кальций рекомендован в дозе 1500 мг/сут и более — это снижает риск остеопороза. Витамин D следует применять в дозе 800–1000 МЕ/сут.

На первой линии

В настоящее время к препаратам первой линии для лечения остеопороза относят бисфосфонаты¹⁰, которые подавляют патологическую резорбцию костной ткани, восстанавливают положительный баланс между резорбцией и формированием костной ткани¹¹. Это единственная группа препаратов для лечения остеопороза, эффективность и безопасность применения которых имеет мощную доказательную базу. Например, FOSIT¹² — многоцентровое (34 страны) рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование и FIT — многоцентровое (11 центров США) рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. И это далеко не полный перечень, но эти исследования уже дают основание говорить, что бисфосфонаты обеспечивают снижение вероятности переломов позвонков на 62%, внепозвоночных переломов на 69% в группе повышенного риска у пациенток с тяжёлым остеопорозом. В клинических рекомендациях² есть указание на то, что у женщин в постменопаузе азотсодержащие бисфосфонаты повышают минеральную плотность кости как в позвоночнике, так и в проксимальном отделе бедренной кости.

Особенности путей введения и кратности приёма бисфосфонатов представлены в таблице.

Один из наиболее изученных представителей данного класса препаратов — алендронат. Результаты многочисленных клинических исследований^{3,10} свидетельствуют о том, что алендронат снижает риск новых переломов позвонков на 48%, внепозвоночных переломов — на 49%, перелома

Пути введения и кратность применения современных бисфосфонатов при остеопорозе

Препарат	Путь введения	Кратность введения
Алендронат	Внутрь	Ежедневно или 1 раз в неделю
Ибадронат	Внутрь/ внутривенно	Ежедневно или 1 раз в месяц/1 раз каждые 3 мес
Ризедронат	Внутрь	Ежедневно или 1 раз в неделю/месяц
Золедронат	Внутривенно	1 раз в год (лечение)

шейки бедренной кости — на 55%. Лечение алендронатом эффективно уже к концу года приёма у 95% пациенток¹³. В ранней менопаузе при риске остеопороза алендронат увеличивает или поддерживает минеральную плотность костей, а в постменопаузе снижает риск переломов бедренной кости и предплечья. Комбинация алендроната и ЗГТ в постменопаузе повышает показатель минеральной плотности в шейке бедренной кости и позвоночнике.



Остеопороз — заболевание, которому современной медицине есть что противопоставить. Это и своевременная диагностика минеральной плотности кости, и качественная профилактика, и раннее начало фармакологического и нефармакологического воздействия. Важно понимать, что проблема эта междисциплинарная, требующая внимания к пациентке специалистов различного профиля. И без участия акушера-гинеколога тут не обойтись.

Но участие должно охватывать все значения этого слова: и фактическое действие, и сердечное отношение. **SP**

Библиографию см. на стр. 86–87.

Цена имеет значение

В настоящее время в России зарегистрирован и доступен для пациентов препарат «Остерепар» (алендроновая кислота). Препарат выпускают в таблетках для приёма внутрь, покрытых оболочкой. Рекомендованный терапевтический режим — приём 70 мг препарата 1 раз в неделю. В 2003 году была изучена биоэквивалентность «Остерепара» с оригинальным алендронатом. Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что тестируемый алендронат биоэквивалентен референсному пре-

парату при приёме в дозе 70 мг натощак. Оба препарата отличались хорошей переносимостью и не вызывали у пациентов значительных побочных эффектов.

Одним из значимых факторов эффективности лечения и профилактики остеопороза считают приверженность пациентов к проводимой терапии. При этом доступность лекарственных средств зачастую играет решающую роль, поскольку пациенты вынуждены принимать препараты длительно, иногда пожизненно. Способствовать

повышению приемлемости терапии позволяют современные качественные высокоэффективные генерические препараты, которые нередко значительно дешевле оригинальных продуктов.

К несомненным достоинствам «Остерепара» стоит отнести удобство применения («Остерепар» — таблетки, которые следует принимать по одной в неделю) и экономическую выгоду: месяц лечения обойдётся российскому пациенту примерно в 300 руб.

Остерепар®

Современное доступно!

Факт №3.

Бисфосфонаты – препараты первой линии терапии постменопаузального остеопороза

Факт №2.

Последствия переломов шейки бедренной кости: летальность в течение года – 30%

Факт №1.

«Остеопороз – безмолвная эпидемия»: вовлечена каждая третья женщина после 50 лет, первый признак – переломы

Факт №4.

Алендроновая кислота достоверно повышает плотность кости и предупреждает переломы

5

Факт №5.

«Остерепар» – европейский алендронат теперь в России по феноменально доступной цене

5

**ФАКТОВ
ОБ ОСТЕОПОРОЗЕ**



- Увеличивает МПК и предупреждает переломы
- Удобен в применении — приём 1 раз в неделю
- Биоэквивалентен оригинальному алендронату

За дополнительной информацией следует обращаться:
ОАО «АКРИХИН», тел. +7 (495) 721 36 97, www.akrikhin.ru

Реклама

Литература и источники:

«Как сделать чиновника союзником» Круликовская Т.Н.

1. Хамошина М.Б., Цапнева Е.О. и др. Лекарство от легкомыслия. Экстренная контрацепция: возможности, проблемы, перспективы // StatusPraesens. 2011. № 1(4). С. 27–31.
2. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: Изд-во журнала «StatusPraesens», 2011. 688 с.
3. Хамошина М.Б. Оптимизация репродуктивного поведения подростков — резерв снижения материнской смертности юных женщин // Рус. мед. журн. Т. 15. № 22.
4. McLanahan S.S. The Consequences of single Motherhood. The American Prospect. 1994. Vol. 18 (Summer). P. 48–58.
5. Мокеев Л.Ф., Новикова Е.В. Клинические и социальные аспекты у девочек-подростков, прерывавших беременность в ранние и поздние сроки гестации // Репродуктивное здоровье в Беларуси. 2010. №3(09). С. 48–53.
6. Васильева Л.Н. Беременность и роды у подростков: взгляд на проблему // Мед. журн. 2010. №3. С. 139–140.
7. Substantial increases in HIV prevention efforts producing results, but not enough to turn back the epidemic // UNAIDS 2008 global report, press release.

«Разговор на языке будущего» Пустотина О.А., Хамошина О.Б.

1. WHO Regional Office for Europe and BZgA. Standards for Sexuality Education in Europe. A framework for policy makers, educational and health authorities and specialists. Cologne, 2010 (<http://www.bzga-whocc.de>).
2. Аборт — проблема национальной безопасности страны // В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, М.Г. Лебедева, И.А. Часурина // Охрана репродуктивного здоровья — будущее России: М-лы Всерос. конф. с международ. участием, посвящ. десятилетия кафедры акуш. и гинец. мед. ф-та Белгородского гос. ун-та. Белгород, 2010. С. 165–167.
3. Хамошина М.Б., Кайгородова Л.А., Несвященная Л.А. Оптимизация репродуктивного поведения подростков — резерв снижения материнской смертности юных женщин // Рус. мед. журн. 2007. Т. 15. №22. С. 3–7.
4. Dimitrakopoulos S., Koliantzaki S., Sidiripoulou A. et al. Information for contraception: a basic measure for the avoidance of the teenage pregnancy // Europ. J. Contracept. and Reprod. Health Care. 2008. Vol. 13, Suppl. 2. P. 70–71.
5. UNESCO. International technical guidance on sexuality education. Part I — Rationale for sexual education. Paris, 2009 (<http://unesdoc.unesco.org/images/0018/001822/183281e.pdf>).
6. Кротин П.Н. Организация медико-социальной помощи по охране репродуктивного здоровья девушек-подростков // Рус. мед. журн. 2005. № 10. С. 11–14.
7. Семятов С.Д. Репродуктивное здоровье девушек-подростков Московского мегаполиса в современных социально-экономических и экологических условиях: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. 54 с.
8. Уварова Е.В. Медико-социальные аспекты репродуктивного здоровья современных девочек России // Репрод. здоровье детей и подростков. 2006. №4. С. 10–15.
9. Хамошина М.Б. Региональные особенности репродуктивного здоровья девушек-подростков Приморского края: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2005. 49 с.
10. UNESCO. International technical guidance on sexuality education. Part II — Topics and learning objectives. Paris, 2009 (http://data.unaids.org/ExternalDocument/2009/20091210_international_guidance_sexuality_education_vol_2_en.pdf).
11. United Nations. Convention on the Rights of the Child. New York, 1989 (<http://www.un.org/documents/ga/res/44/a44025.htm>).
12. WHO. Defining sexual health. Report of a technical consultation on sexual health, 28–31 January 2002. Geneva, 2006 (http://www.who.int/reproductivehealth/topics/gender_rights/defining_sexual_health.pdf).
13. http://www.who.int/reproductivehealth/publications/sexual_health/defining_sh/en/index.html
13. Гормональная контрацепция — лечение и профилактика репродуктивных нарушений у девушек-подростков // В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, Р.Г. Абдуллаева, М.Г. Лебедева // Доктор.П. 2008. №6. С. 4–14.
14. WHO. Reproductive health strategy to accelerate progress towards the attainment of international development goals and targets. Global strategy adopted by the 57th World Health Assembly. Geneva, 2004 (http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_RHR_04.8.pdf).
15. WHO Regional Office for Europe. Definitions and indicators in family planning, maternal and child health and reproductive health used in the WHO Regional Office for Europe. Copenhagen, 2001 (<http://www.euro.who.int/reproductivehealth>).
16. http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0004/69529/E14558.pdf
16. Kohler P.K., Manhart L.E., Lafferty W.E. Abstinence-only and comprehensive sex education and the initiation of sexual activity and teen pregnancy // J. Adolescent. Health. 2008. Vol. 42, Suppl. 4. P. 344–351.
17. WHO Regional Office for Europe. Inequalities in young people's health. HBSC international report from the 2005/2006 survey. Edinburgh, 2006 (http://www.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/53852/E91416.pdf).
17. <http://www.euro.who.int/en/what-we-do/inf/en/what-we-do/inf/en/inequalities-in-young-peoples-health-hbsc-international-report-from-the-20052006-survey>
18. World Association for Sexual Health (WAS). Declaration of Sexual Right. Hong Kong, 1999 (<http://worldsexualhealth.org/default/files/Declaration%20of%20Sexual%20Rights.pdf>).
18. http://www2.hu-berlin.de/sexology/ECES/was_declaration_of_sexual_right.html
19. World Association for Sexual Health (WAS). Sexual health for the millennium. A declaration and technical document. Minneapolis, 2008 (<http://worldsexualhealth.org/millennium-declaration>).
20. IPPF. A guide for developing policies on the sexual and reproductive health and rights of young people in Europe. The Safe Project. Brussels, 2007 (http://www.ysafe.net/SAFE/documents/Design_ippl-policy%20guide%20final_Sep07.pdf).

«Микробные республики и антимикробная тирания» Чеботарь И.В.

1. Parsek M.R., Greenberg E.P. Sociomicrobiology: the connections between quorum sensing and biofilms // Trends Microbiol. 2005. Jan. Vol. 13(1). P. 27–33.
2. Donlan R.M., Costerton J.W. Biofilms: Survival Mechanisms of Clinically Relevant Microorganisms // Clin. Microbiol. Rev. 2002. Vol. 15(2). P. 167–193.
3. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии // Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Смоленск: НИИХС СГМА, 2002. 586 с.
4. Льюис К. Прерывающие клетки и загадка выживания биоплёнок // Биомир. 2005. Т. 7(0). №2. С. 327–336.
5. Dunne W.M., Jr. Bacterial adhesion: seen any good biofilms lately? // Clin. Microbiol. Rev. 2002. Vol. 15(2). P. 155–166.
6. Suci P.A., Mittelman M.W., Yu F.P., Geesey G.G. Investigation of Ciprofloxacin Penetration into Pseudomonas aeruginosa Biofilms // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1994. Vol. 38(9). P. 2125–2133.
7. Чеботарь И.В., Маянский А.Н., Котычкова Е.Д. и др. Антибиотикорезистентность биоплёночных бактерий // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012. Т. 14, №1. С. 51–58.

«Говорить на одном языке» Роговская С.И., Липова Е.В., Подзолкова Н.М.

1. Bornstein J., Sideri M., Tatti S. et al. Terminology of the Vulva of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy // Journal of Lower Genital Tract Disease. 2012. Vol. 16. №3. P. 290–295.
2. Gagne H.M. Colposcopy of the vagina and vulva // Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. 2008. Vol. 35. P. 659–669.
3. Lynch P.J., Moyal-Barraco M., Scurry J., Stockdale C. Terminology and Classification of Vulvar Dermatological Disorders: an approach to clinical diagnosis // J. Lower Gen. Tract. Dis. 2012 (in press).
4. Micheletti L., Preti M., Bogliatto F., Lynch P.J. Vulvology: A proposal for a multidisciplinary subspecialty // J. Reprod. Med. 2002. Vol. 47. P. 715–717.
5. Swedish K.A., Lee E.Q., Goldstone S.E. The changing picture of high-grade anal intraepithelial neoplasia in men who have sex with men: the effects of 10 years of experience performing high-resolution anoscopy // Dis. Colon. Rectum. 2011. Vol. 54. P. 1003–1007.
6. Singer A., Monaghan J.M. Lower Genital Tract Precancer // Colposcopy. Elsevier, 2011
7. Wright C.V., Lickrish G.M., Shier R.M. (eds). Basic and Advanced Colposcopy Part One: A Practical Handbook for Diagnosis. 3d Edition, 2010
8. Sideri M., Jones R.W., Wilkinson E.J. et al. Squamous intraepithelial vulvar neoplasia — 2004 modified terminology, oncology subcommittee ISSVD // J. Rep. Med. 2005. Vol. 50. P. 807–810.

«Горячие новости 2012 года» Пустотина О.А.

1. Добрынина Ю.Э., Дюбава Э.М., Москвина Н.Б. Угроза преждевременных родов. Новые аспекты и возможности комплексной терапии // Рос. вестн. акуш. и гинец. 2005. №3. С. 34–39.
2. Усова А.В., Соколова Т.М., Фолк Е.Б. Фармакологическая коррекция привычного невынашивания беременности гестагенами при угрозе преждевременных родов // Медицина и образование в Сибири (электрон. науч. изд.). 2009. №4.
3. Dodd J.M., Flenady V., Cincotta R., Crowther C.A. Prenatal administration of progesterone for preventing PTB. Cochrane Database Syst. Rev. 2006, Issue 1. Art. N CD004947. DOI: 10.1002/14651858.CD004947, pub. 2.
4. Fernandes M.S., Pierron V., Michalovich D. et al. Regulated expression of putative membrane progesterin receptor homologues in human endometrium and gestational tissues // J. Endoc. 2005. Vol. 187. P. 89–101.
5. Karteva E., Zervou S., Pang Y. et al. Progesterone signaling in human myometrium through two novel membrane G protein-coupled receptors: potential role in functional progesterone withdrawal at rest // Molec. Endocrinol. 2006. Vol. 20. P. 1519–1534.
6. Marx S.G., Wentz M.J., Mackay L.B. et al. Effects of progesterone on iNOS, COX-2 and collagen expression in the cervix // J. Histochem. Cytochem. 2006. Vol. 54. P. 623–639.
7. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2011. 688 с.
8. Дубинская Л.В., Назаренко Т.А. Хронический эндометрит: возможности диагностики и лечения // Cons. Med. 2007. Vol. 9(6). P. 25–28.
9. Csapo A.J., Pohanka O., Kainola H. Progesterone Deficiency and Premature Labour // Brit. Med. J. 1974. Vol. 1. P. 137–140.
10. Пустотина О.А. Обоснование показаний к применению утеростена во второй половине беременности // Трудный пациент. 2005. № 3(9). С. 14–17.
11. Romero R. Prevention of spontaneous preterm birth: the role of sonographic cervical length in identifying patients who may benefit from progesterone treatment // Ultrasound Obstet. Gynec. 2007. Vol. 30. P. 675–686.
12. Word R.A., Li X.H., Hnat M., Carrick K. Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts // Semin. Reprod. Med. 2007. Vol. 25. P. 69–79.
13. Campbell S. Universal cervical-length screening and vaginal progesterone prevents early preterm births, reduces neonatal morbidity and is cost saving: doing nothing is no longer an option // Ultrasound Obstet. Gynec. 2011. Vol. 38. P. 1–9.
14. Celik E., To M., Gajewska K. et al. Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized risk assessment // Ultrasound Obstet. Gynec. 2008. Vol. 31. P. 549–554.
15. Fonseca E.B., Celik E., Parra M. et al. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix // New Engl. J. Med. 2007. Vol. 357. P. 462–469.
16. Hassan S.S., Romero R., Vidyadhar D. et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Ultrasound Obstet. Gynec. 2011. Vol. 38. P. 18–31.
17. Cetinoglu E., Cam C., Sakali M. et al. Progesterone effects on preterm birth in high-risk pregnancies: a randomized placebo-controlled trial // Arch. Gynecol. Obstet. 2011. Vol. 283. P. 423–429.
18. DeFranco E.A., O'Brien J.M., Adair C.D. et al. Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a short cervix: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Ultrasound Obstet. Gynec. 2007. Vol. 30. P. 697–705.
19. O'Brien J.M., Adair C.D., Lewis D.F. et al. Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2007. Vol. 30. P. 687–696.
20. Rode L., Klein K., Nicolaides K. et al. Prevention of preterm delivery in twin gestations (predict): A multicentre randomised placebo-controlled trial on the effect of vaginal micronised progesterone // Ultrasound Obstet. Gynec. 2011. Vol. 38. P. 272–280.
21. Romero R., Nicolaides K., Conde-Agudelo A. et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data // Amer. J. Obstet. Gynec. 2012. Vol. 206. P. 124. e–19.
22. Werner E.F., Han C.S., Pettiker C.M. et al. Universal cervical length screening to prevent preterm birth: a cost-effectiveness analysis // Ultrasound Obstet. Gynec. 2011. Vol. 38. P. 32–37.

«Всерьёз и надолго» Кузнецова И.В., Ховрина Е.А., Кириков А.С.

1. Cramer D.W., Missmer S.A. The epidemiology of endometriosis // Ann NY Acad. Sci. 2002. Vol. 955. P. 11–22; discussion 34–36, 396–406.
2. Левасов С.А., Хамошина М.Б. Эндометриоз: мировой прорыв в медикаментозном лечении. М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2012. 16 с.
3. Giudice L.C., Kao L.C. Endometriosis // Lancet. 2004. Vol. 364. P. 1789–1799.
4. Bishoff F., Heard M., Simpson J. Somatic DNA alterations in endometriosis: High frequency of chromosome 17 and p53 loss in late stage endometriosis. J. Reprod. Immunol. 2002. Vol. 55. P. 49–64.
5. Lebovic D., Baldocchi R.A., Mueller M.D. et al. Altered expression of a cell-cycle suppressor gene, Tob-1, in endometriotic cells by cDNA array analyses // Fertil. Steril. 2002. Vol. 78. P. 849–854.
6. Sinai N., Cleary S.D., Ballweg M.L. et al. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic disease among women with endometriosis: a survey analysis // Hum. Reprod. 2002. Vol. 17. P. 2715–2722.
7. Адамян Л.В., Заирьянц О.В., Осипова А.А. и др. Роль пролиферации и апоптоза в патогенезе генитального эндометриоза. Снег, Булхук // 3-й Междуна. конгр. «Новые технологии в акушерстве и гинекологии». 2007. С. 123–124.
8. Meresman G.F., Augé L., Barbaño R. et al. Oral contraceptives suppress cell proliferation and enhance apoptosis of eutopic endometrial tissue from patients with endometriosis // Fertil. Steril. 2002. Vol. 77. P. 1141–1147.
9. Van Kaam K.J.A.F., Romano A., Schouten J.P. et al. Progesterone receptor polymorphism +331G/A is associated with a decreased risk of deep infiltrating endometriosis // Hum. Reprod. 2007. Vol. 22(1). P. 129–135.
10. Arruda M.S., Petta C.A., Abrao M.S., Benetti-Pinto C.L. Time elapsed from onset

- of symptoms to diagnosis of endometriosis in a cohort study of Brazilian women // Hum. Reprod. 2003. Vol. 18. P. 756–759.
11. Husby G.K., Haugen R.S., Moen M.H. Diagnostic delay in women with pain and endometriosis // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2003. Vol. 82. P. 649–653.
12. Vicino M., Scioscia M., Resta L. et al. Fibrotic tissue in the endometrioma capsule: surgical and physiopathologic consideration from histologic findings // Fertil. Steril. 2009. Vol. 91. P. 1326–1328.
13. Schweppe K.-W. Long-term use of progestogens effects on endometriosis, adenomiosis and myomas // Gynecol. Endocrinol. 2007. Vol. 23(S1). P. 17–21.
14. Petta C.A., Ferriani R.A., Abrao M.S. et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis // Hum. Reprod. 2005. Vol. 20. P. 1993–1998.
15. Wong Y.K., Tang C.H. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS, Mirena) vs depot medroxyprogesterone acetate (MPA, Depoprovera) as long-term maintenance therapy for patients with moderate and severe endometriosis: a randomized controlled trial // The 11th World Congress on controversies in obstetrics, gynecology and infertility, Paris, 2008. P. 44A.
16. Momoeda M., Harada T., Terakawa N. et al. Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis // J. Obstet. Gynaecol. Res. 2009. Vol. 35. P. 1069–1076.
17. Prentice A., Deary A.J., Bland E. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis (Cochrane Review). 2003; In the Cochrane Library, Oxford, Issue 1. Oxford: Update Software.
18. Moore J., Kennedy S., Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis (Cochrane Review). 2003; In the Cochrane Library, Oxford, Issue 1. Oxford: Update Software.
19. Vercellini P., Pietropolo G., Di Giorgi O. et al. Treatment of symptomatic rectovaginal endometriosis with an estrogen-progesterone combination versus low-dose norethindrone acetate // Fertil. Steril. 2005. Vol. 84. P. 1375–1387.
20. Vercellini P., Somigliana E., Viganò P. et al. Endometriosis: current and future medical therapies // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2008. Vol. 22. P. 275–306.
21. Vercellini P., De Giorgi O., Mosconi P. et al. Cyproterone acetate versus a continuous monophasic oral contraceptive in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis // Fertil. Steril. 2002. Vol. 77. P. 52–61.
22. Fu L., Osuga Y., Hirata T. et al. Dienogest inhibits BrdU uptake with G0/G1 arrest in cultured endometriotic stromal cells // Fertil. Steril. 2008. Vol. 89. P. 1344–1347.
23. Horie S., Harada T., Mitsunari M. et al. Progesterone and progestational compounds attenuate tumor necrosis factor alpha-induced interleukin-8 production via nuclear factor kappa B inactivation in endometriotic stromal cells // Fertil. Steril. 2005. Vol. 83. P. 1530–1535.
24. Vercellini P., Barbera G., Somigliana E. et al. Comparison of contraceptive ring and patch for the treatment of symptomatic endometriosis // Fertil. Steril. 2009.
25. Галустин С.А., Белкина Н.Б., Галустян В.С., Крутова В.А. Лечение наружного генитального эндометриоза препаратом «Жанин» // Современные проблемы науки и образования. 2008. №1 (прилож. 1). С. 180–182.
26. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. 3-е издание / под ред. Г.М. Савельевой, В.Н. Серова, Т.Г. Сухих. ГЭОТАР-Медиа. 2009. 880 с.
27. Sesti F., Pietropoli A., Capozzolo T., Broccoli P. et al. Hormonal suppression treatment or dietary therapy versus placebo in the control of painful symptoms after conservative surgery for endometriosis stage III–IV. A randomized comparative trial // Fertil. Steril. 2007. Vol. 88(6). P. 1541–1547. Epub: 2007, Apr 16. PMID: 17434511

«Эти коварные хламидии» Хрянин А.А.

1. Peipert J.F. Genital chlamydia infections // New Engl. J. Med. 2003. Vol. 349. P. 2424–2430.
2. US Preventive Services Task Force. Screening for chlamydial infection: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement // Ann. Intern. Med. 2007. Vol. 147. P. 128–134.
3. Lanjouw E., Ossewaarde J.M., Stary A. et al. 2010 European guideline for the management of Chlamydia trachomatis infections // Int. J. STD AIDS. 2010. Vol. 21(11). P. 729–737.
4. Wilson J.S., Honey E., Templeton A. et al. for the EU Biomed Concerted Action Group // Hum. Reprod. Update. 2002. Vol. 28. P. 385–394.
5. Van Bergen J.E.A.M., De Feijter E.M., Gotz H.M. CSI Netherlands 2007–2010: A Large Scale Internet Based Chlamydia Screening Implementation Programme. Seattle, USA: Abstract book 17th ISSSTD, 2007.
6. Marcone V., Recine N., Gallinelli C. et al. Epidemiology of chlamydia trachomatis endocervical infection in a previously unscreened population in Rome, Italy, 2000 to 2009 // Euro Surveill. 2012. Jun 21. Vol. 17(25). pii: 20203.
7. No authors listed. CDC Grand Rounds: Chlamydia // MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. 2011. Vol. 60(12). P. 370–373.
8. Van de Laar M.J., Morre S.A. Chlamydia: a major challenge for public health // Euro Surveill. 2007, Oct 1. Vol. 12(10). P. E1–2.
9. Российское общество дерматовенерологов. Инфекции, передаваемые половым путём. Клинические рекомендации. Дерматовенерология / Под ред. А.А. Кубановой. М.: Дзкс-Пресс. 2010. С. 413–425.
10. Haggerty C., Gottlieb S., Taylor B. et al. Risk of sequelae after Chlamydia trachomatis genital infection in women // J. infect. Dis. 2010. Vol. 201 (Suppl. 2). P. S134–155.
11. Okashott P., Kerry S., Aghaizu A. et al. Randomised controlled trial of screening for Chlamydia trachomatis to prevent pelvic inflammatory disease: the POPI (prevention of pelvic infection) trial // BMJ. 2010. Vol. 340. P. 1642.
12. Macaluso M., Wright-Schnapp T.J., Chandra A. et al. A public health focus on infertility prevention, detection and management // Fertil. Steril. 2010. Vol. 93. №16. P. e1–10.
13. Feinberg E.C., Larsen F.W., Catherino W.H. et al. Comparison of assisted reproductive technology utilization and outcomes between Caucasian and African American patients in an equal access to care setting // Fertil. Steril. 2006. Vol. 85. P. 888–894.
14. Kovacs L., Nagy E., Berik I. et al. The frequency and the role of Chlamydia trachomatis infection in premature labor // Int. J. Gynaec. Obstet. 1998. Vol. 62. P. 47–54.
15. Chen M.Y., Fairley C.K., De Guingand D. et al. Screening pregnant women for chlamydia: what are the predictors of infection? // Sex. Transm. Infect. 2009, Feb. Vol. 85(1). P. 31–35. Epub: 2008, Aug. 15.
16. Есқосова Н.Н., Кошелева Н.Г., Василькова М.М. Хламидийная инфекция в акушерстве и перинатологии. СПб, 1995.
17. STDs & Pregnancy — CDC Fact Sheet. Available from: <http://www.cdc.gov/std/pregnancy/STDFact-Pregnancy.htm>.
18. Rastogi S., Kapur S., Salhan S. et al. Chlamydia trachomatis infection in pregnancy: Risk factor for an adverse outcome // Brit. J. Biomed. Sci. 1999. Vol. 56. P. 94–98.
19. Andrews W.W., Goldenberg R.L., Mercer B. et al. The Preterm Prediction Study: association of second-trimester genitourinary Chlamydia infection with subsequent spontaneous preterm birth // Amer. J. Obstet. Gynec. 2000. Vol. 183. P. 662–668.
20. Cohen I., Veille J.C., Calkins B.M. Improved pregnancy outcome following successful treatment of chlamydial infection // J.A.M.A. 1990. Vol. 263. P. 3160–3163.
21. Mulick S., Watson-Jones D., Bekinsina M. et al. Sexually transmitted infections in pregnancy: prevalence, impact on pregnancy outcomes and approach to treatment in developing countries // Sex. Trans. Infect. 2005. Vol. 81. P. 294–302.
22. Baud D., Regan L., Greub G. Emerging role of Chlamydia and Chlamydia-like organisms in adverse pregnancy outcomes // Curr. Opin. Infect. Dis. 2008. Vol. 21. P. 70–76.
23. Van de Laar M.J., Fontaine J. ECDC guidance on chlamydia control in Europe: next steps // Euro Surveill. 2009, Jul 2. Vol. 14(26). pii: 19260.

24. Fiest A., Sydler T., Gebbers S.S. et al. No association of Chlamydia with abortion // J. Soc. Med. 1999. Vol. 92(5). P. 237–238.
25. Miller J.M., Martin D.H. Treatment of Chlamydia trachomatis infections in pregnant women // Drugs. 2000. Vol. 60(3). P. 597–605.
26. Протокол ведения больных. Инфекции, передаваемые половым путём. Урогенитальная хламидийная инфекция / под ред. В.И. Киссиной. М.: НьюДиамед, 2011. С. 164–191.
27. Workowski K.A., Berman S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010 // MMWR Recomm. 2010. Vol. 59(RR-12). P. 1–10.
28. WHO. Prevention and control of sexually transmitted infections: draft global strategy, 2006. Available from: http://www.who.int/reproductivehealth/docs/stis_strategy.pdf.
29. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / под ред. Г.М. Савельевой, В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. 3-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 703–710.
30. Рациональная фармакотерапия в акушерстве, гинекологии и неонатологии / под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих, М.: Литтерра, 2010.
31. Lau C.Y., Qureshi A.K. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials // Sex. Trans. Dis. 2002. Vol. 29, №9. P. 497–502.
32. Adimora A.A. Treatment of uncomplicated genital Chlamydia trachomatis infections in adults // Clin. Infect. Dis. 2002. Vol. 35. P. S183–S186.
33. Schillinger J.A., Kissinger P., Calvet H. et al. Patient-delivered partner treatment with azithromycin to prevent repeated Chlamydia trachomatis infection among women: a randomized, controlled trial // Sex. Trans. Dis. 2003. Vol. 30. P. 49–56.
34. Golden M.R., Whittington W.L., Handsfield H.H. et al. Effect of expedited treatment of sex partners on recurrent or persistent gonorrhea or chlamydial infection // New Engl. J. Med. 2005. Vol. 352. P. 676–685.
35. Simunic V., Vrcic H., Culig J. et al. Single dose of azithromycin in the treatment of sexually transmitted disease in infertile and pregnant women // The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996. Vol. 2. P. 21.
36. Rahangdale L., Guerry S., Bauer H.M. et al. An observational cohort study of Chlamydia trachomatis treatment in pregnancy // Sex. Trans. Dis. 2006. Vol. 33. P. 106–110.
37. Pitsoni E., Iavazzo C., Athanasiou S., Falagas M.E. Single-dose azithromycin versus erythromycin or amoxicillin for Chlamydia trachomatis infection during pregnancy: a meta-analysis of randomized controlled trials // Int. J. Antimicrob. Agents. 2007. Vol. 30(3). P. 213–221.
38. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases // MMWR, 2002. Vol. 51(6). P. 34.
39. Stary A. European Branch of the International Union against Sexually Transmitted Infection and the European Office of the World Health Organization. European guideline for the management of chlamydial infection // Int. J. STD AIDS. 2001. Vol. 12, Suppl. 3. P. 30–33.
40. Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России» 2011 г. Вильярфрен. http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/wilprafen.htm.

«С минимальными потерями» Хамошина М.Б., Лебедева М.Г., Архипова М.П., Зорина Е.А.

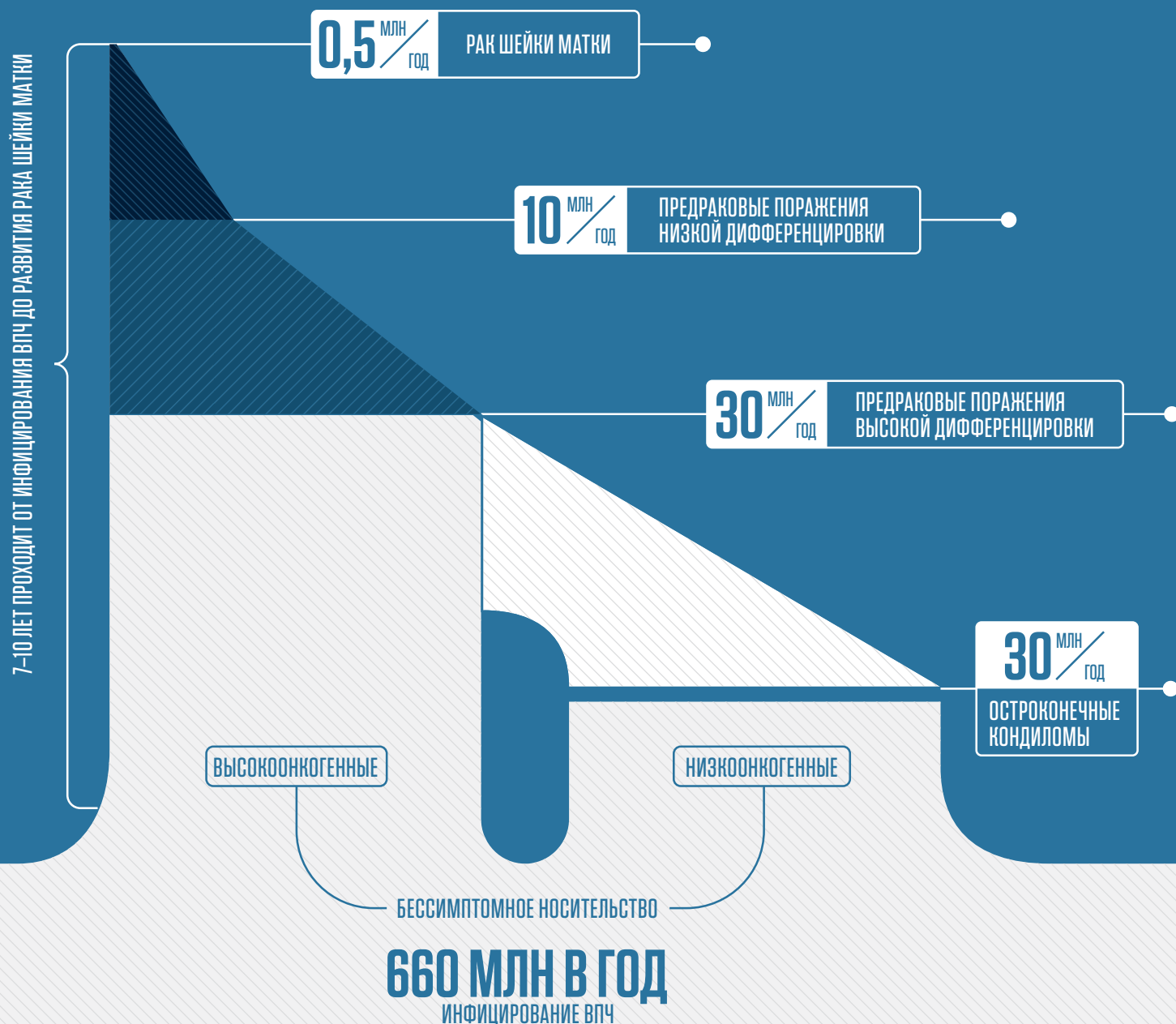
1. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Лебедева М.Г., Чакурина И.А. Аборт проблема национальной безопасности страны // Охрана репродуктивного здоровья будущей России: Матер. Всеросс. конф. с международн. участием, посв. десятилетью кафедры акушерства и гинекологии медицинского факультета Белгородского государственного университета. Белгород, 2010. С. 165–167.
2. Вострикова Т.В., Лебедева М.Г., Хамошина М.Б., Абдуллаева Р.Г., Бородинка Ю.А. Научное обоснование путей оптимизации репродуктивного здоровья девушек-подростков в современных условиях // Мать и дитя: Матер. IX Юбилейного Всеросс. Науч. Форума. М., 2009. С. 486–487.
3. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Абдуллаева Р.Г., Лебедева М.Г. Гормональная контрацепция – лечение и профилактика репродуктивных нарушений у девушек-подростков у подростков и молодых женщин // Доктор.Ру. 2008. №6. С. 54–58.
4. Серов В.Н. Гормональная контрацепция как метод реабилитации после абортов // Русский медицинский журнал. Т. 12. 2004. № 1. С. 5–8.
5. Завалко А.Ф., Белевская О.Н., Буханова О.В. Клинический опыт использования влагалищной гормональной ринг-системы Нова-Ринг после искусственного прерывания беременности // Журнал Росс. общества акушеров-гинекологов. 2006. №4. С. 39–42.
6. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 683–714.
7. Гинекология: национальное руководство / под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 355–380.
8. Клиническая гинекология: Избранные лекции / под ред. В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2007. С. 212–218.
9. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4th ed. World Health Organization, 2009.
10. Schindler A.E., Campagnoli C., Druckmann R., Huber J., Pasqualini J.R., Schweppe K.W., Thijssen J.H. Classification and pharmacology of progestins // Maturitas. 2008. №61(1–2). P. 171–180. PMID: 19434899.
11. Cagnacci A., Ferrari S., Tirelli A., Zanin R., Volpe A. Insulin sensitivity and lipid metabolism with oral contraceptives containing chlormadione acetate or desogestrel: a randomized trial // Contraception. 2009. №79(2). P. 111–116. PMID: 19135567.
12. Winkler U.H., Sudik R. The effects of two monophasic oral contraceptives containing 30 mcg of ethinyl estradiol and either 2 mg of chlormadione acetate or 0, 15 mg of desogestrel on lipid, hormone and metabolic parameters Contraception. №79(1). 2009. P. 15–23. PMID: 19041436.
13. Curran M.P., Wagstaff A.J. Ethinylestradiol/chlormadione acetate // Drugs. 2004. №64(7). P. 751–760; discussion 761–762. PMID: 15025547.
14. Raudrant D., Rabe T. Progestogens with antiandrogenic properties // Drugs. 2003. №63(5). P. 463–492. PMID: 12600226.
15. Zahradnik H.P., Belara – a reliable oral contraceptive with additional benefits for health and efficacy in dysmenorrhea // Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. 2005. №10, Suppl. 1. P. 12–18. PMID: 16356877.
16. Zahradnik H.P., Hanjalic-Beck A. Efficacy, safety and sustainability of treatment continuation and results of an oral contraceptive containing 30 mcg ethinyl estradiol and 2 mg chlormadione acetate, in long-term usage (up to 45 cycles) – an open-label, prospective, noncontrolled, office-based Phase III study // Contraception. 2008, May. №77(5). P. 337–343. Epub: 2008, Mar 4. PMID: 18402849.
17. Zahradnik H.P., Goldberg J., Andreas J.O. Efficacy and safety of the new antiandrogenic oral contraceptive Belara // Contraception. 1998, Feb. №57(2). P. 103–109. PMID 9598937.
18. Женская консультация: руководство / под ред. В.Е. Радзинского. 3-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 472 с.
19. Карахалис Л.Ю., Федорович О.К. Дифференцированное применение комбинированных пероральных контрацептивов // Акушерство и гинекология. 2006. №6. С. 51–53.
20. Kerschner M., Reuther T., Bayrhammer J., Schramm G. Effects of an oral contraceptive containing chlormadione and ethinylestradiol on acne-prone skin of women of different age groups: an open-label, single-centre, phase IV study // Clin. Drug. Invest. №28(11). 2008. P. 703–711. PMID: 18840013.
21. Хамошина М.Б., Лебедева М.Г., Рузвеева О.Д. и др. Послеабортная реабилитация: возможности комбинированных контрацептивов // Гинекология. 2010. Т. 12. №1. С. 41–44.

«Программа скрининга рака шейки матки. Клинический протокол. Проект»

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году / под ред. В.И. Чиссова, В.Б. Старинского, Г.Б. Петровой. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена – Миндираскооперация России», 2011. 188 с.
 2. Бабичкина Е.Е., Савельева Г.С. Заболевания шейки матки: руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. Чита, 2011. 48 с.
 3. Максон А.Н., Сдвижков А.М., Егтягин В.В. и др. Скрининг для выявления рака шейки матки в Москве // Протокол заседания московского общества онкологов (29 марта 2012 г.). <http://www.oncology.ru>
 4. Altekruse S.F., Lacey J.V Jr., Brinton L.A. Comparison of human papillomavirus genotypes, sexual, and reproductive risk factors of cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma: Northeastern United States // Am. J. Obstet. Gynecol. 2003, Mar. Vol. 188(3). P. 657–663.
 5. Schlecht H.F., Franco E.L., Rohan T.E. Repeatability of sexual history in longitudinal studies on HPV infection and cervical neoplasia: determinants of reporting error at follow-up interviews // J. Epidemiol. Biostat. 2001. Vol. 6(5). P. 393–407.
 6. Семенов Д.М. Триггерные факторы, определяющие клиническое течение папилломавирусной инфекции у женщин с патологией шейки матки // Охрана материнства и детства. 2006. №2(8). С. 98–106.
 7. Franco E., Duarte-Franco E., Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and role of human papillomavirus infection // J. GMA. 2001. Vol. 164. P. 1017–1025.
 8. Новиков А.И., Кононов А.В., Ваганова И.Г. Инфекции, передаваемые половым путем, и эзоцервикс. М.: Медицина, 2002. С. 34–59.
 9. Vernon S.D., Holmes K.K., Reeves W.C. Human papillomavirus infection and associated disease in persons infected with human immunodeficiency virus // Clin. Infect. Dis. 1995, Aug. Vol. 21, Suppl. 1. S121–124.
 10. Lipsey L.R., Northfelt D.W. Anogenital neoplasia in patients with HIV infection // Curr. Opin. Oncol. 2003, Sep. Vol. 5(5). P. 861–866.
 11. Дранник Н.Г. Клиническая иммунология и аллергология. М.: Мед. информ. агентство, 2003. С. 113–127.
 12. Минаева Т.Н., Манухин И.Б., Франк Г.А. Предрак шейки матки. М.: Азгرافед-Медиа, 2001. С. 40–45.
 13. Новиков А.И., Кононов А.В., Ваганова И.Г. Инфекции, передаваемые половым путем, и эзоцервикс. М.: Медицина, 2002. С. 80–82.
 14. Башацкова М.А., Савичева А.М. Папилломавирусная инфекция: пособие для врачей. М.: Медицина, 2003. С. 8–10.
 15. Sikstrom B., Hellberg D., Nilsson S. Smoking, alcohol, sexual behavior and drug use in women with cervical human papillomavirus infection // Arch. Gynecol. Obstet. 1995. Vol. 256(3). P. 131–137.
 16. Franco E., Duarte-Franco E., Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and role of human papillomavirus infection // J. GMA. 2001. Vol. 164. P. 1017–1025.
 17. Booy F.M., van Ravenswaay Claassen H.H., van Westering R.P., Kok L.P. Urbanization and the incidence of abnormalities of squamous and glandular epithelium of the cervix // Cancer, 2003, Feb. 25. Vol. 99(1). P. 4–8.
 18. Castellsague X., Bosch F.X., Munoz N. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners // N. Engl. J. Med. 2002, Apr. 11. Vol. 346(15). P. 1105–1112.
 19. Schiffman M., Herrero R., Hildesheim A. et al. HPV DNA testing in cervical cancer screening: Results from women in a high-risk province of Costa Rica // J. Am. Med. Assoc. 2000. Vol. 283. P. 87–93.
 20. Lorincz A.T., Richart R.M. Human papillomavirus DNA testing as adjunct to cytology in cervical screening programs // Arch. Pathol. Lab. Med. 2003. Vol. 127. P. 959–968.
 21. Mitchell M.F., Schottenfeld D., Tortolero-Luna G. et al. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: meta-analysis // Obstet. Gynecol. 1998. Vol. 91. P. 626–631.
- ## «Вакцинация против ВПЧ: контрверсии» Руднева О.Д., Маклецова С.А.
1. Armstrong E.P. Prophylaxis of Cervical Cancer and Related Cervical Disease: A Review of the Cost-Effectiveness of Vaccination Against Oncogenic HPV Types // Journal of Managed Care Pharmacy. 2010. Apr. Vol. 16(3). P. 217–230. PMID 20331326.
 2. World Health Organization (February 2006). Fact sheet No. 297: Cancer. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html>. Retrieved 2007-12-01.
 3. Женская консультация: руководство / под ред. В.Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 472 с.
 4. Ferlay J. et al. GLOBOCAN 2008 v1.2. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No.10. 2010.
 5. Romanowski B. Long term protection against cervical infection with the human papillomavirus: review of currently available vaccines // Hum. Vaccin. 2011. Vol. 7. №2. P. 161–169.
 6. Schwarz T.F. Human papillomavirus-16/18 candidate vaccine adjuvanted with AS04 and its impact on the incidence of cervical cancer // Expert Review of Obstetrics & Gynecology. 2007. Vol. 2. №3. P. 293–303.
 7. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Cancers in Russian Federation. Summary Report Update 2010.
 8. Lowy D.R., Schiller J.T. Reducing HPV-associated cancer globally // Cancer Prev. Res. (Phr.). 2012. Vol. 5. №1. P. 18–23.
 9. Saslow D. et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer // CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2012. Vol. 62. №3. P. 147–172.
 10. Recommendations on the use of quadrivalent human papillomavirus vaccine in males–Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011 // MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. 2011. Vol. 60. №50. P. 1705–1708.
 11. Подзолкова Н.М. и др. Папилломавирусная инфекция: что нового? // Гинекология. 2011. Т. 13. №5. С. 39–45.
 12. Mao C. et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial // Obstet. Gynecol. 2006. Vol. 107. №1. P. 18–27.
 13. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 356. №19. P. 1915–1927.
 14. Schiller J.T. и др. An Update of Prophylactic Human Papillomavirus L1 Virus-Like Particle Vaccine Clinical Trial Results // Vaccine. 2008. Vol. 26. Suppl. 10. P. K53–K61.
 15. FDA Licensure of Bivalent Human Papillomavirus Vaccine (HPV2, Cervarix) for Use in Females and Updated HPV Vaccination Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. 2010. Vol. 59. №20. P. 626–629.
 16. Government of Canada P.H.A. of C. Update On Human Papillomavirus (HPV) Vaccines // Canada Communicable Disease Report. 2012. Vol. 38. № ACS-1.
 17. Human Papillomavirus (HPV) vaccines for Australians // NCIRS Fact sheet. 2010.
 18. <http://www.cdc.gov/std/HPV/STDFact-HPV.htm>.
 19. Campbell C.M.P. et al. Prevention of Invasive Cervical Cancer in the United States: Past, Present, and Future // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2012. Vol. 21. №9. P. 1402–1408.
 20. Muñoz N., Bosch F.X., Castellsagué X. et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective // Int. J. Cancer. 2004, Aug. 20. Vol. 111(2). P. 278–85. PMID 15197783.
- ## «Долой непрошеного гостя!» Ордянц И.М., Симоновская Х.Ю.
1. van Rossum T.G., Vulto A.G., de Man R.A., Brouwer J.T., Schalm S.W. Review article: glycyrrhizin as a potential treatment for chronic hepatitis C // Aliment. Pharmacol. Ther. 1998. Vol. 12(3). P. 199–205.

2. Ikeda K., Arase Y., Kobayashi M., Saitoh S., Someya T., Hosaka T., Sezaki H., Akuta N., Suzuki Y., Suzuki F. et al. A long-term glycyrrhizin injection therapy reduces hepatocellular carcinogenesis rate in patients with interferon-resistant active chronic hepatitis C: a cohort study of 1249 patients // Dig. Dis. Sci. 2006. Vol. 51(3). P. 603–609.
 3. Arase Y., Ikeda K., Murashima N., Chayama K., Tsubota A., Koida I., Suzuki Y., Saitoh S., Kobayashi M., Kumada H. The long term efficacy of glycyrrhizin in chronic hepatitis C patients // J. Cancer. 1997. Vol. 79(8). P. 1494–1500.
 4. Fiore C., Eisenhut M., Krausse R. et al. Antiviral effects of Glycyrrhiza species // Phytother. Res. 2008. Vol. 22(2). P. 141–148.
 5. Harada S. The broad anti-viral agent glycyrrhizin directly modulates the fluidity of plasma membrane and HIV-1 envelope // Biochem. J. 2005. Vol. 392(Pt 1). P. 191–199.
 6. Ордянц И.М. Новые свойства глицирризиновой кислоты в акушерстве и гинекологии // StatusPraesens. 2009. №1[2]. С. 73–75.
 7. Fiore C., Eisenhut M., Ragazzi E., Zanchin G., Armanini D. A history of the therapeutic use of liquorice in Europe // J. Ethnopharmacol. 2005. Vol. 99(3). P. 317–324.
 8. Menegazzi P. et al. Human Papillomavirus Type Distribution and Correlation with Cyto-Histological Patterns in Women from the South of Italy // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. 2009. Vol. 2009.
 9. Stamataki P. et al. Prevalence of HPV infection among Greek women attending a gynecological outpatient clinic // BMC Infect. Dis. 2010. Vol. 10. P. 27.
 10. Dursun P. et al. Human papillomavirus (HPV) prevalence and types among Turkish women at a gynecology outpatient unit // BMC Infect. Dis. 2009. Vol. 9. P. 191.
 11. Uuskula A. et al. Population-based type-specific prevalence of high-risk human papillomavirus infection in Estonia // BMC Infect. Dis. 2010. Vol. 10. № 1. P. 63.
 12. Александрова Ю.Н., Лычева А.А. и др. Папилломавирусная инфекция у здоровых женщин // Вопросы онкологии. Санкт-Петербург, 2000. Т. 46. №2.
 13. Мартиросян М.М., Инаури Д.А., Степанова Е.В., Самарина А.В. Особенности папилломавирусной инфекции шейки матки у ВИЧ-инфицированных женщин в Санкт-Петербурге // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2012. Том 4, №1. С. 51–56.
 14. Ohtsuki K., lahid N. Inhibitory effect of glycyrrhizin on polypeptide phosphorylation by polypeptide-dependent protein kinase (kinase P) in vitro // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1988. Dec. 15. Vol. 157(2). P. 597–604.
 15. Badam L. In vitro studies of the effect of Glycyrrhizin from Indian Glycyrrhiza glabra Linn. on some RNA and DNA viruses // Indian. J. Pharmacology. 1994.
 16. Pompei R., Pani A., Fiore O., Marcialis M.A., Loddo B. Glycyrrhizin acid inhibits virus growth and inactivates virus particles // Nature. 1979. Vol. 281. P. 689–690. PMID: 2849432
 17. Шаргородская А.В., Роговская С.И., Шмунгулина О.Ю., Лёвшина Г.В. Опыт применения глицирризиновой кислоты у молодых женщин с персистирующей папилломавирусной инфекцией // Тезисы международного междисциплинарного форума «Шейка матки и вульвовагинальные болезни». 2012. С. 99–100.
 18. Ваганова С.Е. Комбинированное лечение доброкачественных заболеваний шейки матки // Акушерство и гинекология. 2010. №5. С. 116–120.
 19. Роговская С.И., Шаргородская А.В., Бебнева Т.Н. Повышение эффективности лечения заболеваний шейки матки: изучение опыта применения глицирризиновой кислоты // Российский Вестник Акушера-Гинеколога. 2011. №5. С. 98–101.
 20. Татарчук Т.Ф., Хамошина М.Б. Здоровые женщины – залог здоровья общества // Здоровье Украины. 2009. №19/1. С. 3–4. <http://health-ua.com/articles/4140.html>
 21. Научные материалы V Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контрверсии». Сочи, 8–11 сентября 2012 года. М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2012. 28 с.
- ## «Неоднозначное бремя женственности» Алев И.А.
1. Halaska M., Beles P., Gorkow C., Sieder C. Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a Vitex agnus castus extract: results of a placebo-controlled double-blind study // Breast. 1999, Aug. Vol. 8(4). P. 175–181.
 2. Сметник Н.П., Булгаева Л.Б. Опыт применения фитопрепарата «Циклодинон» («Атлукстон») у пациенток с недостаточностью функции желтого тела и гиперпролактинемии // Пробл. репродукции. №5. С. 1–4.
 3. Kiliçdag E.B., Tarin E., Bagis T. et al. Fructus agni casti and bromocriptine for treatment of hyperprolactinemia and mastalgia // Int. J. Gynaec. Obstet. 2004, Jun. Vol. 85(3). P. 292–293.
 4. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. American Psychiatric Association, 1994.
 5. Джеймс Л. Джейкобсон, Алан М. Джейкобсон. Секреты психиатрии. Пер. с англ. / Под общ. ред. акад. РАМН, проф. П.И. Сидорова. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2007. С. 413–421.
 6. Steiner M. et al // J. Clin. Psychiatry. 2000. Vol. 61. P. 17–21.
 7. Lopez L.M., Kaptein A.A., Helmerhorst F.M. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome // Cochrane Database Syst. Rev. 2012, Feb 15. Vol. 2.CD006586.
 8. Kubista E., Müller G., Spöna J. [Treatment of mastopathy with cyclic mastodynia: clinical results and hormone profile]. [Article in German] // Gynakol. Rundsch. 1986. Bd 26(2). S. 65–79.
- ## «Невыносимая хрупкость бытия» Новикова В.А., Пенжоян Г.А.
1. International Osteoporosis Foundation 2010 <http://www.iofbonehealth.org/facts-and-statistics.html#factsheet-category-22>.
 2. Лесняк О.М., Беневоленская Л.И. Остеопороз: Клинические рекомендации. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Мед, 2010. 272 с.
 3. WHO. FRAX® WHO fracture risk assessment tool: calculation tool. Available at: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/> [accessed February 14, 2011].
 4. Серов В.Н., Михайлова О.И., Блинова Т.В. Основные принципы профилактики и лечения постменопаузального остеопороза // Рус. мед. журн. 2009. №16. С. 1009–1012.
 5. Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в Российской Федерации // Профилактическая медицина. 2011. № 2. С. 7–10.
 6. Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: 2010 Position Statement of the North American Menopause Society (NAMS) // Menopause. 2010. Vol. 17(1). P. 25–54.
 7. National Osteoporosis Foundation. Advocacy News & Updates. America's Bone Health: the State of Osteoporosis and Low Bone Mass. Available at: <http://www.osteoporosisnews.org/advocacy/prevalence/index.htm> (accessed April 18, 2011).
 8. National Osteoporosis Foundation. Fast Facts. Available at: <http://www.nof.org/node/40> [accessed April 18, 2011].
 9. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; North American Menopause Society, 2010. Vol. 13.
 10. Thomas T., Horlait S., Ringe J.D. et al. Oral bisphosphonates reduce the risk of clinical fractures in glucocorticoid-induced osteoporosis in clinical practice // Osteoporosis Int. 2012, Jun 27 [Epub. ahead of print].
 11. Еришова О.Б. Бисфосфонаты в терапии остеопороза. Алгоритм на аллендронат // Рус. мед. журн. 2008. №24. С. 1626–1628.
 12. Felsenberg D., Alenfeld F., Bock O. et al. Placebo-controlled multicenter study of oral alendronate in postmenopausal osteoporotic women. FOSIT-Study-Group. Fosamax International Trial // Maturitas. 1998, Nov. 30. Vol. 31(1). P. 35–44 (PMID: 10091203) [PubMed indexed for MEDLINE].
 13. Лесняк О.М., Санникова О.Ю. Терапия нарушений метаболизма костной ткани // Рус. мед. журн. 2010. №11. С. 735–738.

ВПЧ-ИНФЕКЦИЯ: ОТ ИНФИЦИРОВАНИЯ ДО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ. МИРОВЫЕ ДАННЫЕ*



* EXPANDED PROGRAMME ON IMMUNIZATION. VACCINE. ADDING A VACCINE TO A NATIONAL IMMUNIZATION PROGRAMME: DECISION AND IMPLEMENTATION. GENEVA, WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2005. — P. 1-38.