АКУШЕРУ-ГИНЕКОЛОГУ – ВРАЧУ И ЧЕЛОВЕКУ

StatusPraesens

гинекология акушерство бесплодный брак

#2 [13] 05 / 2013 / StatusPraesens

ISSN 2074-2347

{цитата}

[Врач должен помочь семье обрести желаемое количество здоровых детей, сохранив жизнь и здоровье матери.]

В.Е. Радзинский

тема № номера

Контраверсии регулирования рождаемости в современном мире

Порядок 572н вместо приказа 808н — новинки и отличия • Клинические рекомендации: соль доказательной медицины • Антипролиферативная мощь прогестинов, или Как укротить рак репродуктивной системы • «Гестоз», «полундра», «преэклампсия»: точка в терминологической дискуссии поставлена! • Таргетная терапия как новое оружие в борьбе с гиперплазией эндометрия • Тромбоэмболии у беременных: доказательный протокол профилактики • Полис местного страхования послеоперационного периода • «Экстрагенитальные» довески к бремени гестации — когда родоразрешать?

Уважаемые коллеги!

Долгое время мы с вами могли наблюдать проблему обособленности науки, а главное — новых технологических и медикаментозных решений от медицинской практики. С одной стороны, торжество научной мысли — открытия новых заболеваний, Нобелевские премии, наконец, доказательная медицина! И параллельная реальность: недооснащённость клиник и лабораторий, попытки лечить по старинке, вести беременность и роды «как наши учителя», «как принято в нашем учреждении», по «устоявшимся» алгоритмам. К счастью, период, когда практика лишь следовала за наукой, «подхватывая» открытия, сменился новой тенденцией: произошло реальное сближение науки и практики, ускорилось их взаимопроникновение, продолжается модернизация не только техническая, но и интеллектуальная. Именно это я считаю одним из наиболее значимых для нашего общества событий. Ярким доказательством такой интеграции можно считать прежде всего журнал StatusPraesens, материалы, формы подачи и лекции которого предназначены грамотным врачам; научно-практические конференции, особенно «Контраверсии в акушерстве и гинекологии» с обязательной рассылкой пост-релизов, чтобы каждый, кто не смог приехать, узнал разные точки зрения и выбрал оптимальные. Ну и, конечно, образовательные семинары в регионах, совмещённые с заседаниями областных и краевых обществ акушеров-гинекологов. Идейным вдохновителем и организатором этих и ряда других мероприятий выступает РУДН, а реализует инновационные программы в рамках национального проекта «Образование» зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, проф. В.Е. Радзинский.

Именно для этого нужны конгрессы, форумы, семинары и конференции, книги и журналы, чтобы каждый практикующий акушер-гинеколог нашей страны, где бы он ни работал — в крупном столичном медицинском центре или в небольшой районной больнице, — имел возможность на самом высоком профессиональном уровне оказать помощь своим пациенткам, вооружившись прогрессивными идеями мировой медицинской науки, опытом коллег, доказательными знаниями от ведущих экспертов отрасли. Чтобы путь от доказанной эффективности и безопасности препарата до листа назначений стал максимально кратким.

С огромным удовольствием приветствую всех участников IV Конгресса «Ранние сроки беременности: проблемы, пути решения и перспективы» и постоянных читателей журнала. Вы, без преувеличения, интеллектуальная элита нашего сообщества.

Член-корр. РАМН, докт. мед. наук,
проф. **И.С. Сидорова**

Status

гинекология аку

#2[13]

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@liy.ru)
Арт-директор: Алиса Володина
Заместитель директора журнала: Хильда Юрьевна Симоновская
Научный эксперт: канд. мед. наук Игорь Александрович Алеев
Выпускающий редактор: Наталья Лёвкина
Ответственные редакторы: Ольга Катаева, Татьяна Рябинкина, Ольга Руднева
Вёрстка: Юлия Скуточкина
Инфографика: Вадим Ильин, Алиса Володина, Макс Горобец, Николай Рябов
Корректор: Елена Соседова
PR и реклама: Яна Драницкая
Руководитель отдела по сотрудничеству с индустрией:
Юлия Серёгина (ys@praesens.ru)
Медицинские и литературные редакторы: Татьяна Рябинкина, Ольга Катаева, Галина Сильвестрова, Ольга Руднева, Ирина Ипастова, Дарья Волкова, Людмила Куванкина, Хильда Симоновская
Ответственный секретарь редакции: Алёна Карева

Учредитель журнала ООО «Медиабюро Статус презенс» (121615, Москва, Рублёвское шоссе, д. 14, корп. 3, оф. 64). Торговая марка и торговое имя StatusPraesens являются исключительной собственностью ООО «Статус презенс» / Издатель журнала. Журнал печатается и распространяется ООО «Медиабюро Статус презенс» (105082, Москва, ул. Большая Почтовая, д. 26В, стр. 2, оф. 618) / 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 2008 г.) / Тираж 25 000 экз. Цена свободная / Подписано в печать — 13 мая 2013 г. / Адрес и телефон редакции: 105082, Москва, ул. Большая Почтовая, д. 26в, стр. 2, бизнес-центр PostelPlaza, оф. 618. 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: 109548, Москва, ул. Шоссейная, д. 4д / Присланные рукописи и другие материалы не рецензируются и не возвращаются. Редакция оставляет за собой право не вступать в дискуссии. Мнение авторов может не совпадать с позицией редакции. Перепечатка материалов и иллюстраций из журнала возможна с письменного разрешения учредителя. При цитировании ссылка на журнал «StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак» обязательна. Ответственность за содержание рекламы и публикаций «На правах рекламы» несут рекламодатели. Иллюстрация на обложке: Валерий Кудаев, StatusPraesens. В журнале использованы фотоматериалы фотобанков Лори, fotolia, Shutterstock, ИТАР-ТАСС.

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

raesens

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

Адамян Лейла Владимировна (Москва)
Айламазян Эдуард Карпович (С.-Петербург)
Аксёненко Виктор Алексеевич (Ставрополь)
Артымук Наталья Владимировна (Кемерово)
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)
Газазян Марина Григорьевна (Курск)
Галина Татьяна Владимировна (Москва)
Гаспаров Александр Сергеевич (Москва)
Гончаревская Зоя Леонидовна (Москва)
Григорьева Елена Евгеньевна (Барнаул)
Гридчик 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 Агамурад Акмамедович (Москва)
Ордиянц 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)
Фролова Ольга Григорьевна (Москва)
Фукс Александр (США)
Хамадьянов Ульфат Рахимьянович (Уфа)
Хамошина Марина Борисовна (Москва)
Хомасуридзе Арчил Георгиевич (Тбилиси)
Цхай Виталий Борисович (Красноярск)
Шалина Раиса Ивановна (Москва)
Шварёв Евгений Григорьевич (Астрахань)

StatusPraesens
гинекология акушерство бесплодный брак
2 [13]

СОДЕРЖАНИЕ НОМЕРА

5	Слово главного редактора	**Регулирование рождаемости в современном мире** О роли врача и стремлениях человечества
11	Медполит	**В приказном порядке** Обсуждаем приказ №572н. Что нового?
17	Дискуссионный клуб	**Преэклампсия или гестоз: возможен ли компромисс?** Продолжаем общественное обсуждение проблемы
24		**Эксклюзивные сложности гестации** О клиническом значении и влиянии на исход беременности возникающих в этот период особых экстрагенитальных осложнений
32		**Преждевременные роды: горизонты активных действий** Взгляд сопредельного соседа
41	Что и требовалось доказать	**Перенимать — так лучшее!** Стандарты диагностики и лечения вагинального кандидоза: актуальные рекомендации CDC
48		**В представлениях — нуждается** Лечебные аспекты оральных контрацептивов с хлормадинона ацетатом
53	Работа над ошибками	**Раз и навсегда** Опыт применения эстроген-гестагенных средств в профилактике рецидивов эндометриоза
58		**Точное попадание** Современные возможности профилактики рецидива гиперплазии эндометрия в перименопаузе
65	Contra-version	**Идеал первичного натяжения** Возможности местной комбинированной терапии для ускорения регенерации и профилактики инфекционных осложнений в гинекологии
72		**Смотреть фактам в лицо** Репродуктивное здоровье подростков и молодёжи: демографический потенциал России
81	Via scientiarum	**Поросль инноваций** Гиперплазия эндометрия: куда идёт наука и где она встретится с практикой?
90		**Всё в наших руках** Молочные железы возвращаются гинекологам. Что дальше?
97	Быстродействие	**Над пропастью: правила поведения** Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве
102	Литература и источники	

регулирование рождаемости в современном мире

О роли врача и стремлениях человечества

Главный редактор
проф. Виктор Радзинский

Кто, где и когда должен делать это — регулировать рождаемость? Ответы на эти простые вопросы настолько неочевидны, настолько не связаны с повседневной деятельностью человека и отдельных институтов человечества, что волей-неволей приводят нас к размышлениям о смысле существования индивида, о цели жизни и к другим философским вопросам, на которые мы вряд ли найдём быстрые ответы.

И вот первый принципиальный вопрос — о разделении полномочий. Медицина как отрасль жизнеобеспечения и сохранения людского здоровья не должна заниматься не свойственными ей и не вытекающими из её задач аспектами жизни. Применительно к здоровью человека мы должны всеми доступными средствами бороться с болезнями, противостоять их распространению *etc*.

Репродуктивное здоровье — часть общего, и все усилия специалистов репродуктивной медицины (гинекологов, акушеров, урологов, андрологов, сексологов) должны быть направлены на достижение никем не оспариваемой биологической задачи человечества — воспроизводство себе подобных. «Плодитесь и размножайтесь» — максима практически всех людей, религий и философских школ. И на этом пути медицине отведена конкретная роль: обеспечение способности человека воплощать вышеозначенный завет.

В пределах своей профессиональной компетенции врач должен помочь семье обрести желаемое количество здоровых детей, сохранив жизнь и здоровье матери. Что же до мировых проблем народонаселения, философских и религиозных воззрений, то они не лежат в сфере профессиональной медицинской деятельности и могут быть выражением общественной позиции и религиозных предпочтений*.

***

Никогда не забуду проповедь о грехах человечества, услышанную в далёком 1977 году в чудом сохранившемся и работавшем в советские годы монастыре Свято-Успенской Почаевской лавры. Проповедник (а священниками там были, как правило, высокообразованные теософы) на вопрос после проповеди о том, чей грех аборт — той, кто пришла за медицинской помощью для выполнения этой богопротивной операции, или того, кто ей «помог», чётко ответил: «Врач исполняет свой долг, и на нём греха нет. Хуже, если бы это была невежественная бабка. А вот большой грех той, которая решилась на это детоубийство!» Вот так. Поэтому врачи должны делать то, что положено в конкретной стране в соответствии с её законами. Аборт в России разрешён, причём не так давно, с 1955 года. И почти 70 лет мы с ним боремся: то безуспешно (до начала 2000-х), то более-менее успешно, хотя результаты до сих пор нас не удовлетворяют.

* Так, IV Съезд прогрессивных акушеров-гинекологов «Репродуктивный потенциал России» (Сочи, 2012) единогласно проголосовал за право врача отказываться от выполнения искусственного прерывания беременности по религиозным мотивам.

На последнем заседании Президиума РАМН вице-президент акад. Александр Александрович Баранов, человек, хорошо разбирающийся в проблеме (поскольку долгие годы был заместителем министра, курировавшим материнство и детство в Советском Союзе), сказал, что официально регистрируемое количество абортов (чуть меньше 1 млн) явно приуменьшено. В причинах можно разбираться: кто недорегистрирует, почему, какова роль частных структур — но акад. А.А. Баранов полагает, что более правдивы экспертные данные: почти 2 млн абортов. И самое главное, что даже если миллион, то это всё равно в 2 раза больше, чем проводит вся объединённая Европа, включая бывшие сателлиты СССР. Вот почему сомнительное наследие проабортной культуры — небоязнь аборта — продолжает формировать репродуктивное поведение молодёжи.

[Среди девушек 15–19 лет число абортов не снижается: потенциал репродукции искусственно ухудшается и подрывается их «абортным менталитетом».]

Даже происходящее на самом деле реальное снижение числа абортов идёт не в тех возрастных категориях, которые являются для нас приоритетными. У девушек от 15 до 19 лет количество абортов не сокращается, и, к большому сожалению, не уменьшается число повторных прерываний беременности — вторых, третьих, четвёртых — именно в этой возрастной группе. Таким образом, тот потенциал репродукции, который есть в российской популяции, искусственно ухудшается и подрывается этими «абортными предпочтениями» молодёжи. И понятно, что ни запреты, ни что-либо другое в условиях продолжающейся сексуальной революции (или контрреволюции; в данном случае термин не важен) не предотвращают потери репродуктивного потенциала. Вот почему замена «пещерного» хирургического аборта на цивилизованный медикаментозный — это переходный этап от аборта с частыми и плохими последствиями к аборту с минимизированными осложнениями, а оттуда — к любой идеологии, от контрацепции (это опыт мира) до профилактики нежелательной беременности неконтрацептивными методами (тем же добрачным целомудрием). Тут есть очень много путей идеологического воздействия; и мы абсолютно поддерживаем любую конфессию, которая противодействует аборту, окормляя свою паству, т.е. верующих в лоне этой церкви людей, любыми методами, лишь бы вовсе не допустить этот большой грех.

***

Следующий способ регулирования рождаемости, о котором нельзя не говорить, — это контрацепция. Неспециалистами она до сих пор зачастую понимается неправильно. Считается, что она-то как раз и снижает рождаемость, хотя любому понятно, что при том шквале абортов (2,5–2,3 на одни роды, как было не так давно в Советском Союзе и в России) сохранить физическую возможность выносить беременность и родить ребёнка было очень сложно.

О методах контрацепции можно говорить бесконечно, но всё это — современные способы регулирования рождаемости, намного лучшие, чем аборт, и оставляющие меньше последствий. В случае гормональной контрацепции, как любые медикаменты, эти средства должны быть назначены, подобраны и разрешены после необходимого обследования врачом-специалистом. Таких врачей должно быть много, и финансировать эту идеологию должно было бы государство, поскольку смысл контрацепции как раз и состоит в том, чтобы после её завершения здоровая женщина могла выносить и родить здорового ребёнка.

Врачебное сообщество подходит к проблеме репродуктивного здоровья именно как к способности родить здоровое потомство. Вот если бы все факторы сохранения репродуктивного здоровья (от здоровья соматического, нравственного, профилактики абортов, сохранения репродуктивного потенциала на всех этапах фертильного возраста женщины до предупреждения гинекологических заболеваний, сексуально-трансмиссивных инфекций) можно было объединить в одну финансируемую государственную программу! И нет ни одного

© Насыров Руслан / Фотобанк Лори

[Давно и хорошо известно, что увеличение интергенетического интервала до 2 лет (чтобы в многодетных регионах не рожали дважды в год — в январе и в декабре) и прекращение родов после 40 лет (как минимум после 45) снижает в 2 раза материнскую смертность и в 4 раза — детскую. С этим никто не спорит.]

пункта, который бы был более или менее важным на пути к главной цели — получению каждой семьёй желаемого количества детей, здоровых, подчёркиваю, детей, доношенных, которые и должны составить гордость любого человеческого сообщества в будущем.

***

Опять немного истории. В 1970 году ВОЗ разработала две концепции сохранения репродуктивного здоровья: 1) программу по снижению материнской смертности в 2 раза к 2000 году (за 30 лет) и 2) «менструальный» аборт (так тогда назывался нынешний медикаментозный). И вот прошло 30, а теперь и 40 лет. Что же мы видим?

К настоящему времени стало понятно, что первая концепция, целью которой было двукратное сокращение материнской смертности, за 30 лет потерпела полное фиаско. Показатель не только не снизился с 500 до 250 тыс. женщин, а наоборот, возрос к 2001 году до 590 тыс., то есть на 20%. Анализ, который был проведён ещё в 1990-е годы, показал, что причина кроется в неприятии миром в целом парадигмы «планирования семьи». И это неприятие сохраняется до сих пор, несмотря на колоссальные средства, усилия, создание целых сообществ в разных регионах мира.

В своей основе эта идеология ВОЗ была совершенно правильной: давно и хорошо известно, что увеличение интергенетического интервала до 2 лет (чтобы в многодетных регионах не рожали дважды в год — в январе и в декабре) и прекращение родов после 40 лет (или хотя бы после 45) снижает в 2 раза

материнскую смертность и в 4 раза — детскую. С этим никто не спорит. Но как добиться результата, что противопоставить такому неприятию очевидного?

Методы достижения этого столь необходимого 2-летнего интервала и прекращение родов после 40 лет вызывали, как правило, негативную оценку во многих странах мира, прежде всего в тех, где они и требовались больше всего: это развивающиеся страны с традиционной тогда многодетностью — 12, 13, 14 детей. Народы отказались от идеологии планирования семьи, полагая, что планировать нужно в этой жизни многое, но отнюдь не количество детей в семье, поскольку, находясь под влиянием религиозных догматов, люди считали, что детей должно быть столько, сколько даёт Бог, и противиться этому грешно.

Никогда не забуду первое Всемирное совещание ВОЗ «Безопасное материнство» в 1989 году в Лахоре (Пакистан). Это происходило с участием бывшего премьер-министра, самой светлой личности в истории этой страны, Беназир Бхудто. А министром здравоохранения была её мать, мадам Насруд Бхудто, которая, не будучи врачом, сделала для народа чрезвычайно много по сравнению с теми, кто имел медицинское образование. В частности, в Пакистане создали «институт свекровей», поскольку в странах, где снохи живут, как правило, в семье мужа, со свекровями, не было возможности превратить домашние роды в стационарные и помощь при родах оказывали прежде всего свекрови. Когда же её стали оказывать более грамотно, в более чистых условиях, смертность от сепсиса начала снижаться. Но вот что касается планирования семьи, то родители мужа, как правило, были против, и преодолеть их влияние на молодую семью, к сожалению, не удалось и по сегодняшний день.

Хотя в целом цивилизационные процессы в мире и сами по себе привели к тому, что и после завершения этой программы ВОЗ традиционная многодетность стала сменяться традиционной же среднедетностью — сейчас уже редки семьи, где бывает больше семи детей; как правило, это все-таки пять-шесть на всех континентах. И снижение материнской смертности с 590 тыс. в 2001 году до менее 300 тыс. в 2010-м может быть связано в том числе с этими причинами — и так происходит впервые в истории человечества!

[Этническая проблема абортов очень остра и продолжает раскалывать общество. В различных странах мира проходят как митинги против прерывания беременности, так и шествия оппонентов. На снимке митинг в Дублине, 2012 года, на плакатах фото женщины, погибшей от криминального аборта.]

© Niall Carson / PA Photos

Понятно, что резервы для дальнейшего снижения материнской смертности велики, что структура её до сих пор нецивилизованная, но как поступать дальше, как объединить приемлемые для народа методы сохранения жизни матерей и рекомендуемые с медицинской точки зрения — всё это остаётся большой проблемой. Одним из путей решения стала вторая концепция ВОЗ всё того же 1970 года — концепция упомянутого выше «менструального аборта». Напомню, её предложили великие люди. В 1970-е годы не было ещё тест-полосок с моноклональными антителами, не было средств изгнания эмбриона на ранних сроках из матки. Однако толчком к их появлению послужила сама концепция. А идеология была настолько примитивна, что сегодня приходится отстаивать именно её примитивизм, поскольку менструальный аборт не предполагал визита к врачу, акушерке, — медработнику вообще.

Постулат зиждился на том, что в физиологических условиях беременность, иногда неизвестная для самой женщины, прерывающаяся по типу задержки и пришедшей с опозданием менструации, не оставляет после себя побочных нежелательных следов. И вскоре организм снова способен к беременности и успешному вынашиванию. Именно поэтому в основу концепции был положен ряд совершенно простых этапов: задержка менструации → женщина идёт в аптеку, ближайшую лавку → покупает тест → убеждается, что она беременна → отправляется в ту же лавку или в другую, покупает средство для менструального аборта, самостоятельно его принимает и дожидается прихода менструации. Никаких регистрационных действий, никаких обследований, никаких ультразвуков и остального эта концепция не предусматривала.

Это была гениальная идея, поскольку официальные данные свидетельствовали, что из 500 тыс. женщин, погибающих по причине материнской смертности, 80 тыс. уходили из жизни из-за абортов. И началась исследовательская деятельность. Сначала была надежда на простагландины. 1970-е — это всплеск мирового интереса к проблеме простагландинов вообще, и в частности, как средств, повышающих контрактильность матки. Однако существовавшие тогда препараты не приводили к достоверному сокращению матки и экспульсии продуктов зачатия. И вот тогда появилась идея антигестагенов. Тоже простая мысль: пока есть жёлтое тело, есть беременность; когда его нет — нет беременности. Это постулат ранних сроков гестации. До формирования ранней, а потом зрелой плаценты антигестаген должен прерывать беременность. Всё казалось куда как просто. Затем произошла полудетективная история, когда в СМИ просочилась информация о том, что идёт работа над созданием препарата RU-486 (фирма «Руссель» на 4-м этаже в 86-й комнате разрабатывала технологию). Вмешалась французская католическая церковь, которая к началу 1980-х добилась запрета на работу над антигестагенами по религиозным мотивам (тогда был президентом Валери Жискар д'Эстен, он не хотел вступать в противоречия с церковью), и в короткое время Китай получил такую нужную ему разработку и стал производить мифегин, он же мифепристон.

К настоящему времени во всём мире доминирует именно китайская субстанция, эффективная, достаточно дешёвая, поскольку на «чёрных» рынках сопредельных с Китаем стран, в том числе бывших советских республик, можно за несколько долларов купить «анти-беби»-набор, что, кстати, уже снизило в этих странах количество умирающих от аборта по сравнению с тем, что было до этого.

5 марта 2010 года этот путь снижения материнской смертности, который тоже относится к методам регулирования рождаемости в современном мире, был признан мировой революцией. На конгрессе в Португалии оказалось, что цивилизованные страны прерывают нежелательную беременность именно с помощью медикаментозного аборта — сочетанием антигестагена и простагландинов, которые существенно повышают контрактильность матки. Надо сказать, что в том же Лиссабоне в 2010 году был представлен опыт проведения абортов в Мексике: гуманитарная организация с ограниченными ресурсами делала это только с помощью современных простагландинов и тоже получила вполне достаточный эффект, на уровне 80%. Представители организации справедливо полагали, что лучше получить 80%-й эффект, чем «скоблить» 100% женщин, сталкиваясь со всеми дальнейшими неблагоприятными последствиями.

Мы видим, что из наиболее древних методов регулирования рождаемости аборт и сегодня продолжает занимать весьма значимое место во всех странах мира, даже в тех, где его проведение по желанию женщины запрещено. Разрешён по желанию женщины аборт только в 40% стран мира — это те государства, которые принято относить к цивилизованным. Неоднократные попытки запретить аборты в России пока ещё упираются в нашу хорошую память о том, что до 1955 года аборты в России были запрещены и женщины в ранние сроки беременности ежедневно погибали от криминальных абортов, проводимых самими женщинами путём введения растворов мыла, листа фикуса — существует целая коллекция средств, которые использовались как абортивные. Однако тогда хитрость заключалась в том, что до 1995 года материнская смертность в Советском Союзе, а позже и в России исчислялась с 28 нед, — вот почему эти женщины не попадали в реестр материнской смертности и не «портили» общий показатель.

[Нет тех путей, которые не должны быть задействованы в борьбе с абортами: от психологического воздействия до «календарного» метода — всё, о чём говорится в этом выпуске.]

На последней Коллегии Министерства здравоохранения РФ по проблеме аборта (2003) 10 лет назад министр акад. РАМН Ю.Л. Шевченко сказал: «Нет альтернативы репродуктивному просвещению в деле снижения абортов». Абортов быть не должно — это понимали и понимают все. Выбор у женщины должен быть всегда.

Примитивное мышление, особенно неспециалистов, прямо вопиёт: «1 млн абортов! Запретить — и родится 1 млн детей». Спешим им возразить: не родится. Женщина не вынашивает беременность, которую считает для себя «ненужной», и прервёт её любым, в том числе опасным способом. Профессионалы, в том числе воцерковлённые, это хорошо понимают. Цитировавшийся выше академик Ю.Л. Шевченко (в миру), он же отец Георгий, хорошо знал, что такое искалеченные жизни вследствие аборта. И нет тех путей, которые не должны быть задействованы в борьбе с этим злом: добрачное целомудрие, психологическое воздействие, репродуктивное просвещение, негормональные и гормональные методы контрацепции, лактационная аменорея, «календарный» метод — всё, о чём говорится в этом выпуске журнала, должно быть задействовано для сохранения репродуктивного здоровья и приумножения человеческой популяции, и прежде всего в нашей стране.

StatusPraesens

Мед полит

Для библиографических ссылок

• Соловьёва А.В. Обсуждаем приказ №572н. Что нового? // StatusPraesens. М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2013. — №2 [13]. — С. 11–14.

в приказном порядке

Обсуждаем приказ №572н. Что нового?

Автор: Алина Викторовна **Соловьёва**, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН (Москва)

Копирайтинг: Ольга Катаева

С целью регулирования вопросов оказания медицинской помощи, связанной с женским здоровьем, приказ Минздрава РФ №572н от 12.11.2012 года взамен утратившего силу приказа №808н утвердил Порядок оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий). Раздел «Вспомогательные репродуктивные технологии» регламентирован Приказом №107н от 30 августа 2012 года «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». Какие инновации нас ждут?

Сказать, что изменения в уже существующем нормативном документе были необходимы, — ничего не сказать. Ведь не только работу отдельного врача и всего лечебно-профилактического учреждения в условиях страховой медицины нельзя назвать простой — нововведения коснулись регистрации новорождённых (теперь с 22 нед гестации), маршрутизации и укрупнения медицинских учреждений. Попытаемся разобраться, насколько новый приказ отражает изменившиеся потребности современного здравоохранения.

Сколько длится tête-à-tête

Немало споров вызвал вопрос о количестве осмотров беременных акушером-гинекологом. Если в предыдущем «Порядке…» при физиологическом течении беременности женщина посещала акушера-гинеколога 10 раз, то сейчас количество визитов в женскую консультацию сокращено до семи. Соответственно, необходимы два осмотра терапевтом и стоматологом (ранее по три); оториноларинголога и офтальмолога пациенткам следует посетить не менее одного раза (как это было в приказе №50 от 10.02.2003 г.) и не позднее 7–10 дней после первичного обращения в женскую консультацию. Другие специалисты консультируют женщину по показаниям, с учётом сопутствующих заболеваний.

Новый документ чётко регламентирует продолжительность приёма одной пациентки. Рекомендуемое время, отведённое на первичный осмотр одной беременной, составляет 30 мин, на повторный осмотр — 20 мин. Приём женщины с гинекологическим заболеванием занимает 25 мин, профилактический осмотр — 15 мин, тогда как приём девочки-подростка на 5 мин продолжительнее — по 30 мин и 20 мин соответственно.

Продолжительность консультативного амбулаторного приёма акушера-гинеколога в диагностическом отделении перинатального центра также отрегулирована: первичный приём беременной занимает 30 мин, повторный — 25 мин; первичный приём женщины или девочки с гинекологическим заболеванием — 30 мин, повторный — 20 мин.

Новости скрининга

Последние 5 лет выявили, что бóльшая часть показаний для прерывания беременности в поздние сроки обусловлена пороками развития плода, диагностированными с запозданием — в 20–22 нед гестации. Однако не подлежит сомнению

[В соответствии с новым Порядком оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология», первичный пренатальный скрининг проводят в 11–14 нед гестации, а второй скрининг — в 18–21 нед.]

Взамен устаревшего

Приказ Минздрава России №572н от 12.11.2012 года закрепляет Порядок оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология» и не касается только раздела вспомогательных репродуктивных технологий, который определён приказом №107н от 30.08.2012 года.

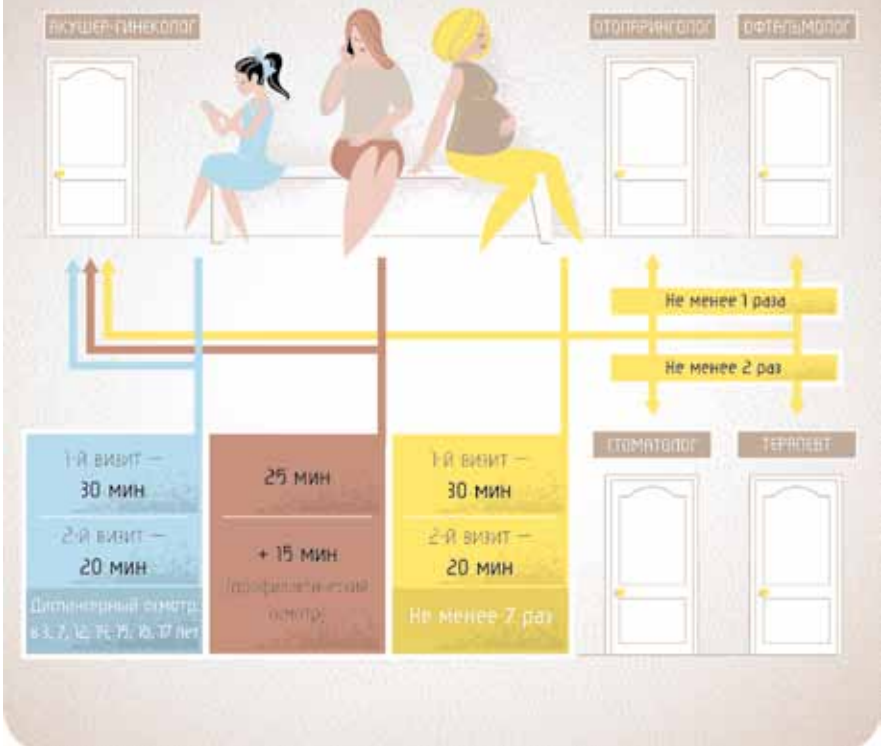
Отныне считаются утратившими силу:

• приказ Минздравсоцразвития от 02.10.2009 года №808н «Об утверждении Порядка оказания акушерско-гинекологической помощи»;

• приказ Минздравсоцразвития от 14.10.2003 года №484 «Об утверждении инструкций о порядке разрешения искусственного прерывания беременности в поздние сроки по социальным показаниям и проведения операции искусственного прерывания беременности».

Действующий «Порядок...» распространяется на медицинские организации, оказывающие акушерско-гинекологическую помощь, **независимо от форм собственности.**

Продолжительность и количество врачебных осмотров девочек, гинекологических больных и беременных, согласно приказу №572



тот факт, что эти нарушения можно и нужно выявлять гораздо раньше. В соответствии с новым «Порядком...» уже в 11–14 нед беременную надлежит направить в медицинскую организацию, осуществляющую пренатальную диагностику на экспертном уровне, чтобы подтвердить или исключить пороки развития плода. Диагностика включает в себя УЗИ, которое выполняют врачи, прошедшие специальную подготовку и имеющие особый допуск для проведения ультразвукового скрининга в I триместре. Кроме того, в лабораторное исследование включают материнские сывороточные маркеры (связанные с беременностью плазменный протеин А [PAPP-A], свободную β-субъединицу хорионического гонадотропина). Также скрининг учитывает массу тела, возраст и анамнез беременной. Затем полученные результаты вносят в компьютерную программу, рассчитывающую индивидуальный риск рождения ребёнка с хромосомным заболеванием.

Обсуждаем: Надеемся, что дополнительно к «Порядку...» в ближайшем будущем будет законодательно определено, за счёт каких средств беременные из отдалённых территорий должны транспортироваться для первого скринингового УЗИ. Вопрос далеко не праздный. Например, на Дальнем Востоке, в Ханты-Мансийском, Ямало-Ненецком автономных округах, в Якутии и во многих других территориях нашей страны расстояние до крупных городов, где находится медико-генетическая консультация или перинатальный центр с экспертным уровнем скрининга, составляет от 200 до нескольких тысяч километров. Это действительно большая проблема.

В новом документе изменены сроки выполнения второго ультразвукового скрининга. Теперь это 18–21 нед, что связано с критериями живорождённости, принятыми в России 1 января 2012 года. В этом же сроке беременную необходимо направить в медицинскую организацию, осуществляющую пренатальную диагностику, где с помощью УЗИ исключают поздно манифестирующие врождённые аномалии плода. А уже в сроке 30–34 нед гестации УЗИ выполняют по месту наблюдения пациентки.

Как показывает практика, 70–80% противопоказаний к вынашиванию беременности обусловлены экстрагенитальными заболеваниями. Действующий «Порядок...» определил, что при постановке беременной на учёт в соответствии с заключениями профильных специалистов именно акушер-гинеколог до 11–12 нед гестации должен сделать заключение о возможности вынашивания.

Обсуждаем: Представляется более разумным, чтобы это заключение стало результатом консилиума профильных специалистов с учётом основного заболевания, однако пока что бремя ответственности возложено на плечи акушера-гинеколога, который даёт окончательное прогностическое заключение с учётом состояния женщины и плода до 22 нед беременности. Эта ситуация существует уже более 50 лет, и, к сожалению, её до сих пор не удаётся переломить принятием новых приказов.

Маршруты и этапы

В соответствии с настоящим «Порядком...» медицинскую помощь беременным оказывают на основе листов маршрутизации, где учтены возможные осложнения в период беременности, в том числе при экстрагенитальных заболеваниях. Однако с 2009 года (приказ №808н) и по сей день отсутствуют нормативные документы Минздрава, которые регламентировали бы взаимодействие лечебно-профилактического учреждения по профилю «Акушерство и гинекология» с ЛПУ другого профиля. К сожалению, в большинстве случаев листы маршрутизации разработаны и утверждены лишь по личной договорённости между руководителями.

Обсуждаем: Большим плюсом нового документа стала этапность оказания медицинской помощи женщинам во время беременности, родов и в послеродовой период. При наличии показаний беременных направляют на долечивание и реабилитацию в санаторно-курортные организации с учётом профиля заболевания. Базовый спектр обследования беременных на амбулаторно-поликлиническом уровне не включает обследование на TORH-комплекс, и с этим можно согласиться, поскольку оно не только довольно дорогое, но и не имеет клинической значимости. Отдельно оговорено назначение ряда лекарственных препаратов: при физиологической беременности показано назначение фолиевой кислоты и препаратов йода, а вот мультивитамины исключены. Рекомендованы семейно-ориентированные (партнёрские) роды. Подчёркнуто, что в послеродовой период оптимальны раннее прикладывание к груди, грудное вскармливание, свободное посещение родственниками. В «Порядке...» нет указаний на сроки ранней выписки, предполагается, что родильницы после физиологических родов не пробудут в стационаре дольше 3 сут.

Обновлённый «Порядок...» гласит, что родовозбуждение при переношенной беременности показано только в 41 нед гестации. Таким образом, каждой женщине предоставлен шанс родить самостоятельно до срока беременности 40 нед и 7 дней.

Документ регулирует организацию работы Центра охраны материнства и детства, где оказывают медицинскую помощь как детям, так и беременным, роженицам, родильницам и гинекологическим больным. В состав учреждения должны входить перинатальный центр и детская больница.

Отделения сестринского ухода

Нововведением «Порядка...» стало создание отделений сестринского ухода для женщин, которые проживают в районах, отдалённых от акушерских стационаров, не имеют прямых показаний для направления в отделение патологии беременных, однако нуждаются в медицинском наблюдении для предотвращения вероятных осложнений.

Обсуждаем: Открытие таких отделений, видимо, связано с «массовым» закрытием ФАПов. Тем не менее следует задуматься, какие психологические ощущения будут у пациентки, госпитализированной «ни с чем» в ожидании родов, оставившей дома мужа, семью. Не обернётся ли стремление женщины поскорее вернуться домой увеличением частоты кесарева сечения? Ведь необоснованное с медицинской точки зрения оперативное родоразрешение — не самый благоприятный вариант для здоровья женщины и её ребёнка.

Планируется, что курсовое лечение в таких отделениях будет направлено на предупреждение осложнений беременности. Однако возможна ли результативная профилактика в поздние сроки гестации, когда фетоплацентарная система уже сформирована и функционирует? Госпитализация беременной без назначения лекарственных средств совершенно немыслима! Фактически женщина будет получать «Актовегин», «Магне В6», ω3-полиненасыщенные жирные кислоты, спазмолитики, кокарбоксилазу и другие препараты с недоказанным влиянием на её организм и/или плод.

Также отделение предназначено для оздоровительных мероприятий женщинам, оказавшимся в трудной жизненной ситуации, нуждающимся в помощи и социальном уходе. Судя по тексту, такая женщина должна быть первородящей, иначе куда будет определён её ребёнок (или дети), если она оказалась в трудной жизненной ситуации?

Федеральный государственный образовательный стандарт 2009 года по специальности 060501 «Сестринское дело» (базовый уровень) предусматривает обучение в рамках раздела «Сестринское дело в акушерстве и гинекологии» продолжительностью 60–80 ч. Сможет ли медицинская сестра, получив подобную «специализацию», проводить динамическое наблюдение, своевременно диагностировать осложнения беременности и вовремя переводить пациенток при ухудшении их состояния в акушерский стационар? По всей видимости, следует предусмотреть систему переподготовки или тематического усовершенствования (216–504 ч?) для медицинских сестёр, планирующих работать в отделении сестринского ухода за беременными.

В соответствии с рекомендациями нового документа штатные нормативы отделения сестринского ухода для беременных включают одну ставку заведующего отделением (акушера-гинеколога) и 4,75 должности медицинской сестры или акушерки на 20 коек.

© Pressmaster / Shutterstock

[Родовозбуждение при переношенной беременности показано только в 41 нед гестации. Женщине предоставлен шанс родить самостоятельно до срока беременности 40 нед и 7 дней.]

И ещё несколько штрихов

В отличие от предшественника новый «Порядок...» определяет возможность прерывания беременности медикаментозными средствами (зарегистрированными на территории РФ) не только до 12 нед, но и в более поздние сроки.

При самопроизвольном, артифициальном, ином аборте вне больничного учреждения в случае отсутствия остатков плодного яйца (по данным УЗИ) должны быть назначены антибиотики и утеротоники, а также динамическое наблюдение. *Abrasio cavi uteri* не показано! К сожалению, по сей день кюретаж полости матки в отделениях гинекологии поставлен на поток, 2–3 выскабливания имеют следствием хронический эндометрит и осложнения последующих беременностей: невынашивание, плацентарная недостаточность, преждевременные роды, рождение маловесных детей.

Весьма актуальный и спорный вопрос — врачебная тактика при диагностированной прогрессирующей шеечной беременности. В соответствии с предложенным документом у врача появляется возможность сохранить матку при соблюдении ряда условий.

- Введение метотрексата (по решению этического комитета) и кальция фолината; в последующем (при снижении β-ХГЧ в сыворотке крови до 7000 МЕ/мл, уменьшении/отсутствии кровотока по данным цветового допплеровского картирования) — гистероскопия и гистерорезектоскопия с коагуляцией/резекцией и ушиванием ложа.
- При сроке беременности более 8 нед или на любом сроке гестации в случае высокого кровотока, по данным цветового допплеровского картирования, показаны перевязка маточных/подвздошных артерий (эмболизация маточных артерий) и оперативное лечение.

Отдельным вопросом в новообретённом документе выделены «Рекомендуемые штатные нормативы». Так, главный врач, заведующий женской консультацией, вправе формировать штаты в соответствии с уровнем подготовки своих специалистов.

Обсуждаем: Например, если все врачи женской консультации имеют сертификат по кольпоскопии и гинекологической эндокринологии (а это должно произойти в ближайшее время), то отсутствует необходимость выделять отдельные ставки врача по заболеваниям шейки матки, гинеколога-эндокринолога (более 70% репродуктивных нарушений гормонально детерминированы), можно обойтись без кабинета по невынашиванию и т.д. Это поможет не увеличивать учреждение, оптимизировать количество пациенток на участке, закреплённом за штатной единицей врача, и отвести достаточное время на обслуживание здоровых женщин и гинекологических больных, восстановить группы диспансерного наблюдения.

Итак, Порядок оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий) принят. Насколько полно он учитывает все надежды и чаяния врачей, покажет время. А пока что нам нужно лишь работать в чётком соответствии с этим регламентом — и накапливать практический опыт для последующих версий подобных документов. SP

НОВОСТИ

Больше света?

По страницам интернета гуляет новость, что если беременная проводит мало времени на солнце, то риск ретинопатии у её новорождённого повышен. Насколько это соответствует истине, выяснила редакция StatusPraesens после небольшого ретроспективного уточнения.

У истоков этого сообщения оказалась статья, напечатанная в авторитетном научном журнале Nature[1]. Специалисты значимых центров мира в области медицинских исследований, детской больницы в Цинциннати (Cincinnati Children's Hospital Medical Center) и Калифорнийского университета в Сан-Франциско (University of California, San Francisco), доказали, что ребёнку ещё до рождения нужен свет для правильного или хотя бы минимально достаточного развития кровеносных сосудов сетчатки[2]. Главная деталь — малой толики света, поступающей через брюшную стенку матери, для этого вполне достаточно. Эти научно подтверждённые данные подхватили ленты медицинских новостей и широко растиражировали в несколько упрощённом и ошибочном виде.

Зарубежные исследователи посвятили публикацию развитию кровеносной сети глаза и подчеркнули роль света, запускающего этот механизм. Они выяснили, что на позднем сроке беременности, начинающемся у мышей с 16-го дня гестации (эквивалентно III триместру у человека), плод чувствителен к свету, проникающему сквозь тело матери, и именно свет запускает экспрессию гена, ответственного за синтез меланопсина. Новым оказалось то, что этот белок регулирует рост кровеносных сосудов в тканях глаза. Напротив, в полной темноте синтеза фотопигмента не происходит, на что клетки сетчатки реагируют экспрессией сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), в результате чего сосуды разрастаются беспорядочно. В эксперименте на мышах с полностью «отключенным» геном меланопсина оказалось, что у потомства сосуды сетчатки имели бóльший диаметр и плотность ветвления — точно как у детёнышей самок, пребывавших в поздние сроки гестации в темноте[1].

© Валуа Виталий / Фотобанк Лори

Разумеется, подобные исследования невозможно провести в человеческой популяции, однако зрительный анализатор — настолько филогенетически древнее образование, что в общих чертах закономерности его развития одинаковы у всех млекопитающих. Итак, у генетически полноценного плода не возрастёт риск ретинопатии, если мать мало гуляет в световой день. Точно так же безосновательны псевдонаучные предположения, что длительное пребывание беременной в условиях дневной естественной освещённости улучшит зрение будущего ребёнка.

Угрозы из микромира

До недавнего времени уже существующие суперинфекты, не чувствительные ни к одному из известных антибиотиков, склоняли мировое сообщество к чрезвычайно мрачным прогнозам. Дело шло к тому, что медицинский арсенал лекарственных средств слабел против самых обыденных инфекционных заболеваний!

Специалисты университета Рокфеллера (Нью-Йорк, США) в сотрудничестве с британской компанией по разработке новых лекарственных средств в марте 2013 года сообщили о синтезе противомикробного вещества, которое обладает широким терапевтическим эффектом и не вызывает резистентность у микроорганизмов. Препарат «Эпитерокс» разрушает клеточную стенку бактерии подобно тому, как это делают бактериофаги (популяция вирусов, живущих в почве, воде и пр.), — блокируя фермент 2-эпимеразу с вполне убедительным бактерицидным эффектом[3]. Средство эффективно в отношении любых бактерий, в структуре клеточной стенки которых есть 2-эпимераза, — а это все микроорганизмы с однослойной клеточной мембраной (грамположительные бактерии), в том числе бациллы сибирской язвы и метициллин-резистентного золотистого стафилококка.

Долго ли на страже здоровья человека сможет выстоять новый антибиотик, остаётся загадкой. Но одно известно наверняка — учёные не будут вынуждены придумывать новые лекарства от старых болезней, если медицинское сообщество станет назначать антибиотики со всей ответственностью и осознанностью! SP

Библиографию см. на с. 102—103.

StatusPraesens

Для библиографических ссылок
• Сидорова И.С., Никитина Н.А. Преэклампсия или гестоз: возможен ли компромисс? // StatusPraesens. М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2013. — №2 [13]. — С. 17–23 • Медведь В.И. О клиническом значении и влиянии на исход беременности возникающих в этот период особых экстрагенитальных осложнений // StatusPraesens. М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2013. — №2 [13]. — С. 24–31 • Занько С.Н. Преждевременные роды: горизонты активных действий // StatusPraesens. М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2013. — №2 [13]. — С. 32–39.

преэклампсия или гестоз: возможен ли компромисс?

Продолжаем общественное обсуждение проблемы

Авторы: Ираида Степановна **Сидорова**, член-корр. РАМН, засл. деятель науки РФ, докт. мед. наук, проф. (Москва);
Наталья Александровна **Никитина**, канд. мед. наук, доц. кафедры акушерства и гинекологии №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Эта статья — отклик на призыв к дискуссии, начатой авторами статьи «Гестоз и преэклампсия», которая была опубликована в StatusPraesens №1 (12) за 2013 год. В России до сих пор отсутствует единство в отношении терминологии и классификации такого тяжёлого и опасного осложнения беременности, как преэклампсия (гестоз), что приводит к ошибкам практикующих врачей в определении степени тяжести, к выбору неправильной тактики ведения беременности и сроков родоразрешения.

Мы представляем собственную, авторскую точку зрения по этому вопросу, основанную на современных данных доказательной медицины и рекомендациях мировых научных сообществ, занимающихся указанной проблемой.

Казалось бы, за много лет существования этого синдрома изучен он почти досконально, детально описан, а действия врача при гестозе — азбучные истины акушерства и гинекологии. Так почему же до сих пор эта тема остаётся одной из самых дискуссионных? Почему не удаётся окончательно победить гестоз, раз и навсегда избавив женщин от этого весьма серьёзного осложнения беременности?

Термин терминy рознь

По данным зарубежных авторов, преэклампсия осложняет 2–8% всех беременностей и стабильно занимает третье-четвёртое места в структуре причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всём мире[1–6]. Отечественные авторы менее единодушны — по российским данным, преэклампсия (гестоз) сопровождает от 5 до 30% всех беременностей[7].

Сделаем отдельный акцент на том, что такой заметный разброс данных наглядно демонстрирует отсутствие в нашей стране понимания номенклатуры этого осложнения беременности: отёки и протеинурия во время беременности всегда ассоциированы с гестозом, включены в классификацию, а наличие соматических заболеваний практикующие врачи учитывают мало. Вероятно, этому способствовала довольно длинная вереница терминов, которые предлагали для обозначения известной триады симптомов у беременных (отёки, протеинурия, гипертензия): «поздний токсикоз беременных», «водянка беременных», «нефропатия» (лёгкой, средней тяжести и тяжёлая), «преэклампсия и эклампсия», «ОПГ-гестоз» (аналог классификации, предложенной ВОЗ), «гипертензия, индуцированная беременностью».

Собственно термин «гестоз» акушеры-гинекологи нашей страны применяют с 1996 года, расширяя диагноз степенями тяжести (лёгкий, средней тяжести, тяжёлый) и сменяя при печальной необходимости «гестоз» на «преэклампсия», «эклампсия». При этом под преэклампсией понимают «классику»: кратковременный период неврологической симптоматики и боли в правом подреберье, предшествующий эклампсии как таковой.

© SCOTTCHAN / shutterstock

[Уже сама дефиниция «гестоз» не отражает этиопатогенетической сущности процесса и, более того, мешает принятию верных решений за счёт нередко ложного представления о линейной стадийности процесса.]

А вот рекомендации большинства научных организаций мира, включая ВОЗ, определяют преэклампсию как специфическое для второй половины беременности (после 20 нед гестации) осложнение, которое диагностируют при возникновении артериальной гипертензии (140/90 мм рт.ст. и более) и протеинурии (свыше 0,3 г/сут). Обратим внимание, что отёчный синдром не включён в диагностические критерии преэклампсии, но имеет значение при оценке степени её тяжести. Чем же можно объяснить разницу в понятийном аппарате?

Дело в том, что в мире накоплено достаточно данных о патогенезе указанного осложнения, согласно которым уже сама дефиниция «гестоз» (лат. *gesto* — носить, быть беременной + -оз) не отражает этиопатогенетической сущности процесса и, более того, мешает принятию верных решений за счёт нередко ложного представления о линейной стадийности процесса. В связи с этим в большинстве стран мира (США, Канада, Германия, Великобритания, Австралия, Новая Зеландия и др.) выделяют только преэклампсию (умеренную и тяжёлую) и непосредственно эклампсию. Собственно, как и в рекомендациях ВОЗ (2011), а также в клинических руководствах международных обществ специалистов, единодушие мнения которых (при их числе и авторитетности) заставляет задуматься о рациональной подоплёке подобного классификационного решения. В числе «обеднивших» классификацию — Американское общество акушеров-гинекологов (2002), Канадское общество акушеров-гинекологов (2008), Европейское общество по гипертензии и Европейское общество кардиологов (2003, 2007) и даже Общество акушеров Австралии и Новой Зеландии (2008)[6,8].

Отдельно выделены и чётко обоснованы критерии тяжёлой преэклампсии. Выявленную преэклампсию переводят в разряд тяжёлой при присоединении хотя бы одного из нижеперечисленных симптомов.

- Цифры артериального давления 160/100 мм рт.ст. и выше, измеренного как минимум дважды с интервалом 6 ч в горизонтальном положении беременной.
- Протеинурия 5 г/сут и более или 3 г/л в отдельных порциях мочи, полученных дважды с разницей 4 ч и более*.
- Олигурия 500 мл/сут и менее.
- Отёк лёгких или дыхательная недостаточность (цианоз).
- Боль в эпигастрии или правом подреберье, ухудшение функций печени.
- Зрительные нарушения, неврологическая симптоматика.
- Тромбоцитопения.
- Выраженная задержка роста плода.

Важно, что раннее начало преэклампсии — до 32–34 нед беременности — и наличие признаков фетоплацентарной недостаточности служат независимыми критериями для обоснования тяжёлой степени преэклампсии (ВОЗ, 2011)[6].

Собственно эклампсию диагностируют в случае появления у женщин с преэклампсией генерализованных тонико-клонических судорог, которые невозможно объяснить другими причинами (например, эпилепсией).

* Существуют специальные тест-полоски, чувствительные к альбумину. Они дают положительные результаты при минимальных концентрациях белка в моче от 200 мг/л.

Карта белых пятен

Несмотря на то что история изучения преэклампсии насчитывает много веков, однако и в начале XXI века мы не имеем исчерпывающих представлений о её причинах. Любопытно, что в последние годы многие авторы независимо друг от друга акцентируют внимание на том, что преэклампсия — осложнение, уникальное именно для человеческой беременности, не встречающееся у животных.

Есть и ряд других характерных черт «поведения» преэклампсии. Например, она возникает исключительно во второй половине беременности (после 20 нед), что связано с ростом плода и плаценты. Кроме того, она имеет только прогрессирующее течение, и скорость прогрессирования трудно предсказуема — это ключевой момент, заставивший авторитетные научные сообщества пересматривать определения и классификации. Тем более что остановить или вылечить это состояние на современном этапе развития акушерства и фармакологии невозможно; единственный метод лечения — родоразрешение. И последнее: при преэклампсии не бывает здоровых плодов, хотя степень компенсации плацентарной недостаточности варьирует в широких пределах.

Теорий патогенеза, более или менее подтверждённых, несколько, и все сходятся в одной точке — системной эндотелиальной дисфункции[9–13], вслед за которой неминуемо нарушаются функции почек, усугубляется гипертензия и растёт риск отёков любой локализации, в том числе церебральных. Всё это может происходить на фоне синдрома системного воспалительного ответа (systemic inflammatory response syndrome — SIRS), главного виновника повреждения органов-мишеней, например печени.

Почему изменяются функции эндотелия? Этот вопрос пока остаётся без чёткого ответа. Теорий, как уже было сказано, несколько. Первая выдвигает в качестве главной причины дефекты формирования маточно-плацентарного кровообращения во время плацентации (второй волны инвазии трофобласта) — ремоделирование маточно-плацентарных артерий оказывается неполноценным[9,14,15]. Необходимого видоизменения спиральных артерий не происходит, они остаются нерасширенными, и как закономерный итог возникают ишемия плаценты, оксидативный стресс. При достижении плодом размеров, при которых компенсаторные механизмы кровообращения себя исчерпывают, плацента не справляется с нагрузкой и с помощью синтезируемых ею прессорных агентов начинает активно «подстраивать» под себя артериальное давление беременной, добиваясь тем самым временного усиления кровообращения. Возникающий конфликт между прессорными агентами плаценты и депрессорными механизмами организма женщины после многостадийного малопрогнозируемого уравновешивания результируется дисфункцией эндотелия.

И всё же эта сильная теория не смогла объяснить все случаи преэклампсии. Как показали дальнейшие исследования, нарушение инвазии цитотрофобласта в миометриальные сегменты спиральных артерий при умеренной преэклампсии сопровождало только 40–50% беременностей; при тяжёлой преэклампсии эти цифры увеличились до 71–75%. При этом у 13–20% пациенток без преэклампсии также наблюдали неполноценность инвазии трофобласта.

Согласно иммунной теории, преэклампсия — не что иное, как материнская аллоиммунная реакция на фетальный аллотрансплантат, которая сопровождается выработкой различных антител и иммунных комплексов. Сторонники этой теории защищают свою позицию очевидной реакцией иммунной системы: увеличивается уровень циркулирующих иммунных комплексов, активируется комплемент, а в спиральных артериях, плаценте, печени, почках, коже появляются депозиты, содержащие комплемент и иммунные комплексы. Кроме того, нарушается Th_1/Th_2-профиль, на порядок ускоряется синтез провоспалительных цитокинов.

Ждать или бежать? Считаем недели

В настоящее время все исследователи мира согласны с постулатом о том, что единственным методом лечения, т.е. окончательного устранения, преклампсии (гестоза) остаётся своевременное родоразрешение. Других методов излечения от преэклампсии и связанных с ней рисков не существует — это бесспорные выводы доказательных исследований.

Именно поэтому под лечением преэклампсии понимают меры, позволяющие уменьшить частоту и тяжесть её осложнений, улучшить материнские и перинатальные исходы. Одна из главных задач — по возможности дождаться, чтобы плод

[При преэклампсии не бывает здоровых плодов, хотя степень компенсации плацентарной недостаточности варьирует в довольно широких пределах.]

Преэклампсия и эклампсия: общая тактика

Тактика ведения беременных с тяжёлой преэклампсией чётко определена жизнеспособностью плода и контролируемым состоянием жизненно важных органов и систем матери:

- 22–24 нед — прекращение опасной беременности.
- 25–33 нед — пролонгирование беременности только при условии контролируемой артериальной гипертензии, отсутствия дистресс-синдрома у плода и прогрессирования органной дисфункции у матери.
- 34–36 нед — лечение, подготовка к родоразрешению.
- 37 нед и более — родоразрешение в течение 24–48 ч.

Эклампсия, в свою очередь, служит абсолютным показанием к родоразрешению независимо от срока беременности. После предоперационной подготовки и стабилизации состояния пациентке рекомендовано кесарево сечение.

Обезболивание родов при преэклампсии

Общепризнано, что при отсутствии тромбоцитопении (менее 80×10^9/л) и коагулопатии во время родов и оперативного родоразрешения предпочтительна регионарная анестезия — она предотвращает колебания артериального давления из-за болевой реакции при кесаревом сечении. Кроме того, отсутствует подъём артериального давления, неминуемо сопровождающий интубацию/экстубацию. Тем не менее следует соблюдать осторожность, чтобы избежать перегрузки жидкостью и отёка лёгких — перед выполнением регионарной анестезии не рекомендуют фиксированную водную нагрузку (в объёме 500–1000 мл).

А вот общую анестезию применяют только по «узким» показаниям:

- коагулопатия, тромбоцитопения менее 80×10^9/л;
- отслойка плаценты;
- отёк лёгких;
- собственно эклампсия;
- тяжёлая гипоксия плода.

При этом нельзя забывать, что общая анестезия повышает риск крайне неприятных осложнений:

- кровоизлияний в мозг (из-за резкого повышения АД во время интубации и экстубации);
- отёка лёгких (из-за повышения давления в лёгочных сосудах);
- неонатальной депрессии;
- трудной интубации, связанной с ларинго-фарингеальным отёком при тяжёлой преэклампсии.

[Пролонгирование беременности сокращает риск осложнений. Эксперты ВОЗ даже при тяжёлой преэклампсии до 34 нед рекомендуют выжидательную тактику.]

развился до жизнеспособного состояния, и родоразрешить женщину (ВОЗ, 2011)[6]. Непосредственно сроки родоразрешения обычно определяют с учётом двух критериев: срока гестации (а именно жизнеспособности плода) и степени тяжести преэклампсии.

При умеренной преэклампсии в любом сроке, за исключением доношенной беременности, признана оправданной выжидательная тактика[6,16]. Группа экспертов ВОЗ (2011) после 36 нед рекомендует родоразрешение независимо от степени тяжести преэклампсии, поскольку выжидательная тактика в эти сроки связана с существенным риском материнских и перинатальных осложнений при отсутствии достоверной пользы для матери и плода[6].

Интересно, что в последние годы несколько изменилась тактика ведения беременных с преэклампсией в сроки до 34 нед гестации. Мультицентровые рандомизированные исследования позволили сравнить выжидательную и активную тактику в разные гестационные периоды[17]. Активная тактика предполагала стабилизацию состояния в течение 24–28 ч и затем родоразрешение; выжидательная — введение глюкокортикоидов, сульфата магния, антигипертензивных препаратов, тщательный мониторинг состояния матери и плода.

В сроки до 34 нед результаты оказались предсказуемыми: при обеих тактиках исследователи не выявили достоверной разницы в частоте тяжёлых осложнений со стороны матери (эклампсия, почечная недостаточность, отёк лёгких, HELLP-синдром, перинатальная смерть)[18]. Однако для плода более благоприятной стала выжидательная тактика — пребывание в утробе матери сильно сокращало частоту осложнений, типичных для недоношенных. Вполне понятно, почему группа экспертов ВОЗ даже при тяжёлой преэклампсии до 34 нед беременности рекомендует выжидательную тактику. Правда, при соблюдении ряда условий — адекватном контроле артериальной гипертензии, отсутствии полиорганной недостаточности у матери и дистресс-синдрома у плода[6].

Что же касается срока до 24 нед, то выводы указанного систематического кохрейновского обзора, в который были включены 4650 женщин с тяжёлой преэклампсией, неумолимы. Очень высокие перинатальная заболеваемость и смертность при любой тактике ведения заставили специалистов ВОЗ рекомендовать прерывание беременности у женщин с тяжёлой преэклампсией и гестационным сроком до 24 нед[6,16].

Если преэклампсия развилась в 34–36 нед беременности, оптимальна следующая тактика: в случае тяжёлой преэклампсии, но высокой жизнеспособности плода рекомендуют выжидать, обязательно контролируя артериальную гипертензию (при условии отсутствия полиорганной недостаточности у матери и дистресс-синдрома у плода)[6].

Противопоказания для выжидательной тактики и пролонгирования беременности во всём мире созвучны. Это тяжёлая, рефрактерная к терапии артериальная гипертензия, собственно эклампсия, прогрессирующая тромбоцитопения (менее 100×10^9/мл), прогрессивное ухудшение функций печени (HELLP-синдром, гематома/разрыв капсулы печени, острый жировой гепатоз, боль в эпигастрии, тошнота, рвота). Дополнительно срочное родоразрешение необходимо при острой почечной недостаточности или прогрессивном ухудшении функции почек, отслойке плаценты, появлении неврологической симптоматики, острой дыхательной недостаточности, отёке лёгких. Пролонгирование беременности категорически не показано при синдроме задержки роста плода II–III степени, критических показателях кровотока в системе «мать–плацента–плод», выраженном маловодии[16].

Sic! И вот очень важный момент, обосновывающий позицию мировых врачебных сообществ по поводу терминологии. Дело в том, что все вышеперечисленные нарушения счита-

ют тяжёлыми осложнениями преэклампсии (гестоза) — они требуют немедленного родоразрешения. Однако учитывает ли их старое понятие преэклампсии (кратковременное состояние с неврологической симптоматикой и болью в правом подреберье, предшествующее эклампсии)? А ведь они могут развиться и при «гестозе средней степени». Возможно, именно поэтому западный мир предпочитает перестраховаться и даже среднюю степень гестоза всё равно обозначает термином «преэклампсия»?

***

Термин «преэклампсия» уже много лет применяют в большинстве стран мира, и, с нашей точки зрения, он наиболее обоснован, поскольку конечная, смертельно опасная стадия развития этого осложнения беременности — эклампсия и задача практикующего врача заключена в предотвращении судорожного приступа и других тяжёлых осложнений с момента появления самых первых симптомов. Соответственно, предшествующее эклампсии состояние правильно называть «преэклампсия» (независимо от степени тяжести), что позволяет целенаправленно и, главное, вовремя проводить лечебные мероприятия и избирать верную тактику ведения и родоразрешения. Тем более что эклампсия может в некоторых случаях внезапно развиваться и при «гестозе» лёгкой и средней степени, отражая отнюдь не линейную скорость прогрессирования патологического процесса.

Sic!

5–6-ступенчатая классификация гестоза не учитывает частое несовпадение клинической картины, лабораторных и инструментальных данных с истинной тяжестью состояния пациентки, приводит к ошибочным попыткам пролонгирования беременности, запоздалому родоразрешению, развитию эклампсии на фоне клинически лёгкого гестоза. Достоверно известно, что ещё до клинической манифестации преэклампсии (гестоза) уже происходят нарушения функций жизненно важных органов (почки, печень, лёгкие, головной мозг) и систем регуляции (микроциркуляция, гемостаз). Ведь резервные компенсаторные возможности органов и систем непредсказуемы. Таким образом, наличие в классификации гестоза лёгкой степени, на наш взгляд, не совсем корректно.

Выделение же только двух степеней тяжести преэклампсии, в соответствии с современной международной классификацией, позволяет чётко определить дальнейшую тактику ведения и родоразрешения: при умеренной преэклампсии возможно пролонгирование беременности, при тяжёлой необходимо досрочное родоразрешение. При этом критерии тяжёлой преэклампсии чётко выделены и обоснованы с позиций доказательной медицины, что позволяет более точно оценить риск для матери и плода и возможность пролонгирования беременности.

Очевидно, что если мы возьмём на вооружение опыт ведущих мировых профессиональных обществ, основанный на мощном пуле качественных доказательных исследований, это всем пойдёт только на пользу. SP

Библиографию см. на с. 102–103.

© Руслан Керимов / Фотобанк Лори

Отрицающие доказательства

Результаты мультицентровых исследований показали, что так называемый режим bed rest достоверно не влияет на частоту эклампсии, показатели материнской и перинатальной смертности, а потому не рекомендован ВОЗ (2011)[6].

Также не получено статистически достоверных различий в частоте преэклампсии, показателях материнской и перинатальной смертности при ограничении употребления соли до 2–5 г/сут. В настоящее время малосолевую диету рекомендуют лишь как элемент «здорового питания»[6].

Как показал кохрейновский систематический обзор, ежедневный приём 1,5–2 г элементарного кальция у 15 730 беременных группы риска преэклампсии привёл к некоторому снижению риска, но только в областях с нутриентным дефицитом кальция и при высоком риске[6].

Витамин D в дозе 800–1200 мкг/сут (обследованы 1023 пациентки), а также антиоксиданты — витамины E и C (22 359 пациенток) — достоверно не влияют на частоту преэклампсии и показатели материнской и перинатальной смертности, поэтому тоже не включены в профилактические рекомендации ВОЗ[6].

Кохрейновский систематический обзор исследований, посвящённых применению антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота, дипиридамол) для профилактики преэклампсии (объём исследования — 37 720 пациенток), показал отсутствие достоверной разницы в частоте преэклампсии в группах умеренного риска по развитию этого осложнения в сравнении с принимающими только плацебо[6]. Согласно результатам исследований и рекомендациям ВОЗ, ацетилсалициловая кислота в дозе 75 мг/сут показана для профилактики преэклампсии только у женщин группы высокого риска с I триместра беременности[4,6,19,20].

Ждём. Но не бездействуем!

В настоящем разделе приведена наиболее современная информация, касающаяся доказательных данных (как новых, так и давно незыблемых) по поводу лекарственных возможностей лечения преэклампсии.

Итак, если показаний к экстренному родоразрешению нет и беременность можно пролонгировать, то лечебная тактика не должна вызывать особых затруднений, так как уже давно определена мировыми клиническими протоколами. Итак, к применению обязательны следующие компоненты.

- Сульфат магния.
- Антигипертензивные препараты.
- Инфузионная терапия.

Отдельно отметим, что тромбопрофилактику с помощью низкомолекулярных гепаринов можно обосновать лишь высоким риском тромбоэмболии, а глюкокортикоиды могут быть рекомендованы только для предупреждения респираторного дистресс-синдрома новорождённого.

Остановимся подробнее на тех доказательствах, которые позволили каждому из указанных компонентов стать неотъемлемой частью экстренной терапии преэклампсии.

МАГНИЙ: СРЕДСТВО СПАСЕНИЯ

С учётом рекомендаций доказательной медицины препаратом первой линии признан сульфат магния[6,21,22] — это наиболее эффективное средство профилактики судорожного приступа (в том числе повторного) у пациенток с преэклампсией. Риск эклампсии и летального исхода на фоне адекватной дозы препарата сокращается более чем в 2 раза[6,23].

Как показал систематический кохрейновский обзор (2010) эффективности противосудорожных препаратов (фенитоин, феназепам, нимодипин) и плацебо, сульфат магния снижает риск эклампсии на 59%. При этом нет статистически убедительных данных об увеличении материнской и перинатальной смертности, частоты дыхательной недостаточности и токсичности, о сниженной оценке по шкале Апгар у новорождённого на фоне применения сульфата магния[6,23]. Зато доказано, что по эффективности профилактики эклампсии сульфат магния превосходит бензодиазепины, фенитоин, нимодипин и «литический коктейль» (комбинацию хлорпромазина, прометазина, петидина), не увеличивает частоту кесарева сечения, кровотечений, инфекционных заболеваний и гипотонии новорождённых[6,21].

Вот почему ВОЗ настоятельнейшим образом рекомендует включать сульфат магния в протоколы лечения и профилактики эклампсии. Особый акцент следует сделать на достаточности магнезиальной терапии: необходим полный курс лечения с учётом нагрузочной (4–6 г сухого вещества) и поддерживающей дозы (1–2 г/ч) препарата[6]. Инфузию сульфата магния не следует отменять также во время родов или кесарева сечения, поскольку современные утеротонии нивелируют миорелаксирующее действие сульфата магния на миометрий. Введение препарата прекращают только при отсутствии головной и эпигастральной боли, зрительных нарушений, сохранении артериального давления менее 150/100 мм рт.ст. без антигипертензивной терапии, диуреза более 100 мл/ч по крайней мере на протяжении 2 ч[24].

[Сульфат магния — наиболее эффективное средство профилактики судорог у пациенток с преэклампсией.]

Как показали недавние исследования, сульфат магния может оказывать нейропротекторное действие не только на беременную, но и на плод[25–27]. Рандомизированное контролируемое исследование 6145 пациенток, получавших магнезиальную терапию, показало достоверное снижение частоты двигательных нарушений у детей, а также риска детского церебрального паралича[21].

Важный акцент: сульфат магния не влияет на течение и не предотвращает развитие преэклампсии, значительно не изменяет артериального давления, а потому не может быть использован как антигипертензивное средство[24]. Его назначение обосновано при появлении неврологической симптоматики и при наличии других симптомов, свойственных тяжёлой преэклампсии, — для профилактики приступа судорог.

ИНФУЗИЯ: ОСТОРОЖНО!

Инфузионная терапия, что признано большинством специалистов мира, — мероприятие базовое, призванное восполнить объём циркулирующей крови, нормализовать свёртываемость и защитить сосудистую стенку от дальнейшего повреждения.

Инфузионную терапию у беременных с преэклампсией и особенно с эклампсией следует проводить крайне осторожно, поскольку генерализованное повреждение эндотелия сосудов с резким увеличением его проницаемости служит главным звеном патогенеза. Вот почему может быть элементарно опасной инфузия растворов альбумина, низко- и среднемолекулярных декстранов (интерстициальный отёк лёгких!), растворов желатина (фибринолиз, изменение активности фактора VIII, декстран-индуцированная ангиопатия и т.д.)[7]. Для инфузионной терапии у беременных с преэклампсией подходят только и исключительно растворы кристаллоидов и гидроксиэтилированного крахмала (ГЭК) с высокой молекулярной массой (450 000 Да).

Большой размер молекул указанных препаратов в условиях повышенной проницаемости эндотелия определяет их преимущества перед альбумином, плазмой и другими декстранами, а именно протекторное действие на эндотелий при его повреждении, уменьшение «капиллярной утечки» и отёка тканей[24]. Кроме того, инфузия растворов ГЭК снижает уровень циркулирующих молекул адгезии, уменьшает повреждение эндотелия. В связи с возможным ухудшением работы почек[28], нарушением функций тромбоцитов и ретикулоэндотелиальной системы доза растворов ГЭК не должна превышать 15–20 мл/кг в сутки. У пациенток с тяжёлой преэклампсией объём инфузионной

терапии не может быть выше 80 мл/ч при сохранённом диурезе (не менее 50 мл/ч) с учётом выпитой жидкости.

ГЕПАРИНЫ: ВОПРОСЫ ОСТАЮТСЯ

Крайне противоречивы данные о результатах применения гепарина и его низкомолекулярных аналогов для профилактики сосудистых осложнений у пациенток с преэклампсией. Некоторые исследования доказали положительный эффект антикоагулянтной терапии на исходы беременности и родов. В частности, применение эноксапарина с 12 нед беременности у женщин с тяжёлой преэклампсией в анамнезе достоверно снижает риск повторной преэклампсии, отслойки плаценты, задержки роста и смерти плода после 20 нед гестации[29–33]. По данным других авторов, эти же препараты достоверно не влияют на частоту осложнений беременности (преэклампсии, отслойки плаценты, HELLP-синдрома, задержки роста плода, показатели перинатальной смертности)[34].

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ ПОМОЩНИКИ

Учитывая, что большинство случаев материнской смертности при преэклампсии/эклампсии обусловлено внутримозговыми кровоизлияниями на фоне высокой артериальной гипертензии и тромбоцитопении[2,22,26,35], большого внимания заслуживает группа антигипертензивных препаратов.

Мультицентровыми исследованиями не удалось ни регламентировать оптимальный уровень артериального давления (похоже, это слишком индивидуальный показатель), ни отдать преимущество тому или иному классу антигипертензивных препаратов (метилдопа, β-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, кетансерин и др.)[6]. Более того, антигипертензивные средства никак не проявили себя в плане улучшения исходов беременности и родов, показателей перинатальной смертности, не снизили вероятность тяжёлой преэклампсии, эклампсии, HELLP-синдрома, отёка лёгких, преждевременных родов и рождения маловесных детей[36]: разницы в группах применения лекарств и плацебо выявлено не было. Кроме того, пока недостаточно данных для определения преимуществ и риска антигипертензивной терапии при умеренной преэклампсии (АД 140–160/90–109 мм рт.ст.)[36].

С другой стороны, на фоне антигипертензивной терапии достоверно сокращается частота тяжёлой артериальной гипертензии и её осложнений, а также риск сердечно-сосудистых заболеваний в отдалённом периоде[36]. Поэтому эксперты ВОЗ рекомендуют обязательно применять препараты этой группы при тяжёлой преэклампсии (артериальное давление ⩾160/110 мм рт.ст.) для профилактики осложнений, связанных с тяжёлой артериальной гипертензией, однако выбор и дозировка препарата должны быть основаны на конкретном опыте врача[6].

При назначении активной антигипертензивной терапии следует избегать чрезмерного снижения артериального давления, поскольку это может ухудшить перфузию плаценты и вызвать дистресс-синдром плода. При тяжёлой преэклампсии рекомендовано поддерживать давление в пределах 130–150/80–95 мм рт.ст. Для коррекции артериальной гипертензии у беременных можно использовать метилдопу (препарат первой линии с доказанной безопасностью для плода), α,β-адреноблокатор лабеталол*, блокаторы быстрых кальциевых каналов (нифедипин) и β-адреноблокаторы (препараты второй линии), а также некоторые вазодилататоры миотропного действия. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II, спиронолактон и дилтиазем при беременности противопоказаны.

© Александр Щепин / Фотобанк Лори

[При назначении активной антигипертензивной терапии следует избегать чрезмерного снижения артериального давления, поскольку это может ухудшить перфузию плаценты и вызвать дистресс-синдром плода.]

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ: ЛИШЬ ОДНО ПОКАЗАНИЕ

В отношении глюкокортикоидов (дексаметазона, бетаметазона, преднизолона) при тяжёлой преэклампсии в последние годы получены однозначные доказательства: по сравнению с плацебо они не влияют на частоту эклампсии, показатели материнской смертности, риск образования гематомы и разрыва капсулы печени, печёночной недостаточности, отёка лёгких, почечной недостаточности, на необходимость диализа. Не изменяют они и показатели перинатальной и младенческой смертности, оценку по шкале Апгар. Таким образом, ВОЗ не рекомендует применять глюкокортикоиды для лечения HELLP-синдрома и тяжёлой преэклампсии[6]. Оправданием назначения этих препаратов может быть лишь необходимость ускорить созревание лёгких плода в сроки 24–34 нед беременности.

* В РФ не зарегистрировано применение у беременных.

© ИП Майер Георгий Владимирович / Фотобанк Лори

эксклюзивные сложности гестации

О клиническом значении и влиянии на исход беременности возникающих в этот период особых экстрагенитальных осложнений

Автор: Владимир Исаакович **Медведь**, докт. мед. наук, проф., член-корр. НАМН Украины, руководитель отделения внутренней патологии беременных Института педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины (Киев)

Акушерство и гинекология как никакая другая область медицины требуют от врача не просто глубочайших знаний физиологии женского организма и особенностей течения различных периодов жизни женщины. Не менее важно и понимание того, ка́к здоровье беременной может измениться в связи с наступившей гестацией и где́ та тонкая грань, отделяющая полипрагмазию и «перестраховку» от реальной необходимости вмешательства в ход течения беременности. И тем приятнее осознавать тот факт, что наш журнал сегодня имеет возможность продолжить публикации на столь острую тему, начатую в №5 [11] журнала StatusPraesens. Перед вами статья одного из авторитетных экспертов в области сохранения здоровья женщин, члена-корр. НАМН Украины, проф. Владимира Исааковича Медведя.

В качестве эпиграфа к статье процитируем Ветхий Завет, книгу Бытие: «В болезни будешь рожать детей» [Быт. 3:16].

В 70–80-е годы минувшего столетия была популярна теория, согласно которой любую беременность считали пограничным состоянием между нормой и болезнью. Практическим выходом этой теории в его крайнем проявлении стали избыточное обследование беременных и действительно агрессивное наблюдение в женских консультациях (и то и другое преследовало цель «не пропустить», а вернее, даже «найти болезнь»), а также, что ещё хуже, необоснованные госпитализации, неоправданные вмешательства, полипрагмазия.

Экстрим или норма?

Несмотря на полновластное вступление в акушерство принципов доказательной медицины и биоэтических норм, и в настоящее время нет-нет да и услышишь с какой-нибудь научной трибуны отголоски этой теории: «беременность — глубокое напряжение адаптационных возможностей», «беременность — экстрим для женского организма», «беременность требует постоянной врачебной опеки». Никогда не соглашался с таким пониманием сути беременности и таким отношением к беременным. И вот почему. Беременность — основная, предусмотренная природой функция женского организма, единственный путь продолжения рода человеческого. Исходя лишь из этого фундаментального абсолюта, беременность следует считать нормальным физиологическим состоянием женщины.

Не существует доказательств того, что выносившие беременность и родившие женщины чаще болеют и/или меньше живут. Не выдержала испытания практикой агрессивная система наблюдения беременных: специальные исследования показали, что увеличение числа дородовых визитов более четырёх не улучшает перинатальные исходы беременности. А демедикализация беременности и родов (т.е. максимальный отказ от использования в этот период медикаментов) стала одним из основных принципов современной перинатальной медицины.

Скованные одной цепью

И всё-таки несправедливо было бы считать, что все процитированные в начале статьи утверждения совсем безосновательны. Предпосылки для них, очевидно, есть. Полагаю, наиболее значимые из них — существенные функционально-метаболические изменения в организме беременной в сочетании с экстрагенитальными осложнениями, возникающими во время беременности и/или ею непосредственно обусловленными.

В учебниках по акушерству, крупных руководствах хорошо описаны значительные, зависящие от срока беременности, обратимые физиологические изменения, а также нормативы многих лабораторных и инструментальных (функциональных) показателей у беременных, которые существенно отличаются от таковых у женщин того же возраста, расы, массы тела вне гравидарного периода. Однако важно помнить, что эти сугубо физиологические сдвиги могут способствовать дестабилизации течения основного заболевания у женщин с соматическим анамнезом. И тут нет единого стандарта: для различных болезней неблагоприятное значение имеют разные физиологические изменения, степень и длительность их влияния также отличаются. О негативном воздействии беременности на течение предсуществовавших экстрагенитальных заболеваний достаточно много написано, в том числе нами[1], а в этой статье речь пойдёт о заболеваниях *de novo* — возникающих в связи с беременностью.

В 2004 году мы предложили систематизацию экстрагенитальных заболеваний, выделив их в отдельную группу и назвав «вторичной или связанной с беременностью экстрагенитальной патологией»[2]. Но теперь мы предлагаем более точное название — беременность-ассоциированная патология* (БАП).

Этим достаточно ёмким термином, конечно, можно определить любое специфически связанное с беременностью заболевание, в том числе традиционно признанное акушерским, например преэклампсию. В настоящей статье мы хотели бы остановиться на тех видах БАП, которые в первую очередь проявляются поражением экстрагенитальных органов и систем и, что очень важно, требуют дополнительно компетентного вмешательства смежных специалистов.

За ширмой аббревиатуры

Каковы общие характеристики БАП? Первая и основная — этиологическая связь с беременностью. Вторая — транзиторность. Болезнь появляется во время беременности и по её окончании, т.е. после ликвидации причины, проходит. В данном случае можно оправданно утверждать, что именно прекращение беременности (артифициальное или самопроизвольное прерывание, роды) можно считать радикальным этиотропным лечением. Есть, правда, исключения, когда некоторые виды БАП впервые манифестируют после родов. Это объясняется тем, что возникшие во время гестации патогенные факторы не сразу исчезают после родов, а некоторые даже усиливаются в послеродовой период. Бывает, что патогенный фактор даёт о себе знать лишь в родах и клинически проявляется в послеродовой период.

Третья характеристика БАП: в большинстве случаев известно, вследствие каких анатомических, функциональных или биохимических изменений, присущих самой беременности, появляется то или иное состояние. Иногда БАП настолько специфична, что аналогов вне беременности ей нет.

[Не доказано, что выносившие беременность и родившие женщины чаще болеют и/или меньше живут.]

И последнее — в названии почти всех БАП фигурирует слово «беременность» или производное от него.

Наиболее частые и клинически значимые БАП: анемия беременных, гестационный диабет, гестационный пиелонефрит, тромбоцитопения беременных, холестатический гепатоз беременных, острая жировая дистрофия печени, перипартальная кардиомиопатия, несахарный диабет беременных, дерматоз беременных, гингивит беременных, послеродовой тиреоидит, послеродовой лимфоцитарный гипофизит, послеродовой инфаркт гипофиза, послеродовые психозы.

Анемия беременных. В странах с различным уровнем экономического развития её частота колеблется от 16 до 80%. В Украине в 2012 году анемию беременных выявляли с частотой 24,8%, причём эта цифра была уже в 1,5 раза ниже, чем, например, в 2003 году (38,4%)[3].

* SP: Дословно «патология» — это наука об аномальном, и редакция журнала поддерживает мнение акад. РАМН, проф. Г.М. Савельевой, что лучше не использовать этот термин для обозначения понятий «болезнь», «заболевание». Тем не менее исторически сложилось так, что это слово используется врачами как противопоставление понятию «норма».

Истинная анемия беременных — железодефицитная. Значительное повышение потребности организма беременной в железе (в III триместре 6 мг/сут) не восполняется алиментарным путём даже при полноценном питании (3,5 мг/сут). Поэтому к концу беременности почти у всех женщин формируется латентный железодефицит, а манифестная анемия возникает у тех беременных, которые недополучали железо с пищей или вступили в гестацию с недостаточными депо этого микроэлемента. Другой, менее очевидной причиной развития анемии беременных считают изменения всасывания железа в кишечнике в различные периоды гестации: после некоторого усиления в I триместре происходит снижение, достигающее максимума в поздние сроки гестации.

Примерно половина случаев анемии беременных имеет сочетанный железо- и фолиеводефицитный характер. Потребность в фолиевой кислоте также значительно возрастает, причём с самого начала беременности. Депо этого витамина в печени столь малы, что при недостаточном поступлении с пищей (а это практически единственный источник, так как фолиевая кислота не синтезируется в организме) они исчерпываются уже через 2–3 мес. Анемия беременных развивается позже, но если депо фолиевой кислоты ещё до наступления беременности истощены (отсутствуют) и/или витамина с пищей поступает недостаточно, вполне возможно формирование дефектов нервной трубки или других пороков развития. Это уже не

[Клиническое значение гестационного пиелонефрита заключается в существенном повышении риска преждевременных родов и рождения ребёнка с низкой массой тела.]

имеет отношения к БАП, но иллюстрирует существенные отличия организма беременной, которые, будучи первично количественными, могут перейти в новое качество.

Гестационный диабет (диабет беременных) — нарушение толерантности к углеводам, возникшее во время беременности и ею ограничивающееся. Если ранее, согласно литературным данным, частота гестационного диабета составляла 1–14%, а эксперты ВОЗ называли цифру 3%, то после изменения стратегии скрининга и диагностических критериев Международной диабетической федерации (2009) с учётом результатов многоцентрового исследования HAPO (Hyperglicaemia and Adverse Pregnancy Outcomes)[4,5] предполагают, что частота этого заболевания возрастёт до 18%[6].

В основе гестационного диабета лежат присущие беременности вполне нормальные сдвиги углеводного метаболизма, физиологический смысл которых заключается в обеспечении значительных и всё возрастающих со сроком беременности потребностей плода в глюкозе. Эти изменения по своему характеру (но не по степени) подобны тем, которые наблюдают у больного сахарным диабетом 2-го типа: инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, постпрандиальная гипергликемия — результат действия контринсулярных гормонов (в том числе плацентарных), концентрация которых во время беременности значительно повышается (кортизол, пролактин, эстрадиол, прогестерон, плацентарный лактоген).

Впервые возникшие (или выявленные) именно при беременности нарушения углеводного метаболизма могут не пройти полностью после родов. Это означает, что в прегравидарный период не было выявлено нарушение толерантности к глюкозе, которое затем манифестировало или, что чаще случается, было диагностировано при активном обследовании. Именно поэтому все эпизоды гестационного диабета после родов подлежат реклассификации: при полной нормализации углеводного метаболизма ретроспективно констатируют истинный гестационный диабет, в остальных устанавливают диагноз одной из категорий хронической гипергликемии: нарушение толерантности к глюкозе, повышение уровня гликемии натощак или сахарный диабет. Однако до конца беременности независимо от степени впервые выявленного нарушения правомерен диагноз «гестационный диабет».

Клиническое значение этого заболевания чрезвычайно велико. Несвоевременно диагностированный диабет беременных (а зачастую он протекает бессимптомно) может приводить к формированию особого фетального синдрома, характеризующегося макросомией, отёком подкожной жировой клетчатки плода, гепатомегалией, специфической кардиомиопатией и другими признаками. Нередко развиваются многоводие, плацентарная дисфункция. Гестационный диабет закономерно рецидивирует при каждой следующей беременности и, что ещё более существенно, служит высокозначимым фактором риска сахарного диабета в будущем. Учитывая перинатальную значимость гестационного диабета, в Украине введён скрининг всех беременных посредством глюкозотолерантного теста.

Гестационный пиелонефрит (пиелонефрит беременных) — острый пиелонефрит, впервые возникший во время беременности у женщины, ранее не имевшей инфекций верхних мочевых путей. Частота — 1–2,5%; типичная локализация — правая почка. Заболеванию способствуют многие присущие гестации факторы: расширение почечных лоханок и мочеточников, повышение pH мочи (благоприятно для размножения *E. coli*, основного возбудителя мочевой инфекции, в том числе у беременных), пузырно-мочеточниковый и мочеточниково-лоханочный рефлюксы, увеличение объёма мочевого пузыря и остаточной мочи, механическое препятствие нормальному пассажу мочи преимущественно справа в связи со сдавлением мочеточника увеличенной декстроротированной маткой и яичниковыми венами.

Клиническое значение гестационного пиелонефрита заключается в существенном повышении риска преждевременных родов и рождения ребёнка с низкой массой тела — это доказанные последствия. Менее определённо установлена роль пиелонефрита беременных во внутриутробном инфицировании плода и формировании послеродовых гнойно-воспалительных осложнений у матери. Многочисленными исследованиями показана связь гестационного пиелонефрита с бессимптомной бактериурией (отмечается у 8% беременных): если бактериурию не лечить, то заболевание разовьётся в половине случаев; если своевременно назначить антибактериальные препараты, пиелонефрит возникает не более чем

у 5%[7,8]. Это стало основанием для введения во многих странах, в том числе в Украине, скрининга беременных на бессимптомную бактериурию.

Тромбоцитопения беременных (гестационная тромбоцитопения, вторичная тромбоцитопения беременных) возникает у 1–5% женщин, чаще во второй половине беременности и, как правило, бывает умеренной ($100–120×10^9$/л). При этом практически не повышен риск геморрагических осложнений, не нужно дополнительного обследования для исключения другой причины тромбоцитопении, нет необходимости в лечении. При уровне тромбоцитов менее $100×10^9$/л (но выше так называемой критической цифры $50×10^9$/л) риск спонтанного кровотечения, в том числе в родах, незначителен, однако беременную необходимо обследовать. При этом исключают гипотиреоз (определяют тиреотропный гормон), ВИЧ-инфекцию (антитела), HELLP-синдром (анализ мочи, трансаминазы, билирубин), антифосфолипидный синдром (антикардиолипиновые антитела, волчаночный антикоагулянт, антитела к β_2-гликопротеину-1), системную красную волчанку (антинуклеарные антитела и др.), гиперспленизм (УЗИ селезёнки, общий анализ крови с исследованием мазка периферической крови). Выясняют также, не принимает ли беременная антитромбоцитарные медикаменты (гепарин, серосодержащие антибиотики, ацетилсалициловую кислоту, индометацин, тиазидные диуретики, H_2-гистаминоблокаторы). Если число тромбоцитов менее $50×10^9$/л, диагноз гестационной тромбоцитопении маловероятен. При таких показателях следует дополнительно провести биопсию костного мозга и определить титр антитромбоцитарных антител (в условиях гематологического отделения).

Природа тромбоцитопении беременных не установлена. Считают, что это многофакторное нарушение, при котором преобладает усиленное неиммунное разрушение тромбоцитов, но не снижается их продукция[9]. Типичная гестационная тромбоцитопения с умеренным сокращением числа тромбоцитов протекает благоприятно и не требует активного вмешательства врачей.

Перипартальная кардиомиопатия (послеродовая кардиомиопатия, кардиомиопатия беременных) — редкая, но крайне тяжёлая БАП с неблагоприятным материнским прогнозом. Возникает с частотой 1:3000–1:4000 родов. По определению экспертов Европейского общества кардиологов (ESC), это идиопатическая кардиомиопатия, проявляющаяся систолической дисфункцией левого желудочка и сердечной недостаточностью, которая развивается в последний месяц беременности или в течение полугода после родов[10]. Такое определение не вполне удачно с редакционной точки зрения и недостаточно строго по существу. Речь идёт о «последнем месяце» именно доношенной беременности, поэтому правильнее было бы указать «после 36 нед гестации». Кроме того, в ряде источников приводят несколько другие временны́е критерии: от двух последних месяцев беременности до 5 мес после родов, изредка до 1 года[2,11].

Нельзя считать определённо установленной причину перипартальной кардиомиопатии. Существуют гипотезы: иммунологическая (аномальный иммунный ответ на беременность) и гемодинамическая (стрессорное воздействие на миокард левого желудочка значительных гемодинамических изменений, связанных с беременностью). В последние годы заболевание связывают с влиянием метаболитов пролактина, концентрация которого, как известно, в конце

© Яков Филимонов / Фотобанк Лори

[Скрининг беременных на бессимптомную бактериурию оправдан тем фактом, что в отсутствие её лечения пиелонефрит разовьется у 5–10% беременных.]

беременности и в послеродовой период резко повышена. Это предположение подтверждено терапевтической эффективностью агонистов дофаминовых рецепторов, блокирующих синтез пролактина. Важно, что этиологическая связь перипартальной кардиомиопатии с беременностью точно установлена. Этот специфический вид систолической дисфункции левого желудочка принципиально отличается от известной дилатационной кардиомиопатии возможностью полного выздоровления (50–60% случаев). В то же время летальность от этого заболевания чрезвычайно высока и, по различным наблюдениям, колеблется от 6 до 50% (в Украине ежегодно это 2–3 случая материнских потерь, причём диагноз почти всегда устанавливает патологоанатом).

Факторами риска перипартальной кардиомиопатии считают многоплодие, старший возраст женщины, высокий паритет родов, артериальную гипертензию, в том числе гестационную, преэклампсию, отягощённый семейный анамнез, недостаточное питание и длительное использование во время беременности β-адреномиметиков. Диагностика затруднена тем, что в поздние сроки беременности многие здоровые женщины жалуются на утомляемость, отёки и одышку, т.е. отмечают признаки сердечной недостаточности.

Для верификации диагноза необходимо учитывать четыре критерия перипартальной кардиомиопатии:

- развитие сердечной недостаточности в соответствующие сроки (конец беременности — первые месяцы после родов);
- эхокардиографические признаки систолической дисфункции левого желудочка (фракция выброса менее 45%);
- отсутствие других причин сердечной недостаточности;
- отсутствие болезней сердца в анамнезе.

Таким образом, перипартальная кардиомиопатия — в значительной мере диагноз исключения. Однако заподозрить это заболевание можно, выявив рентгенологическое увеличение сердца у недавно родившей женщины (ещё один довод в пользу обязательной рентгено- или флюорографии грудной клетки после родов). Именно в этот период проявляется 75% всех эпизодов перипартальной кардиомиопатии.

Холестатический гепатоз беременных (холестаз беременных, акушерский холестаз, рецидивирующий холестатический гепатоз беременных, идиопатическая внутрипечёночная желтуха беременных, внутрипечёночный холестаз беременных) — нарушение обмена холестерина и жёлчных кислот в печени, ухудшающее отток жёлчи по внутрипечёночным жёлчным

© Величко Микола / Фотобанк Лори

[Перипартальную кардиомиопатию как таковую врачи настолько редко готовы предполагать, что в Украине, например, от неё ежегодно умирают 2–3 женщины, причём диагноз почти всегда устанавливает, к сожалению, патологоанатом.]

протокам. Распространённость среди беременных — 1:100–1:500, однако цифры сильно разнятся по странам и этническим группам[9].

В основе холестатического гепатоза беременных лежит наследственно обусловленный дефект метаболизма эстрогенов (в меньшей степени прогестерона) в печени, наблюдаемый в половине случаев заболевания. Столь же часто холестаз рецидивирует при каждой следующей беременности.

Гестация декомпенсирует латентные нарушения ферментативной инактивации и конъюгации стероидных гормонов в силу присущей ей физиологической гиперэстрогенемии и гиперпрогестеронемии. При этом у беременных с холестазом не наблюдают гиперпродукцию эстрогенов по сравнению с нормой для соответствующего срока.

Два основных клинических проявления холестаза беременных — кожный зуд и желтуха. Последний симптом наблюдают менее чем у трети больных, а безжелтушные формы болезни нередко называют зудом беременных. Желтуха обусловлена нарушением конъюгации билирубина с глюкуроновой кислотой и обратным всасыванием вещества в кровь из жёлчи при нарушении её пассажа. Зуд связан с повышением продукции жёлчных кислот, в том числе аномальных, не секретируемых внутрипечёночными транспортными системами, и, соответственно, ростом их концентрации в крови. Помимо этих внешних проявлений холестаз нарушает пищеварение и замедляет перистальтику.

Заболевание развивается обычно в III триместре; неоднократно наблюдавшиеся случаи более раннего начала ухудшают прогноз, препятствуют пролонгированию беременности до срока доношенности плода. При тяжёлом течении возможны материнские осложнения: нарушение функций печени, синдром мальабсорбции, геморрагические проявления. Гораздо чаще холестатический гепатоз беременных приводит к преждевременным родам, дистрессу плода, вплоть до антенатальной или ранней неонатальной смерти.

В диагностике помимо характерной клинической картины имеют значение выраженное повышение активности щелочной фосфатазы (в 7–10 раз), умеренное — трансаминаз (в 2–4 раза) и умеренная гипербилирубинемия (в 2–5 раз) за счёт прямой фракции. Наиболее ценным диагностическим показателем холестаза беременных выступает значительное увеличение концентрации жёлчных кислот в сыворотке крови. При тяжёлой форме заболевания дифференциальную диагностику следует проводить с острым гепатитом, холециститом, острой жировой дистрофией печени, HELLP-синдромом.

[Летально опасную острую жировую дистрофию печени наблюдают только у беременных; вне беременности аналогов этому состоянию нет.]

Острая жировая дистрофия печени (острый жировой гепатоз, жировой гепатоз беременных, острая жёлтая атрофия печени, синдром Шихана) — редкое (1:10 000–1:15 000 беременностей), но крайне тяжёлое нарушение с высокой материнской летальностью. Возникает только у беременных, вне гестации аналогов этому состоянию нет.

Впервые жировая дистрофия печени была описана в 1940 году Г.Л. Шиханом (Harold Leeming Sheehan), но лишь десятилетие назад выяснилось, что это состояние — проявление митохондриальной цитопатии, непосредственно связанной с недостаточностью 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы. Фактически это системное патологическое состояние, при котором нарушено окислительное фосфорилирование жирных кислот не только в печени, но и в мышцах, почках и, вероятно, других органах. До недавнего времени не получалось объяснить факт возникновения острой жировой дистрофии печени исключительно во время беременности, однако современные исследователи обоснованно предполагают, что заболевание развивается только в случае совпадения гетерозиготности матери и плода по дефектному гену. Согласитесь, это очень интересно и объясняет редкость данного заболевания.

Острая жировая дистрофия печени чаще всего возникает молниеносно после 32 нед у молодых первобеременных, манифестируя печёночноклеточной недостаточностью, геморрагическим синдромом (ДВС) и симптомами поражения печени. В клинической картине наблюдают выраженную желтуху (более чем у 90% женщин), боли в животе, лихорадку, рвоту, общую слабость, кожный зуд. Лабораторно выявляют резкий лейкоцитоз, гипербилирубинемию (более 150 мкмоль/л), повышение активности трансаминаз (в 3–10 раз), тромбоцитопению, гипераммониемию, гипогликемию, гипопротромбинемию, гипопротеинемию, гипохолестеринемию.

Течение злокачественное с крайне неблагоприятными исходами. Лишь недавно материнская летальность от данного состояния несколько снизилась и сегодня составляет 8–18% (что впечатляет, ведь ещё в 1970–80-е годы — более 80%), а перинатальная смертность находится на уровне 180–250‰.

В случае установления диагноза необходимо неотложное родоразрешение с последующей длительной интенсивной терапией и непременным участием мультидисциплинарной бригады. Иногда для спасения больной необходима трансплантация печени.

Дерматозы беременных — собирательное название нескольких отдельных БАП, проявляющихся исключительно или преимущественно поражением кожи.

Полиморфный дерматоз беременных (бляшечный дерматоз беременных, токсическая эритема беременных, папулёзный дерматит беременных, поздний зуд беременных и т.д.) — нередкое заболевание (1:120–1:240), наблюдающееся в основном у первобеременных (80%). Считают, что в основе этого вида дерматоза лежит перерастяжение кожи живота, поэтому чаще всего оно и возникает в конце беременности, при многоводии, крупном плоде, многоплодии, а также у пациенток с избыточной массой тела.

Герпес беременных (пемфигоид беременных) — невирусное заболевание, проявляющееся везикулёзно-буллёзной сыпью. Частота 1:1700–1:10 000 беременностей. Этиологическим фактором считают аутоиммунный процесс, формирующий комплементсвязываю-

щие антитела к определённому белку базальной мембраны клеток кожи.

Чаще эта форма БАП развивается у первобеременных, а манифестация при второй, третьей и последующих беременностях, скорее всего, связана со сменой полового партнёра. Согласитесь, ситуация весьма похожа на имеющую место при преэклампсии! Но есть и существенное отличие: герпес беременных обычно рецидивирует при последующих беременностях, причём в этих случаях характерны более раннее начало и более тяжёлое течение. (А ведь при эклампсии в анамнезе каждая следующая беременность от того же партнёра ассоциирована с меньшим риском.) Считают, что процесс антителообразования при герпесе беременных гормонозависим; именно в этом и заключается связь этого нарушения с беременностью. Сыпь сохраняется до конца гестации, обычно усиливаясь в поздние сроки, но полностью исчезает в течение 3 мес после родов.

Герпетиформное импетиго (пустулёзный псориаз беременных) — редкая форма поражения кожи, остро возникающая у беременных, ранее не страдавших псориазом. В отличие от других дерматопатий, ассоциированных с беременностью, заболевание сопровождается тяжёлыми осложнениями как для матери, так и для плода. В прежние годы это нарушение нередко приводило к материнской смерти, но в наши дни подобный исход — исключительная редкость. Тем не менее случаи антенатальной гибели плода вследствие тяжёлой плацентарной дисфункции бывают.

Природа герпетиформного импетиго неизвестна, однако ни бактериальная, ни герпесвирусная инфекция не признаны первичной причиной, поэтому такое название для этой клинической формы нельзя считать оправданным.

Заболевание начинается остро, чаще в III триместре, хотя описаны случаи раннего начала. Высыпания на коже сопровождаются общими симптомами: лихорадкой, недомоганием, тошнотой, диареей, лимфаденопатией. Иногда развивается вторичный гипопаратиреоз с гипокальциемией, вплоть до тетании. С увеличением срока беременности тяжесть заболевания усиливается, но все симптомы быстро проходят после родов или прерывания беременности.

Пруриго беременных (гестационное пруриго, папулёзный дерматоз беременных, зудящий фолликулит беременных) регистрируют с частотой 1:300 беременностей. Пруриго начинается во II—III триместре (в отличие от полиморфного дерматоза беременных, обычно развивающегося позже, за несколько недель до родов). Излюбленная локализация сыпи — разгибательные поверхности конечностей. Этиология и связь с беременностью не известны. Прогноз благоприятный, но сыпь может сохраняться до 3 мес после родов. Заболевание рецидивирует при последующих беременностях.

Гингивит беременных и нередко сопровождающие его гранулёмы беременных самостоятельно проходят после родов. Частота гингивита составляет от 1:1000 до 1:3000 беременностей. Гранулёмы в виде рыхлых красных узлов (папул) локализуются вблизи зубов или между ними. Когда эти образования беспокоят пациентку, единственный выход — хирургическое удаление. Природа связи этих нарушений с беременностью не установлена.

[Считается, что процесс антителообразования при герпесе беременных гормонозависим, именно в этом заключается связь данного явления с беременностью.]

Несахарный диабет беременных. Крайне редкое заболевание, возникающее обычно в III триместре и обусловленное разрушением антидиуретического гормона плацентарным ферментом цистиниламинопептидазой. Как известно, аналогичное нарушение, наблюдаемое вне беременности, имеет два варианта: центральный несахарный диабет (связан с недостаточной секрецией вазопрессина задней долей гипофиза) и почечный, или нефрогенный (обусловлен врождённым снижением чувствительности к вазопрессину почек). Несахарный диабет беременных сочетает клинические признаки обоих вариантов болезни, поэтому предполагают, что помимо усиленного разрушения вазопрессина есть также неадекватный ответ на гормон со стороны почек. Возможно, в одних случаях преобладает первый механизм, в других — второй.

Заболевание проявляется полиурией и гипостенурией при нормальной скорости клубочковой фильтрации и неизменённой канальцевой экскреции; в крови понижен уровень антидиуретического гормона. Заболевания почек в анамнезе, как правило, отсутствуют. Несахарный диабет беременных полностью проходит после родов без лечения. В редких случаях при тяжёлом течении назначают заместительную терапию десмопрессином. Плод не страдает, риск перинатальных потерь не повышен.

И это ещё не все подводные камни

Среди БАП, возникающих в послеродовой период, коротко остановимся на двух эндокринных и двух психических расстройствах.

Послеродовой инфаркт гипофиза — прямое следствие массивного маточного кровотечения, сопровождавшегося артериальной гипотензией. Клинически проявляется гипопитуаризмом различной степени: отсутствие лактации (первый и обязательный признак), тошнота, рвота, общая слабость, артериальная гипотензия (вследствие низкого уровня адренокортикотропного гормона), гипотиреоз, вплоть до микседемы (недостаток тиреотропного гормона); позднее диагностируют аменорею (дефицит лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов).

Связь этого нарушения с гестацией усматривают в следующем: размеры передней доли гипофиза при беременности увеличиваются значительно и в большей степени, чем её кровоснабжение, и чувствительность клеток аденогипофиза к гипоксии возрастает; при существенном снижении кровотока (гиповолемии, гипотензии) наступает некроз.

Послеродовой тиреоидит (подострый лимфоцитарный послеродовой тиреоидит) — аутоиммунный процесс, воз-

© andreiuc88 / Fotolia.com

никающий внезапно через 6–12 нед после родов. Это состояние сопровождается типичными симптомами гипертиреоза: в начале болезни повышены концентрации общего и свободного тироксина и трийодтиронина, увеличен объём щитовидной железы, снижены уровни тиреотропного гормона и поглощения йода железой. Боли (спонтанные и пальпаторные) обычно отсутствуют. Для послеродового тиреоидита характерна стадийность, т.е. последовательное возникновение гипер-, эу- и гипотиреоза. Одним из проявлений болезни бывает депрессия, принимаемая врачами за идиопатическую послеродовую. Очень важно верно установить диагноз, поскольку в период гипертиреоза нецелесообразно назначать тиреостатики. До настоящего времени не вполне ясны связь послеродового тиреоидита с беременностью, причина чёткого временно́го интервала от родов до возникновения клинических проявлений болезни. У больных сахарным диабетом 1-го типа это нарушение возникает в 3 раза чаще, чем у остальных родильниц без этого нарушения.

Послеродовая меланхолия (послеродовой блюз) — частое, самопроизвольно купирующееся нарушение психоэмоционального статуса в раннем послеродовом периоде. Первые проявления обычно возникают на 3–4-й день после родов. Типичны лёгкая субъективная депрессия, тревога, бессонница, утомляемость. Симптомы исчезают через 1–2 дня, но могут повториться через несколько недель.

Послеродовая депрессия — значительно более серьёзное заболевание, опасное как для матери, так и для ребёнка. Данные о частоте большой депрессии в послеродовом периоде очень разноречивы, однако в заслуживающем доверия американском исследовании приведена цифра 3% среди не имевших диагноза до беременности. Заболевание развивается строго в течение первых 9 нед после родов. Примерно у половины женщин, перенёсших эпизод депрессии в послеродовой период, он остаётся единственным, у остальных впоследствии отмечаются рецидивы. Обязательны вмешательство специалиста и специфическое лечение.

[Депрессия после родов может быть не только идиопатической, но и связанной с послеродовым тиреоидитом.]

***

Разумеется, в статье описаны далеко не все виды патологических состояний и нарушений, ассоциированных с беременностью. За рамками данной публикации сознательно оставлены рвота беременных и все варианты гипертензивных расстройств, поскольку их традиционно считают акушерскими осложнениями. Не споря с этим, отметим, что они, безусловно, могут с полным правом называться БАП, причём с очень яркими и клинически значимыми полиорганными экстрагенитальными проявлениями. Доказывать их этиологическую связь с беременностью не приходится, равно как и то, что наиболее эффективным лечением признано прерывание беременности или родоразрешение.

Приступая к написанию этого материала, автор стремился доказать и проиллюстрировать очень важное положение: беременность, безусловно, физиологическое состояние, которое сопровождается столь значительными изменениями в организме женщины, что в некоторых случаях они переходят в новое качество — заболевание (беременность-ассоциированную патологию). Патофизиологическая основа и механизмы перехода при различных видах этих патологических процессов разные. Это удалось показать во многих вышеописанных примерах, пусть и не во всех. В оправдание приведём слова Владимира Ивановича Вернадского: «Научная гипотеза всегда выходит за пределы фактов, послуживших основой для её построения». SP

Библиографию см. на с. 102–103.

© Imeleta (Leonid Meleca) / shutterstock

преждевременные роды: горизонты активных действий

Взгляд сопредельного соседа

Автор: Сергей Николаевич **Занько**,
докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии Витебского государственного медицинского университета (Витебск, Беларусь)

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

Одни из самых популярных тем последнего времени в риторике российских акушеров-гинекологов лежат в плоскости пересмотра критериев преждевременных родов: «Что будет с родовспоможением начиная с 2012 года, когда на акушеров-гинекологов была возложена регистрация 500-граммовых?», «Что произойдёт с расстрельными показателями перинатальной и младенческой смертности?», «До какой степени они вырастут?», «Что нам за это будет?», «Как выхаживать маловесных детей?», «Мы к этому не готовы!».

Знакомые вопросы, но попытка найти на них ответы объединяет специалистов не только России, но и всего мира. Своим опытом с нами поделились коллеги из Республики Беларусь, внёсшие свой личный вклад в знаменитый метаанализ Роберто Ромеро 2012 года. В Беларуси на критерии «500 г, 22 нед» перешли уже больше 15 лет назад.

Позволим себе ответить на эти многочисленные вопросы одной фразой — не произойдёт ничего. Показатели и проблемы останутся примерно те же. Всё успокоится лет через пять, а то и раньше. Тем более что условия для вхождения в это испытание для акушерско-гинекологической службы в России более чем благоприятные (по крайней мере в декларациях) — создаётся и работает сеть перинатальных центров, которые и нужны прежде всего для решения проблем недоношенных детей. Четверть века функционирует служба неонатологии, а это колоссальный опыт и подготовленные кадры. Наконец, присутствует и политическая воля, которая, вероятно, позволит включить экономический ресурс для обеспечения оборудованием и сурфактантами.

Помню, что в Белоруссии эта полоса началась в далёком 1998 году. Тогда о перинатальных центрах даже не начинали говорить, но на дежурствах уже после 14.00 появились врачи-педиатры (их назвали неонатологами), которым можно было «передать новорождённого» и заняться своими прямыми обязанностями. Предел мечтаний неонатологов заключался в том, что «когда-нибудь купят кювезы». А сурфактант можно было «достать», да и то с большим трудом.

Сегодня, на исходе 15-летних трудностей, ситуация в Белоруссии выглядит достаточно убедительно: перинатальная смертность составляет 3,6, младенческая — 3,9[1]. Сегодня эти показатели признаны одними из лучших в мире (в первой пятёрке). Кстати, ВОЗ, вероятно по привычке, не очень поверила в эти цифры, и эксперты этой уважаемой организации приезжали в Белоруссию в прошлом году проверять достоверность статистики и вынуждены были признать реальность представленных показателей.

Проблемы останутся

Так уж сложилось, что у нас (и у россиян, и у белорусов) много общего — начиная с праздников и достижений и заканчивая проблемами и «граблями, на которые мы так ловко умеем наступать». Стратегические проблемы белорусской службы, исходя из анализа происходящего, по сути, остаются прежними. Такими же, как в России.

1. Снижение перинатальной смертности происходит в основном за счёт уменьшения ранней неонатальной смертности. С одной стороны, мы должны сказать искреннее спасибо неонатологической службе, которая «творит» хорошие акушерские показатели. Вместе с тем мы хорошо понимаем суть проблемы — такие тенденции, как и во всём мире, ведут к росту заболеваемости и инвалидизации новорождённых[2].

2. Мертворождаемость не имеет такой выраженной тенденции к снижению, как перинатальная смертность. И это, конечно, проблема. Хотя сразу следует оговориться, что для этого есть объективные причины. По мнению проф. В.Е. Радзинского, эффективность и достоверность современных методов оценки состояния плода не превышают 50–60%. Причём сюда включены суммарно все возможные диагностические подходы: КТГ, УЗИ, биопрофиль, биохимические, гормональные и другие методы исследования. Недостоверность методов диагностики приводит к тому, что проблемный плод или погибает в утробе матери, или рождается в состоянии тяжёлой асфиксии.

3. Чрезвычайно трудной проблемой остаётся высокая доля в структуре младенческой смертности перинатальных причин (от 35 до 50% в различные годы), причём многие такие случаи связаны с внутриутробным повреждением и неоправданно поздним родоразрешением.

4. В структуре причин перинатальной смертности до 50% обусловлено внутриутробной гипоксией, 19–24% — врождёнными аномалиями, 11–18% — респираторным дистресс-синдромом, 8–14% — инфекционными заболеваниями, 3–5% — родовым травматизмом и его последствиями. Однако всё равно от 62 до 70% перинатальной смертности так или иначе связано с недоношенностью, каковая, наверное, и должна быть признана одной из ключевых проблем, особенно в контексте настоящей публикации.

Готовиться к инверсии показателей

Безусловно, снижать перинатальную смертность, заболеваемость новорождённых и детскую инвалидность необходимо — и этот постулат неоспорим. В качестве решения предлагается «...совершенствование медико-организационных технологий ведения антенатального и интранатального периодов». Иными словами, нужны своевременные и максимально эффективные диагностика, лечение и профилактика экстрагенитальных заболеваний и других причин перинатальных потерь. Казалось бы, всё просто и даже банально. Но...

Если представить, что мы получим возможность и научимся благодаря «совершенствованию медико-организационных технологий» своевременно менять акушерскую тактику ведения беременности и родов, то нам неминуемо придётся родоразрешать намного больше женщин по показаниям со стороны плода (во избежание его внутриутробной гибели). Соответственно, увеличится как количество преждевременных родов, так и число недоношенных детей. Парадоксальная ситуация: улучшение качества диагностики не самым благоприятным образом скажется на показателях службы родовспоможения. И к этому нужно быть готовыми.

[От 62 до 70% перинатальной смертности связано с недоношенностью, и это — ключевая проблема.]

Психология фальсификаций

Очень многие люди «застревают» в тех моделях поведения, которые присущи скорее ребёнку, чем взрослому. Взрослые люди и в зрелые годы продолжают бояться родительского гнева, но только переносят негативные эмоции ожидания наказания на своих начальников. Они боятся тех же болезненных переживаний, которые приходилось испытывать, когда родители наказывали ребёнка. Этот психологический феномен для начала нужно осознать, поскольку рационального в нём очень мало. Начальник — не родитель, он выполняет свою работу так же, как и все остальные.

Ошибка — не повод испытывать чувство вины, это всего лишь нейтральное обстоятельство, требующее неких действий. Препятствовать действиям может только страх. Именно на нём держится историческая потребность угодить столоначальнику. Надо им показатели? Будут, даже если это служебный подлог и фальсификация, которая может преследоваться законом. Кстати, самое интересное, что отвечать будет тот, кто фальсифицирует, а не тот, кто принимает сфальсифицированные отчёты.

Ещё одна прогнозируемая ситуация, к которой нужно готовиться, — рост абсолютного числа преждевременных родов. Хотя так ли это страшно? Ведь если к числу преждевременных родов в 28–37 нед (4–6% всех родоразрешений — российские данные) прибавить количество преждевременных родов от 22 до 28 нед и «индуцированных» родов по показаниям, то выходим на цифру, близкую к 10%. А это вполне вписывается в средние мировые параметры. Простая мысль, которая должна быть донесена до чиновников здравоохранения во всей её очевидности.

Что же до административного ресурса, когда роды плодами более 1000 г и сроком около 28 нед в одночасье становились «абортами» (поздними выкидышами) по медицинской документации, то, по нашему опыту, с новыми критериями этот ресурс будет работать, как и работал, только теперь уже «исчезать» будут 500–800-граммовые дети, которые «похудеют» до 490 г. В статистике останутся новорождённые, не включаемые в неё ранее (1000–1200 г). Кстати, «меньше» станет как раз детей с критически низкой массой тела (500–800 г), у которых прогноз для жизни значительно хуже. Ведь, как известно, перинатальная смертность при преждевременных родах колеблется около 10 на 1000 родившихся, а 70% потерь приходится именно на новорождённых в диапазоне 500–1000 г. Так что перинатальная смертность, как это ни парадоксально в условиях недостаточной оснащённости неонатальной службы, может улучшиться и даже стать ниже мирового уровня.

Правда, при кажущейся безобидности феномена административного ресурса (ещё к тому же выгодного многим участникам — ЛПУ, органам соцзащиты) в нём скрыта очевидная опасность для службы в целом — таким «перетаскиванием» проблемных детей в нерегистрируемые потери мы создаём иллюзию хорошей ситуации. В результате такого извращённого представления у чиновников возникает вполне закономерный вопрос: зачем строить центры, покупать оборудование, применять новые технологии, вкладывать средства, готовить кадры, если и так всё неплохо? «Хорошие» показатели в итоге тормозят решение накапливающихся в отрасли проблем.

Точка приложения усилий

Итак, реальная медицинская практика показывает, что при хорошем уровне организации родовспоможения частота преждевременных родов будет колебаться около 10‰. Учитывая приведённые факты, а также то, что 70% перинатальных потерь приходится на диапазон от 500 до 1000 г (критически маловесные дети), напрашивается вполне понятный и банальный вывод: основные усилия должны быть направлены на профилактику преждевременных родов до 32 нед гестации. Что мы можем для этого сделать? Как всегда, начинать следует с диагностики.

Несмотря на большой перечень факторов риска преждевременных родов, их доказанными предикторами сегодня считают только три — преждевременные роды в анамнезе, уровень фетального фибронектина и укорочение шейки матки. Фибронектин как фактор риска преждевременных родов у нас пока, к сожалению, массово не исследуют, с изучением анамнеза сложностей обычно не возникает, а вот что касается синдрома короткой шейки, то здесь с точки зрения патогенетического значения, тактики и отношения к этому феномену врачебной аудитории пока ещё много неясного. В том числе, например, не вполне понятно, можно ли приравнять понятия «синдром короткой шейки матки» и «истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН)».

Между тем статистика по ИЦН (и/или синдрому короткой шейки) обозначает реальные перспективы для успешных врачебных вмешательств. С внедрением в широкую клиническую практику

[Перинатальная смертность при преждевременных родах колеблется около 10‰, а 70% потерь приходится именно на новорождённых в диапазоне 500–1000 г.]

ультразвукового метода диагностики, особенно трансвагинального, частота выявления и, соответственно, коррекции этого синдрома заметно изменилась: от 0,1% (Cousins L., 1980) до 8–10% (данные по Республике Беларусь). Известные российские авторы пошли дальше и сообщают о частоте ИЦН в сроках 22–27 нед беременности до 30%[3].

В нашей стране инструкцией для метода «Диагностика и профилактика истмико-цервикальной недостаточности» (документ утверждён Министерством здравоохранения Беларуси) чётко определены как методика исследования, так и ультразвуковые критерии постановки диагноза ИЦН (трансвагинальная методика, Липман А.Д. и соавт., 1996; в модификации).

- Длина шейки матки 3 см — критическая до 20 нед.
- Длина шейки матки 2 см и менее — абсолютный критерий ИЦН в любом сроке.
- Ширина цервикального канала 1 см и более в любом сроке.
- V-образная деформация внутреннего зева цервикального канала (наиболее неблагоприятна).

Кстати, эта методика стандартизована и идентична той, которая использовалась в масштабном исследовании по преждевременным родам Роберто Ромеро в 2012 году[4], в том числе и в нашем центре (см. ниже).

Подходы к коррекции ИЦН, с одной стороны, как будто общеизвестны и отработаны: три составляющие — хирургические методы, нехирургические и медикаментозная терапия. И тем не менее с позиций доказательной медицины тема лечения ИЦН выглядит не вполне убедительно[5]. Так, наложение швов при короткой шейке матки в группе высокого риска (при многоплодной беременности, например) признано эффективным, а вот целесообразность цервикальных швов всем беременным выводами доказательных исследований не подтверждена. Спорным с точки зрения доказательной медицины пока признан также метод установки цервикального пессария. Существуют ограничения и для медикаментозных методов коррекции.

И всё же, несмотря на туманность многих выводов и рекомендаций, в этой публикации хотелось бы поделиться собственным положительным опытом доказательных исследований и наблюдений по обсуждаемой тематике.

Реинкарнация пессариев

Возвращаясь к вопросу о нехирургических методах коррекции ИЦН, важно отметить возродившийся интерес мирового научного сообщества к акушерским пессариям. В настоящее время в 28 клинических центрах мира ведутся испытания различных конструкций цервикального пессария; в которых активно участвуют: Великобритания, Испания, Франция, Новая Зеландия, Белоруссия (clinicaltrials.gov), Германия (www.dr-arabin.de), Польша (www.herbich.pl).

В Белоруссии акушерские разгружающие пессарии врачи применяют достаточно давно. С нашей точки зрения, преимущества этого метода нехирургической коррекции ИЦН лежат на поверхности: метод неинвазивен, прост в применении, не влияет на родовой акт, эффективен в любых сроках гестации с 16 нед и, что важно, после 24 нед. Действенность пессария после установки легко проверить с помощью цервикального стрессового теста. После введения пессария используемой нами модификации тест остаётся положительным у 20% женщин, тогда как до введения пессария тест позитивен у 70% пациенток. Кроме того, метод экономически выгоден (снижает число случаев и длительность госпитализации в 2–2,5 раза); срочные роды становятся возможными у 80% беременных, а пролонгирование беременности до 32–37 нед — у 90% женщин. При этом частота кесарева сечения составляет 5,9 против 13%, сопровождающих хирургические методы коррекции ИЦН.

Группа высокого риска преждевременных родов

В эту группу следует включать женщин, соответствующих следующим критериям.

- Преждевременные роды в анамнезе.
- Укорочение шейки матки менее 25 мм.
- Многоплодная беременность.
- Конизация шейки в анамнезе.
- Мюллеровская аномалия, аномалии матки и шейки.
- Беременность после ЭКО.
- Длительное бесплодие, связанное с недостаточностью лютеиновой фазы.
- Дефицит прогестерона, подтверждённый лабораторно.

[К 18 нед с укороченной шейкой приходят 14% беременных и... примерно столько же «не доходят» по причине потери беременности.]

Преимущества метода настолько очевидны, что в Белоруссии за последние 15 лет швы накладывают только тем беременным, которым пессарий противопоказан (например, при повторяющихся кровянистых выделениях из половых путей, вагинальных инфекциях и выраженном пролабировании плодного пузыря). Акушерский разгружающий пессарий включён в Национальные протоколы Министерства здравоохранения Республики Беларусь с 2007 года в раздел «Преждевременные роды»[6].

Трудности цервикометрии

В теме преждевременных родов есть ещё одна «болевая точка». Стандартная процедура диагностики ИЦН и мониторинг шейки матки по сложившимся стандартам мышления и различным методическим подходам адресуются к 18 нед беременности и позже. Лишь после этого срока следуют те или иные профилактические либо терапевтические действия.

© OlegD / shutterstock

С миру по нитке

По данным мировой литературы, назначение прогестерона в группе высокого риска (в первую очередь среди женщин с преждевременными родами в анамнезе) снижает риск повторных преждевременных родов на 35% (уровень доказательности А)[7–12]. В настоящее время микронизированный прогестерон одобрен для сохранения беременности в I триместре в программах вспомогательных репродуктивных технологий в США, Европе, России[13] и других странах. Профиль безопасности этого препарата хорошо изучен[10,14,15].

Прогестерон подавляет синтез интерлейкина-8 эпителиальными клетками нижних отделов половых путей[16], а при местном применении регулирует метаболизм простагландинов в тканях шейки матки, предотвращая её преждевременное созревание[17]. Ещё в 2003 году[14] было доказано, что у пациенток в 24–34 нед беременности с риском преждевременных родов ежедневное применение микронизированного прогестерона снижает вероятность досрочного родоразрешения в 9 раз. Обзор нескольких рандомизированных контролируемых исследований 2008 года[18], объединивший 2425 беременных тех же сроков, подтвердил значительное сокращение числа преждевременных родов на фоне вагинального применения прогестерона.

Зарегистрированный в России («Утрожестан» разрешён до конца II триместра, далее по информированному согласию пациентки) и Белоруссии (до 36 нед) микронизированный прогестерон для интравагинального применения позволяет надеяться на его эффективность в плане предотвращения преждевременных родов[19] и, что важно, выдерживать правило «одна беременность — один прогестерон», чтобы избежать ненужных комбинаций и сочетаний разных, порой конкурентных препаратов у одной пациентки. Эту проблему неоднократно обсуждали на крупных конгрессах и семинарах, в частности в Новосибирске, Сочи, Казани (2011–2012 годы).

По нашим же данным, к 18 нед с укороченной шейкой приходят 14% беременных и... примерно столько же «не доходят» по причине потери беременности. Интерес к этому вопросу закономерен, технические возможности для исследований есть практически у всех (УЗИ), тем более что короткая шейка матки (нормальная длина 35–48 мм по ультразвуковым измерениям) может служить прогностическим признаком цервикальной несостоятельности во время беременности и угрозы невынашивания. Факты таковы.

- Чаще всего укорочение шейки матки и дилатация внутреннего зева развиваются в интервале 18–22 нед.
- Чем раньше обнаружена короткая шейка, тем выше риск преждевременных родов: в сроке 14–18 нед — 70%, 19–24 нед — 40%.
- Длина шейки матки менее 25 мм в сроке 14–24 нед гестации увеличивает вероятность досрочных родов у 55% женщин группы высокого риска.

Очевидно, что ультразвуковая скрининговая цервикометрия рациональна на более ранних сроках — именно поэтому в ходе проводившегося нами исследования (см. далее) мы использовали иные сроки для ультразвуковой оценки длины шейки матки.

Исследования продолжаются

В 2010–2011 годах нам довелось работать в качестве одной из клинических баз международного многоцентрового рандомизированного исследования по изучению эффективности вагинального прогестерона для профилактики преждевременных родов при короткой шейке матки (менее 25 мм) после 22 нед беременности. Это исследование сегодня известно как исследование Роберто Ромеро и Кипроса Николаидеса (2012)[4].

Работа в рамках этого проекта дала нам как минимум два положительных результата. Первое: мы окончательно убедились в том, что влагалищный прогестерон при синдроме укороченной шейки матки после 20 нед беременности при угрозе преждевременных родов эффективен[4,9].

Второе: мы задались вопросом — что делать с короткой шейкой до этих сроков гестации?

Надо сказать, что основной проблемой при организации этого исследования для нас стало то, что в Белоруссии у этих пациенток, согласно Национальным протоколам, должны использоваться пессарии. В протоколе исследования Р. Ромеро пессарий не был предусмотрен, и поэтому таких беременных из исследования мы были вынуждены исключать. Таким образом, в анализ Ромеро вошли только те женщины, которые от пессария отказались, которым он был удалён по какой-либо причине либо был противопоказан. Итоги работы Р. Ромеро и соавт. (2012)[4], подтвердившие результативность микронизированного прогестерона в профилактике преждевременных родов, были уже неоднократно доложены на международных и общероссийских конференциях и публиковались в журнале SP. Нас же после завершения сотрудничества с командой Р. Ромеро продолжал интересовать вопрос о коррекции синдрома короткой шейки/ИЦН до 24 нед гестации. В этой связи было организовано дополнительное исследование.

Первым этапом стал скрининг синдрома укороченной шейки матки у женщин высокого риска преждевременных родов в сроке 11–12 нед. Повторный осмотр пациенток осуществляли в сроке 18–21 нед. Скрининг не был обременительным — его проводили во время I–II триместров беременности как дополнение к стандартному сонографическому исследованию для выявления аномалий развития плода, а повторный осмотр группы высокого риска в сроке 18–21 нед осуществляли как дополнение к обязательному скринингу на врождённые пороки развития, пороки сердца. Вне всякого сомнения, измерение длины шейки матки должно стать частью стандартной сонографической процедуры во II триместре для оценки риска наступления преждевременных родов.

Второй этап предполагал гормональную поддержку в ранние сроки гестации с момента выявления короткой шейки (менее 25 мм) и наложение акушерского разгружающего пессария после 16 нед при появлении ИЦН (в том числе в виде прогрессирующего укорочения шейки матки).

Выбор микронизированного прогестерона для гормональной поддержки был обусловлен прежде всего его доказанными токолитическими эффектами, возможностью использования препарата в любом сроке гестации («одна беременность — один прогестерон», В.Е. Радзинский, 2012), а также его метаболической и химической идентичностью эндогенному прогестерону. Доказательства его эффективности и безопасности были найдены в ряде авторитетных исследований (например, «Progesterone support in IVF Patient» (2009), www.ivf-worldwide.com и ряде других[14,17,18]). В своём исследовании мы применяли «Утрожестан» в дозе 200–400 мг/сут вагинально.

Микронизированный прогестерон назначали с момента выявления укорочения шейки матки до времени установки пессария (обычно 16–18 нед). Пессарий устанавливали при наличии прогрессирующего укорочения шейки матки как признака ИЦН. При высоком риске преждевременных родов в сочетании с короткой шейкой введение микронизированного прогестерона продолжали.

Наиболее эффективным было признано сочетание акушерского пессария и микронизированного прогестерона. Другими реальными и ожидаемыми результатами проведённого исследования стали следующие.

- Рост числа беременностей, завершившихся родами после 32 и 37 нед за счёт пролонгирования сроков 22–27 нед, примерно на 10%.
- Снижение числа клинических случаев ИЦН и количества наложенных в связи с этим пессариев: около 10%.

При этом важно, что описываемая комбинация с вагинальным прогестероном хорошо зарекомендовала себя даже в случае удаления пессария: у 12 женщин пессарии были удалены, но беременность прервалась до 32 нед только у двоих пациенток, в отличие от 50–60% женщин, которым прогестерон не был назначен и у которых беременность при наличии ИЦН прерывалась через несколько дней.

С 2012 года микронизированный прогестерон включён в Национальные протоколы[6] Министерства здравоохранения Республики Беларусь в раздел «Преждевременные роды».

[Длина шейки матки менее 25 мм в сроке 14–24 нед гестации увеличивает вероятность досрочных родов у 55% женщин группы высокого риска. Очевидно, что ультразвуковая скрининговая цервикометрия рациональна на более ранних сроках]

Новые критерии регистрации недоношенных детей действительно создадут и уже создали ряд трудностей для практического здравоохранения. Опыт Белоруссии, вступившей на этот сложный путь около 15 лет назад при гораздо худших входящих условиях, чем нынешняя ситуация в России, позволяет нам говорить о том, что пересмотр критериев неизбежно повлечёт за собой некоторую реорганизацию службы родовспоможения — вслед за ростом показателей перинатальной и младенческой смертности и заболеваемости.

Тем не менее рост этих показателей ожидаем и предсказуем (по крайней мере, это общемировая тенденция), а необходимость структурной модернизации вполне может быть использована прогрессивными руководителями для дальнейшего совершенствования медицинской помощи женскому населению. К тому же, как любой кризис, эта ситуация вполне может предоставить редкие возможности (и финансирование) для внедрения многих современных инноваций. Ведь 22 нед и 500 г — данность, изменить которую уже нельзя. Но можно извлечь из неё некоторую пользу. SP

Библиографию см. на с. 102–103.

Главное — вовремя

Материалы секционного заседания «Пути снижения репродуктивных потерь в ранних и поздних сроках беременности», Казань, 27 февраля 2013 года

В феврале этого года в ходе III Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: казанские чтения. Здоровье женщины — здоровье нации», проходившего в Казани, акушеры-гинекологи страны продолжили обсуждать способы профилактики преждевременных родов, столь будоражащих с середины 2012 года российскую службу родовспоможения.

Председатель секции (проф. В.Е. Радзинский) подчеркнул, что своевременное выявление истинного угрожающего прерывания беременности любых сроков и цивилизованное ведение таких пациенток должны стать привычными и отработанными элементами деятельности акушера-гинеколога: от своевременной и правильно выполненной ультразвуковой цервикометрии до применения всех средств, доказанно уменьшающих вероятность досрочного завершения беременности, включая рекомендованный выводами исследования Роберто Ромеро с коллегами 2012 года интравагинальный микронизированный прогестерон при наличии укороченной шейки матки.

Что касается уже развившейся сократительной активности матки, то для её приостановки (токолиза) в России зарегистрированы пока только β-адреномиметики (гексопреналин) и антагонисты рецепторов окситоцина (атосибан). В мире этот перечень шире за счёт ингибиторов циклооксигеназы (индометацина) и блокаторов быстрых кальциевых каналов (нифедипина), однако в РФ два последних средства для подавления сократительной активности матки пока не разрешены. Атосибан не обладает популяционным преимуществом в сравнении с гексопреналином (к тому же финансовая политика производителя пока не слишком укладывается в узкие рамки российских бюджетов), тем не менее он может подавлять выработку окситоцина в ситуациях, когда не помогают другие средства.

***

Проблематику антифосфолипидного синдрома (АФС) и инфекций в генезе невынашивания и недонашивания раскрыла проф. Лариса Ивановна Мальцева (Казань). В отличие от прочих тромбофилий роль АФС при привычном невынашивании однозначно подтверждена[20]. Интересно, что механизм повреждающего действия антифосфолипидных антител прежде всего связан не с тромбообразованием, а с подавлением инвазии трофобласта. Неизбежным следствием становится угнетение прироста ХГЧ и повышение активности апоптоза. Кроме того, эти антитела нарушают баланс Т-хелперной активности, столь хорошо знакомого нам соотношения Th_1- и Th_2-типов иммунного ответа. Итоговые активация комплемента, формирование иммунных комплексов и выброс провоспалительных цитокинов провоцируют и усугубляют локальное воспаление. А провоспалительный статус, в свою очередь, запускает сократительную активность матки.

Из всех причин преждевременных родов, известных практикующим врачам, особенно яркие две —

[Каждая четвёртая женщина с привычным невынашиванием страдает АФС, а урогенитальные инфекции можно найти почти у всех.]

© Oleg0 / shutterstock

инфекции и АФС. По данным докладчика, каждая четвёртая женщина с привычным невынашиванием страдает АФС, а урогенитальные инфекции можно найти почти у всех. Причём единственным симптомом инфекционного поражения гениталий может быть укорочение шейки матки, выявленное по УЗИ. Примечательно, что собственно АФС повышает риск преждевременных родов лишь в незначительной степени, однако в сочетании с рецидивирующим кольпитом, бактериальным вагинозом и хроническим эндометритом риск многократно возрастает[21,22]. Именно поэтому изолированная терапия АФС в клинической практике не снижает риск преждевременных родов — необходимо воздействовать на провоспалительную активность.

К сожалению, в случаях внутриматочной инфекции и хронического эндометрита при беременности этиотропное лечение затруднено. Тем не менее даже у таких женщин риск можно снизить. Во-первых, назначают низкомолекулярные гепарины (многие женщины с тромбофилиями высокого тромбогенного риска получают их с ранних сроков беременности) — они, как и ацетилсалициловая кислота, частично блокируют местные воспалительные реакции. Во-вторых, используют микронизированный прогестерон *per vaginam.* Его иммуномодулирующее воздействие складывается из многих составляющих: он влияет на провоспалительные цитокины (например, снижает уровень интерлейкина-1β и повышает почти до нормы содержание интерлейкина-10), улучшает параметры гемостаза (концентрация D-димера в крови падает).

Однако здесь есть свои «подводные камни». Если врач назначает микронизированный прогестерон, когда уже выявлено истинное угрожающее прерывание беременности (активная сократительная деятельность матки), скорее всего эффекта не будет — процесс уже запущен, и беременность будет потеряна. Тем не менее если назначать его с ранних сроков тем, кто уже имеет высокий риск, вероятность благополучного завершения беременности увеличивается. Причём, по данным Центра акушерства и гинекологии, успешно использовать микронизированный прогестерон можно также у женщин с ретрохориальными гематомами и кровянистыми выделениями — это подавляет у них образование гематом и улучшает клиническое состояние[23].

Напротив, антибиотики не всегда эффективны, поскольку они сами по себе способны спровоцировать АФС. Их применение оправдано только в случаях, когда инфекция очевидна, например вызвана специфическим возбудителем или имеется гнойно-некротический цервицит.

[Выявление истинного угрожающего прерывания беременности любых сроков и цивилизованное ведение таких пациенток должны стать отработанными элементами деятельности акушера-гинеколога.]

***

В этом контексте чрезвычайно своевременно прозвучало выступление проф. Петра Михайловича Самчука (Москва), пояснившего использование новой законодательной базы при сохранении беременности. К сожалению, единые стандарты и терапевтические протоколы до сих пор отсутствуют, и специалистам приходится опираться на приказы и инструкции по применению конкретных препаратов. На помощь также может прийти 20-я статья ФЗ РФ №323 от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в РФ», посвящённая информированному добровольному согласию на медицинское вмешательство. Именно такая форма назначения препаратов упомянута в методическом письме Минздравсоцразвития «Преждевременные роды» (декабрь 2011). Согласно этому документу, с 2012 года при информированном согласии пациентки допустимо интравагинальное назначение микронизированного прогестерона («Утрожестана») не только в ранних сроках, но и в III триместре беременным из группы высокого риска по преждевременным родам.

StatusPraesens

Для библиографических ссылок

• Сильвестрова Г.А., Симоновская Х.Ю. Стандарты диагностики и лечения вагинального кандидоза: актуальные рекомендации CDC // StatusPraesens. М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2013. — №2 [13]. — С. 41–46.

• Унанян А.Л., Коссович Ю.М. Лечебные аспекты оральных контрацептивов с хлормадинона ацетатом // StatusPraesens. М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2013. — №2 [13]. — С. 48–51.

перенимать — так лучшее!

Стандарты диагностики и лечения вагинального кандидоза: актуальные рекомендации CDC

Авторы: Галина Александровна **Сильвестрова**, канд. мед. наук, Медиабюро SP;
Хильда Юрьевна **Симоновская**, Медиабюро SP (Москва)

Каждый практикующий акушер-гинеколог знает, что главные сложности при вульвовагинальном кандидозе связаны отнюдь не с его чрезвычайной распространённостью либо трудностями диагностики. В Регистре лекарственных средств РФ (www.rls.net) для лечения кандидоза рекомендовано шесть групп средств, 185 торговых наименований и более 2000 вариантов дозирования и лекарственных форм. Вот она — главная сложность: проблема выбора.

Какую схему лечения предпочесть? Казалось бы, ответов на этот вопрос великое множество — препараты различаются по спектру действия, по стоимости, удобству применения и рекомендациям ведущих научных школ относительно них. Однако если абстрагироваться от привычной для нас практики, то ответ может быть лишь один. Назначать нужно именно то, что прописано в клинических рекомендациях или протоколах ведущих мировых научных ассоциаций. Специалисты экстра-класса уже выбрали за врача, предварительно проведя колоссальную работу по анализу всех возможных и невозможных доказательств, проверив все новые результаты со всего мира. Стоит ли клиницисту изобретать велосипед? Он и так перегружен практической деятельностью; анализом информации должны заниматься специальные эксперты.

Повторимся — общепринятая и несомненно рациональная мировая практика такова: стратегию лечения определяют на основании клинических рекомендаций и протоколов, разработанных самыми авторитетными организациями. Этот смысловой акцент некоторого «придыхания», с которым весь мир относится к термину «guidelines», совершенно оправдан, поскольку над многочисленными этапами создания этих документов, без преувеличения, работают специалисты из стран половины земного шара.

Диктат доказательств

Для строжайшего отбора действительно достоверной информации, полученной в ходе контролируемых исследований, а также для разработки и распространения клинических рекомендаций в каждой стране создаются авторитетные группы. Состоят они из признанных экспертов в своих областях. В США эту функцию по инфекционным заболеваниям (а в последние годы не только по инфекционным) выполняет мощнейшая организация — Центр по контролю и профилактике заболеваний (CDC, Centers for Diseases Control and Prevention USA), сегодня представляющий собой агентство Министерства здравоохранения США. Безусловно, организация получает государственное финансирование.

История Центра началась в 1946 году, когда при Департаменте общественного здоровья США (US Public Health Service) было создано специальное подразделение для контроля эпидемических заболеваний (Communicable Disease Center). Новоиспечённое учреждение заняло один из этажей офисного здания в городе Атланта штата Джорджия. Именно Джорджия была тогда главным эпидемическим очагом малярии, поэтому первой задачей будущего CDC стало истребление малярийных комаров в штате — специалисты ходили по домам и учреждениям и распыляли инсектициды. Малярию удалось победить. После

многих других достижений (результативная борьба с ИППП, туберкулёзом, полиомиелитом) в 1970 году организация расширилась и была переименована в Центр контроля заболеваний (Center for Diseases Control), а своё нынешнее название CDC получил 27 октября 1992 года, когда Конгресс США дополнил его словом «prevention» (профилактика, предотвращение).

В наши дни полномочия CDC стали значительно шире, чем изначально планировалось, — помимо эпидемически значимых инфекций организация изучает хронические заболевания (ожирение, артериальную гипертензию и др.), вопросы инвалидности и профессиональных вредностей, состояния, спровоцированные загрязнением окружающей среды, и даже угрозу биотерроризма (хотя в период с 1984 по 1989 год один из департаментов CDC сам занимался разработкой биологического оружия против Ирака). В одной из лабораторий CDC хранится вирус натуральной оспы (вторая такая лаборатория есть лишь в России). CDC изучает и хранит также прочие опасные вирусы, например птичьего и свиного гриппа, коровьего бешенства. Пожалуй, в мире нет более влиятельной организации по предупреждению и изучению самых разнообразных инфекций.

[Пожалуй, в мире нет более влиятельной организации по предупреждению и изучению самых разнообразных инфекций, чем американский CDC.]

Для подготовки рекомендаций сотрудники CDC обстоятельно (иногда годами) собирают и анализируют исследования, касающиеся различных нозологий, оценивают сопоставимость выборки пациентов, проверяют данные по эффективности и безопасности терапии. Проекты рекомендаций, суммирующих все сведения безупречного качества, представляют на конференциях в формате специальных сессий по нозологиям, где участвуют мировые специалисты по данной проблеме. CDC публикует документ лишь после внесения корректив и экспертного одобрения материала.

Разумеется, CDC не мог обойти вниманием столь распространённое состояние, как грибковые поражения половых органов, ведь проблема исключительно масштабна: в течение жизни хотя бы один эпизод бывает у 75% жительниц Земли. Половина всех женщин перенесли заболевание не менее 2 раз, а 5% сталкиваются с рецидивами каждые 2 мес[1,2].

Рекомендации, касающиеся диагностики, лечения и профилактики рецидивов вульвовагинального кандидоза, эксперты CDC публиковали в 2008 и 2009 годах, однако переформулированное в 2010 году (по итогам конференции в Атланте) новое переиздание[3] оказалось настолько удачным и полным, что именно этой версией уже четвёртый год пользуются практикующие акушеры-гинекологи всего мира. Действительно, этот документ заслуживает самого пристального изучения. Для упрощения работы российских врачей журнал StatusPraesens приводит подробный реферат рекомендаций CDC*. Возможно, доступ к этой важной информации на русском языке упростит многим врачам проблему выбора.

Treatment guidelines (CDC, 2010)

На основании клинических проявлений, микробиологической характеристики, факторов индивидуальной восприимчивости и эффективности эмпирического лечения вульвовагинальный кандиоз подразделяют на неосложнённый и осложнённый.

Согласно опубликованным в 2010 году рекомендациям CDC, неосложнённый вульвовагинальный кандидоз классифицируют следующим образом: 1) спорадический (редкий); 2) лёгкий и средней тяжести; 3) вероятнее всего,

* С полным текстом рекомендаций можно ознакомиться на сайтах www.praesens.ru и www.cdc.gov.

От искусства к науке

Советской медицине в наследство от дореволюционного искусства врачевания практически в неизменном виде досталась «система построения авторитетов». Основоположником той или иной медицинской школы чаще всего становился талантливый врач, незаурядный и признанный современниками, в расцвете творческих сил посвятивший себя преподаванию и таким образом воспитавший, как тогда было принято говорить, «плеяду учеников». Принятая во всём мире патерналистская форма взаимоотношений между врачом и пациентом, подчёркнуто вежливый стиль общения среди коллег — всё в медицинской среде тех времён способствовало установлению высочайшего авторитета учителя-основоположника и пестованию чувства гордости у его учеников: факт «принадлежности к школе» считали столь же приметным знаком отличия, как перстень выпускника университета в Европе.

К сожалению, разночтения между «школами», отсутствие единого мирового информационного пространства и чрезмерная приверженность авторитетам постепенно стали причинами заметных даже непрофессионалу расхождений в лечении. Эпоха глобального перехода к единым стандартам началась в 1972 году, когда Арчи Кохрейн, основоположник термина «evidence-based medicine», что в переводе означает «медицина, основанная на доказательствах», произнёс знаменитые слова: «...Досадно, что медики до сих пор не создали системы аналитического обобщения всех актуальных рандомизированных клинических испытаний по всем дисциплинам и специальностям с периодическим обновлением их обзоров». Сегодня, спустя четыре десятилетия, можно уверенно утверждать, что задумка молодого английского эпидемиолога навсегда и самым глобальным образом изменила медицинскую практику.

© Коваль Василий / фотобанк Лори

Работа в биологических исследовательских центрах и лабораториях, например в таких, какими оснащён CDC, требует высочайшей степени осторожности при контакте персонала с биологически опасными материалами.

© http://www.biotrans.uni.wroc.pl/en/

[Микроскопию влажного препарата нужно проводить всем женщинам с симптомами вульвовагинального кандидоза.]

вызванный *Candida albicans*; 4) поражающий женщин с нормальным иммунитетом.

Разновидности осложнённого вульвовагинального кандидоза: 1) рецидивирующий; 2) тяжёлый; 3) вызванный *Candida non-albicans*; 4) возникающий у женщин с неконтролируемым сахарным диабетом, истощением или иммуносупрессией.

Осложнённая форма грибковой инфекции половых органов развивается у 10–20% женщин, что требует более внимательного диагностического поиска и более строгих терапевтических подходов.

Неосложнённый ВВК

Диагностика. Вагинит, вызванный грибами рода *Candida*, можно предположить по таким клиническим симптомам, как дизурия, зуд в области вульвы, боль, отёк и покраснение, трещины, экскориации, обильные творожистые выделения из половых путей. У женщин с перечисленными симптомами диагноз вульвовагинального кандидоза подтверждают в следующих случаях.

- При обнаружении дрожжей, гифов или псевдогифов либо во влажном препарате (физиологический раствор + 10% гидроксид калия), либо в мазке вагинальных выделений, окрашенном по Граму.
- При выделении грибов в культуральном посеве.

Полезная практическая рекомендация от экспертов CDC: использование 10% раствора гидроксида калия для подготовки влажного препарата помогает визуализировать дрожжи и мицелий, разрушая клеточный материал, способный скрывать грибы или псевдогифы.

Комментарий SP. Поскольку кандидозный вагинит протекает при нормальном уровне pH (менее 4,5), определение кислотности влагалищного содержимого не слишком способствует верификации диагноза грибковой инфекции, зато в сочетании с уже фактически состоявшимся аминным тестом позволяет с высокой степенью достоверности подтвердить или исключить другое весьма неприятное нарушение микробиоценоза половых путей — бактериальный вагиноз.

В рекомендациях CDC указано, что микроскопию влажного препарата нужно проводить всем женщинам с симптомами вульвовагинального кандидоза. Тем пациенткам, в чьих пробах были обнаружены фрагменты мицелия и дрожжи, показано лечение. Женщинам с отрицательным тестом, но явными симптомами вульвовагинального кандидоза назначают культуральное исследование влагалищного содержимого для обнаружения грибов *Candida*. Если во влажном препарате патологических включений не выявлено, а культуральный посев по каким-либо причинам выполнить невозможно, этим пациенткам назначают эмпирическую терапию.

Тактическое примечание от CDC: обнаружение грибов рода *Candida* при культуральном исследовании у женщин без клинической картины кандидоза не требует лечения, поскольку бессимптомное носительство *Candida spp.* и других грибов во влагалище в норме типично для 10–20% популяции.

Комментарий SP. Важно учесть, что грибковое поражение половых путей часто сочетается с другими инфекциями, передаваемыми половым путём, поэтому сохранение симптомов вагинита по окончании фунгицидной терапии нужно расценивать не как неудачу лечения, а как повод для дальнейшего обследования.

Лечение. Короткий курс препаратов местного применения (разовое использование или приём на протяжении 1–3 дней) успешно излечивает неосложнённый вульвовагинальный кандидоз. Местное использование азольных препаратов (на первом месте стоит бутоконазол) более эффективно, чем приём нистатина внутрь: избавление от симптомов и эрадикация грибов, по данным культурального контроля излеченности, происходит у 80–90% пациенток. Резистентность *C. albicans* к азолам развивается редко, в связи с чем определять чувствительность грибов к этим препаратам не нужно.

Примечание SP. Многие местные противогрибковые средства (крем, вагинальные суппозитории) содержат масло, повреждающее латекс презервативов и вагинальных колпачков, в связи с чем пациенткам в течение 72 ч после применения препарата следует рекомендовать дополнительные методы контрацептивной защиты.

Также в документе содержится указание, что интравагинальные препараты, содержащие бутоконазол, миконазол, клотримазол и тиоконазол, пациентки могут приобретать без рецепта врача. Разумеется, это относится только к реалиям США. При этом женщинам, у которых симптомы не проходят после лечения местными безрецептурными средствами или рецидивируют в течение 2 мес, следует обратиться к акушеру-гинекологу для проведения лабораторных диагностических тестов.

Составители рекомендаций отметили, что вульвовагинальный кандидоз обычно не передаётся половым путём, поэтому нет необходимости в лечении половых партнёров женщины с кандидозным вульвовагинитом. Лишь у небольшого количества мужчин наблюдают клинические проявления кандидозного баланита. В этом случае показана местная противогрибковая терапия до исчезновения симптоматики.

Осложнённый ВВК. Рецидивирующая форма

Диагностика. Рецидивирующую форму диагностируют при наличии четырёх и более эпизодов вульвовагинального кандидоза за год; соответствие этому критерию возникает довольно редко — менее 5% всех женщин с грибковой инфекцией. Причины рецидивирующего вульвовагинального кандидоза изучены недостаточно; у большинства пациенток не удаётся обнаружить достоверных предрасполагающих факторов. В случае рецидива ВВК обязательно культуральное исследование для постановки диагноза и поиска нетипичных возбудителей (включая виды *non-albicans*, особенно *Candida glabrata*).

C. glabrata и другие неальбикантные виды *Candida* обнаруживают у 10–20% пациенток с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом. Авторы рекомендаций CDC подчеркнули, что этот вид не формирует псевдогифы или гифы, в связи с чем гриб довольно трудно обнаружить при микроскопии. Наиболее часто применяемые микостатики недостаточно эффективны в отношении *C. glabrata* и других *non-albicans*, в таких случаях нужно сменить препарат и увеличить продолжительность терапии.

Лечение. CDC рекомендует двухэтапность: лечение самого рецидива (1) и поддерживающая терапия (2). Каждый эпизод рецидивирующего вульвовагинального кандидоза, вызываемого *C. albicans*, хорошо поддаётся терапии короткодействующими препаратами *per os* или местными азольными средствами. Однако для полного клинического и микробиологического излечения может быть рекомендован более длинный курс начальной терапии (например, 7–14 дней местной терапии, или 100 мг, 150 мг или 200 мг флуконазола каждый третий день общим количеством три дозы, в 1, 4 и 7-й день).

[В случае рецидива обязательно культуральное исследование для поиска нетипичных возбудителей (виды non-albicans, особенно Candida glabrata).]

Вульвовагинальный кандидоз. Схемы лечения, рекомендованные CDC[ч]

Неосложнённый вульвовагинальный кандидоз

Бутоконазол 2% крем (однодозовый биоадгезивный препарат), 5 г интравагинально однократно *или*

Клотримазол 1–2% крем, 5 г интравагинально в течение 3–14 дней *или*

Миконазол 2–4% крем, 5 г интравагинально либо 100 мг 7 дней или 1200 мг однократно в вагинальных суппозиториях *или*

Тиоконазол 6,5% мазь, 5 г внутривагинально однократно *или*

Нистатин 100 000 ЕД вагинальная таблетка, 1 таблетка в сутки 14 дней *или*

Терконазол 0,4–0,8% крем, 5 г либо 80 мг вагинальные суппозитории в течение 3–7 дней *или*

Флуконазол *150 мг таблетки для приёма внутрь, однократная доза

Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз

Купирование рецидива (одно из средств)
- Флуконазол 100 мг, 150 мг или 200 мг в 1, 4 и 7-й день терапии, всего 3 дозы препарата.
- Итраконазол 200 мг 2 раза в течение 1 дня или 200 мг в сутки 3 дня.
- Интравагинальные азольные препараты (вориконазол, позаконазол) 14 дней.

Поддерживающая терапия — длительно после купирования рецидива (оптимально — 6 мес)
- Флуконазол 100 мг, 150 мг или 200 мг еженедельно 6 мес.
- Интравагинальные антимикотики (ежедневно, дважды в неделю или еженедельно в зависимости от дозы действующего вещества в препарате — 100 мг, 200 мг и 500 мг соответственно)

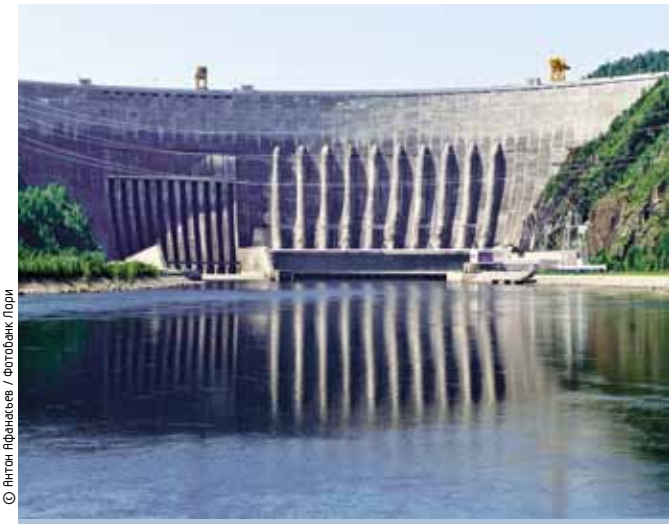
Тяжёлый вульвовагинальный кандидоз

Азольные препараты интравагинально каждые 7–14 дней *или*

Флуконазол 150 мг внутрь двукратно (вторую дозу назначают через 72 ч после применения первой)

Неальбикантный вульвовагинальный кандидоз
- Азольные препараты (кроме флуконазола) в течение 7–14 дней местно или внутрь.
- При выявлении резистентных к азолам штаммов *Candida* — интравагинальные полиеновые препараты (нистатин, леворин, натамицин, амфотерицин В); оптимальная длительность лечения составляет 7–14 дней.
- При возникновении рецидива — борная кислота 600 мг в желатиновой капсуле интравагинально ежедневно 14 дней

* В России препарат зарегистрирован для безрецептурного отпуска.



© Антон Афанасьев / фотобанк Лори

Противогрибковая плотина

Механизм действия бутоконазола связан с инактивацией фермента С14α-деметилазы. Благодаря такому блокирующему действию клетка гриба лишается строительного материала: ланостерол не преобразуется в эргостерол, а это основной структурный элемент клеточной мембраны гриба. Так реализуются фунгистатический (эргостерола не хватает для образования дочерней клетки гриба) и фунгицидный эффекты бутоконазола — дефицит эргостерола самым неудобным для гриба образом сказывается на прочности клеточной стенки. Хрупкая мембрана не выдерживает осмотического давления, и в клетку по градиенту концентраций поступают вода и растворённые в ней вещества — разрыв клетки неминуем.

В плане поддерживающей терапии к препаратам первой линии относят флуконазол внутрь (например, 100 мг, 150 мг или 200 мг) еженедельно в течение 6 мес. Если лечение по этой схеме невозможно, следует применять местные средства прерывистыми курсами. Противогрибковая поддерживающая терапия эффективна для лечения рецидивирующего вульвовагинального кандидоза, однако у 30–50% женщин рецидивы заболеваний после прекращения поддерживающей терапии всё равно возникают.

В рекомендациях CDC содержится упоминание о том, что лечение половых партнёров пациенток с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом — вопрос спорный и решение о необходимости санации следует принимать в индивидуальном порядке.

[CDC рекомендует пролонгированную схему лечения неальбикантного кандидоза азольными препаратами, например бутоконазолом местно 7–14 дней.]

Другие формы осложнённого ВВК

При тяжёлом вульвогинальном кандидозе осмотр позволяет выявить вульварную эритему, царапины и трещины в области половых органов. Это состояние формируется на фоне низкой клинической эффективности лечения (например, при слишком коротком курсе приёма препаратов внутрь). Рекомендовано применение местных азолов каждые 7–14 дней (в том числе бутоконазола) или 150 мг флуконазола в двух последовательных дозах (вторую дозу назначают через 72 ч после первой).

Эксперты CDC признают, что оптимальная терапия неальбикантного вульвовагинального кандидоза до настоящего времени не разработана. Они рекомендуют пролонгировать схему лечения (7–14 дней) азольными препаратами, за исключением флуконазола, — местно (например, бутоконазолом) или внутрь (терапия первой линии). При рецидивах показано назначение 600 мг борной кислоты в желатиновой капсуле*, вводимой интравагинально 1 раз в день на протяжении 2 нед. Эта схема обеспечивает клиническую и микологическую эрадикацию примерно у 70% женщин. Если симптомы возобновляются, необходимо принять меры для уточнения штамма гриба-возбудителя.

Женщинам с отягощённым анамнезом (например, с неконтролируемым сахарным диабетом или на фоне глюкокортикоидной терапии) также нужна более длительная антимикотическая терапия (7–14 дней) по стандартной схеме.

Вульвовагинальный кандидоз часто развивается во время беременности. Клинические рекомендации CDC для лечения в этом случае предлагают применять местные азольные препараты на протяжении 7 дней.

Авторы рекомендаций CDC, будучи осведомлены о самых разнообразных нюансах течения заболеваний, передаваемых половым путём, убеждены, что терапия вульвовагинального кандидоза у ВИЧ-положительных женщин не отличается от таковой у ВИЧ-отрицательных, а выраженность клинической картины обусловлена исключительно тяжестью иммуносупрессии. Хотя длительная терапия флуконазолом в еженедельной дозе 200 мг эффективно сокращает обсеменённость *C. albicans* и уменьшает выраженность симптомов вульвовагинального кандидоза, этот режим не рекомендован в качестве профилактической терапии первой линии у ВИЧ-положительных женщин (исключение — рецидивирующая форма заболевания).

***

В основе того, что выглядит несложным, на самом деле зачастую лежит большой труд. «...Создать что-то простое, как правило, значительно труднее, чем нечто очень сложное», — говорил Стив Джобс, основатель компании Apple и изобретатель планшетов и мобильных телефонов всего с одной кнопкой. Похожим образом и лучших помощников практикующего врача — клинические рекомендации — создают «всего лишь» путём простого суммирования мирового исследовательского опыта.

Это только выглядит несложно. Как всё гениальное. SP

* Прим. глав. ред. Как не вспомнить «буру в глицерине»? Доказательная медицина — идеал, но и проверенные методы забывать нельзя!

Библиографию см. на с. 102–103.

КОМФОРТ ОДНОЙ ДОЗЫ

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

Единственный в России*

ГЕДЕОН РИХТЕР

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

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

РЕКЛАМА

© Дмитрий Калиновский / Фотобанк Лори

в представлениях — нуждается

Лечебные аспекты оральных контрацептивов с хлормадинона ацетатом

Авторы: Ара Леонидович **Унанян**, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; Юлия Михайловна **Коссович**, аспирант той же кафедры (Москва)

В настоящее время эстроген-гестагенные препараты при общем их невысоком потреблении (4% женщин фертильного возраста, по данным аптечных продаж) всё чаще назначают, преследуя в первую очередь лечебные цели, тем более что 70% всей современной гинекологии зиждется на знаниях в области эндокринных нарушений женской репродуктивной системы и путях их коррекции.

Для практикующего врача в этом свете важны точные представления о возможностях современных гестагенов — основных компонентов гормональных контрацептивов. Журнал SP приводит обзор научных данных по относительно новому гестагену с довольно любопытными свойствами — хлормадинона ацетату.

С появлением в США в 1961 году первого перорального контрацептива «Эновид» женщины впервые в истории человечества получили возможность не только самостоятельно планировать беременность, но и предупреждать развитие и даже лечить большой спектр гинекологических заболеваний[1] («Эновид», кстати, был разрешён FDA ещё в 1958 году, но только для лечения нарушений менструального цикла). 150 мкг местранола и 10 мг норэтинодрела ацетата — эти высочайшие дозы синтетических гормонов повышали риск тромбоза у потребительниц «Эновида» на 40%.

Ищем лучшее

За практически полувековую историю применения комбинированных эстроген-гестагенных средств все положительные и отрицательные стороны входящих в их состав веществ были хорошо изучены, иногда при печальных обстоятельствах. Однако потребность общества в контрацепции заставляла науку искать и находить пути преодоления часто возникавших побочных эффектов. Эволюция эстрогенного компонента комбинированных гормональных средств шла по пути снижения его дозиров-

ки, максимального сохранения системы гемостаза, ренин-ангиотензин-альдостеронового аппарата и функций печени[2]. Сейчас минимально допустимой дозой для этинилэстрадиола признаны 20 мкг, которые способны ещё поддерживать стабильность менструального цикла при наименьшем количестве нежелательных воздействий[3,4].

В отношении гестагенного компонента стремления учёных были направлены на синтез такого прогестагена, свойства которого максимально приближались бы к таковым естественного прогестерона.

Как известно, *in vivo* эстрогенному действию противопоставляется влияние прогестерона. Синтетические гестагены, входившие в состав первых комбинированных средств, с этой задачей не справлялись. Более того, они нередко усугубляли ситуацию своим андрогенным воздействием, и возможность регулировать фертильность сопровождалась такими неприятными побочными эффектами, как оволосение по мужскому типу и избыточная секреция сальных желёз.

Открытие каждого из следующих поколений прогестагенов происходило (и происходит по сей день) по принципу «нет предела совершенству». Научный поиск направлен на разработку синтетического гестагена, по своим свойствам приближенного к натуральному прогестерону и потому способного нивелировать нежелательное влияние эстрогенов. Отдельное направление поиска — лечебное воздействие, и достигнутые здесь успехи уже обогатили фармакологический инструментарий врача как минимум десятком молекул. При этом полезные свойства (антиэстрогенное, антиандрогенное, антиминералокортикоидное, антипролиферативное и даже антиангиогенное и противовоспалительное) у разных гестагенов выражены неодинаково, и разобраться в них бывает непросто, однако для профессионала — необходимо.

Настоящая публикация посвящена гестагену хлормадинона ацетату с заявленным антиандрогенным действием. Его разнообразные лечебные свойства, в том числе в рамках различных режимов применения, продолжают изучать мировые научные лаборатории. В нашей стране он появился в 2008 году в составе комбинированного эстроген-гестагенного орального контрацептива «Белара»: 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадинона ацетата.

Антиандрогенный смысл

Пожалуй, антиандрогенный эффект — главная характеристика хлормадинона ацетата. Степень этого воздействия лишь немногим уступает эталону антиандрогенных гестагенов — ципротерона ацетату. Механизм столь заметного антиандрогенного влияния хлормадинона складывается из многих компонентов.

- Он конкурентно связывается с рецепторами к андрогенам в клетках-мишенях, расположенных в том числе в волосяных фолликулах и кожных сальных железах. «Занятый» хлормадиноном рецептор не способен реагировать на «проплывающие мимо» андрогены независимо от их количества.
- Хлормадинон напрямую подавляет синтез андрогенов в надпочечниках и яичниках.
- Гестаген ослабляет негативное влияние на клетки волосяных фолликулов и сальных желёз андрогенов за счёт подавления местной активности фермента 5α-редуктазы (фермент преобразует обычный тестостерон в суперактивный дигидротестостерон).
- Хлормадинона ацетат повышает синтез в печени глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), который «изымает» из системного кровотока циркулирующий активный тестостерон[5–9].

Проверено всерьёз

В 2011 году группа немецких специалистов опубликовала систематический обзор под названием «Эффективность и безопасность оральных контрацептивов с хлормадинона ацетатом: результаты обобщённого анализа клинических испытаний у взрослых женщин и девочек-подростков»[10]. Анализ объединил шесть крупных исследований, в ходе которых женщины принимали этот препарат на протяжении 4–12 циклов. Всего участниц исследования было 60 508 (из которых 13 478 составили девушки-подростки), в пересчёте на менструальные циклы — 325 937. Вот основные результаты анализа.

[Эффективность и безопасность контрацептивов с хлормадинона ацетатом проверена на 60 000 женщин в ходе почти 326 000 менструальных циклов.]

- Нежеланная беременность наступила у 85 женщин (в том числе по причине пропуска таблетки). Реальный индекс Перля составил 0,34 (95% ДИ 0,27–0,42). Из этих 85 только 19 принимали препарат совершенно идеальным образом, что отражает совершенный индекс Перля 0,08.
- Исследователи зарегистрировали лечебный эффект по следующим клиническим проблемам: стабилизация цикла, оптимизация менструальноподобных кровотечений, дисменорея, проявления себореи/акне.
- Достоверных изменений массы тела не обнаружено.
- Было зарегистрировано шесть случаев венозного тромбоза: частота составила 2,4 случая на 10 000 женщин в год.

Полифункциональность

В целом с точки зрения клинических эффектов хлормадинона ацетат мало отличается от ультрасовременных гестагенов — действие его столь же многогранно и сильно.

Как уже было сказано, с контрацептивной задачей он справляется хорошо: гормональный контрацептив с его участием обеспечивает индекс Перля, по разным данным, от 0,03 до 0,44[11–14]. Помимо типичного для всех гестаген-эстрогенных средств подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси с последующей ановуляцией контрацептивы с хлормадинона

ацетатом располагают дополнительным противозачаточным механизмом: через 3 мес приёма в режиме 24+4 он угнетает пролиферацию эндометрия и его секреторную трансформацию[15] — средняя толщина эндометрия обратимо уменьшается на 50% (истончение до 4–5 мм), обеспечивая неблагоприятные условия для имплантации и развития бластоцисты[16,17].

При этом хлормадинона ацетат успешно контролирует менструальный цикл — при приёме гормональных контрацептивов с его участием практически не бывает межменструальных кровянистых выделений и прорывных маточных кровотечений, а объём кровопотери и продолжительность менструальноподобной реакции заметно сокращаются. Опасности для последующей фертильности хлормадинона ацетат не представляет — после отмены препарата она быстро восстанавливается[11,12,14,16,18–21].

Дальше начинается длинный перечень его лечебных воздействий. В первую очередь, учитывая главную характеристику — антиандрогенность, следует говорить о клинических ситуациях гиперандрогении у пациенток с кожными проявлениями вирильного синдрома в виде гирсутизма, жирной себореи и угревой сыпи на лице, спине и зоне декольте. Уже через 6 мес постоянного приёма комбинированного контрацептива с хлормадинона ацетатом[5,7,10–12,14,18,20–24] эффект виден невооружённым глазом как минимум у половины таких женщин: улучшается состояние кожи (нивелируются в первую очередь акне), прекращается «несанкционированный» рост стержневых волос на открытых участках кожи. Такие изменения внешности неизбежно выливаются в повышение самооценки и улучшение качества жизни. Помимо ограничения андрогенных влияний на кожу хлормадинона ацетат дополнительно восстанавливает pH, активирует барьерную функцию эпидермиса и снижает трансэпидермальную потерю воды. Кроме того, этот гестаген способен повышать гидратацию рогового слоя и сокращать содержание липидов на его поверхности[7,25].

По данным M. Gómez Vázquez и соавт. (2011)[26], комбинированные контрацептивы с хлормадинона ацетатом полезны женщинам с облысением и идиопатическим гирсутизмом, не сопровождающимися гиперандрогенией, а также при наличии дерматопатии на фоне склерополикистозных яичников.

Средства с хлормадинона ацетатом уменьшают интенсивность проявлений дисменореи — болей в пояснице, головных болей, эмоциональной лабильности, а также расстройств функции ЖКТ, обусловленных нисходящим парасимпатическим влиянием (тошноты, рвоты, диареи). Этот эффект замечают сами женщины — в период менструальноподобной реакции не страдает повседневная активность (тогда как раньше приходилось пропускать учёбу, занятия спортом, не выходить на работу), а потребности в обезболивающих средствах во время менструальноподобной реакции уже не возникает[11,18]. Контрацептивы с хлормадинона ацетатом в режимах 24+4[12] и 84+7 можно рассматривать как удачный выбор у пациенток с нарушениями менструального цикла по типу гиперполименореи[11,18,20,22,24].

[Главное свойство хлормадинона ацетата — антиандрогенное воздействие, поэтому он успешен при гирсутизме, жирной себорее и угревой сыпи.]

Столь же успешно они способны купировать предменструальный синдром с вазомоторными нарушениями (приливами, повышением потоотделения, бессонницей, головными болями и масталгией)[11,18]. Кроме того, женщины сообщают о том, что снижается уровень тревожности, раздражительности и возбудимости, стабилизируется эмоциональный фон[27]. Интересно, что регресса проявлений предменструального синдрома в мире успешно достигают не только применением комбинированных контрацептивов с хлормадинона ацетатом в режиме 24+4[12], но и изолированным приёмом обсуждаемого синтетического прогестагена с 24-го по 28-й день менструального цикла в дозе 10, 8, 6, 4 и 2 мг ежедневно*[28].

Любопытная находка: анализ, проведённый в 2008 году австрийскими (!) специалистами (Huber J.M. и соавт.)[27], объединил результаты четырёх исследований с общим числом участниц порядка 50 000. Был достоверно доказан положительный психотропный эффект хлормадинона ацетата в составе комбинированного контрацептива: через 4, 6 и 12 лечебных циклов женщины последовательно отмечали антидепрессивное воздействие. В основе такой неожиданной активности хлормадинона ацетата предположительно лежит его способность конкурентно связываться и активировать А-рецепторы γ-аминомасляной кислоты (R-GABA-A) в ЦНС[27,28].

Профиль безопасности

Ввиду отсутствия у хлормадинона ацетата выраженной минералокортикоидной и глюкокортикоидной активности его переносимость большинство женщин оценивают как «хорошую» и «очень хорошую». Отрицательные побочные явления при его регулярном применении регистрируют в пределах 11,4–12,5%[14,24].

Для клинической практики очень важен факт метаболической нейтральности хлормадинона ацетата. Сохранение стабильности (и даже оптимизация) углеводного и липидного профиля, а также водного баланса обусловливает неизменность или некоторое снижение массы тела (в пределах 1,5 кг). Вопрос колебаний уровня липопротеидов очень низкой, низкой и высокой плотности, а также общего холестерина, аполипопротеинов и триглицеридов на сегодняшний день несколько контраверсионен, однако в целом можно уверенно говорить о безопасности хлормадинона-ацетат-содержащих препаратов в плане возможного развития инсулинорезистентности и дислипидемических состояний. Напротив, есть данные о снижении индекса атерогенности в результате их длительного применения[8,10,14,29–32].

В значимом влиянии на прокоагулянтную и фибринолитическую актив-

* В России препарат изолированного хлормадинона ацетата пока не зарегистрирован.

[Доказано, что хлормадинона ацетат в составе контрацептива оказывает довольно неожиданное антидепрессивное воздействие. Это подтверждает австрийский систематический обзор четырёх исследований с участием 50 000 женщин.]

© LandyBox Images / Фотобанк Лори

ность крови[4,14] такие средства также до сих пор замечены не были (поэтому их можно назначать при системной красной волчанке[19]). Гемостазиологический нейтралитет — важное отличие хлормадинона ацетата от гестагенов II и III поколений, которые могут повысить тромбогенный потенциал крови за счёт активации протеина С[4].

Тем не менее, поскольку в составе любого комбинированного гормонального контрацептива присутствует эстрогенный компонент, у каждой женщины перед назначением гормональной контрацепции необходим тщательный сбор анамнеза по риску тромбоэмболии[15,33]. Именно поэтому при индивидуальном подборе средства контрацепции строго обязательно обращение к современным руководствам («Медицинские критерии приемлемости использования некоторых методов контрацепции» Всемирной организации здравоохранения, «Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции»).

Не менее значим факт безопасности хлормадинона ацетата с точки зрения канцерогенеза — по данным недавних исследований, его продолжительное применение не повышает риск рака шейки матки и не приводит к нежелательным изменениям морфологической структуры эндометрия[34,35].

С клинической точки зрения перечисленные свойства комбинированных контрацептивов с хлормадинона ацетатом означают целесообразность их приёма (как в стандартных 21+7 и 24+4 режимах, так и в пролонгированном 84+7[12,18]) при гиперполименорее и дисменорее, при гирсутизме, жирной себорее, угревой сыпи и алопеции[26]. Дополнительным «бонусом» во всех этих случаях станет достоверно доказанное антидепрессивное воздействие[27].

Благодаря особенностям влияния хлормадинона ацетата на углеводный и жировой обмен его применение в составе комбинированного гормонального контрацептива оправдано у женщин с синдромом поликистозных яичников, имеющих предрасположенность к инсулинорезистентности[29]. Безусловного внимания также заслуживает протективное действие таких средств на сердечно-сосудистую систему[9,15,33,36].

325 000 циклов у 60 000 женщин[13] — выборка, вполне достаточная для того, чтобы делать уверенные выводы. SP

Библиографию см. на с. 102—103.

StatusPraesens

работа над ошибками

Для библиографических ссылок

• Леваков С.А., Кедрова А.Г., Тевлатинов Р.Х., Ванке Н.С. Опыт применения эстроген-гестагенных средств в профилактике рецидивов эндометриоза // StatusPraesens. М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2013. — №2 [13]. — С. 53–57.

• Тихомирова А.А., [illegible] // StatusPraesens. М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2013. — №2 [13]. — С. 58–62.

раз и навсегда

Опыт применения эстроген-гестагенных средств в профилактике рецидивов эндометриоза

Авторы: Сергей Александрович **Леваков**, докт. мед. наук, проф., руководитель Центра акушерства и гинекологии Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и технологий, зав. кафедрой акушерства и гинекологии Института последипломного образования ФМБА; Анна Генриховна **Кедрова**, докт. мед. наук, проф. той же кафедры; Ренат Халлилович **Тазитдинов**, акушер-гинеколог того же Центра; Никита Сергеевич **Ванке**, канд. мед наук, доц. той же кафедры (Москва)

Копирайтинг: канд. мед. наук Светлана Маклецова, Елена Радзинская

Рецидивирование, или персистенция, эндометриоза после лечения — одна из наиболее дискутируемых проблем в современной гинекологии. Риск рецидива после хирургического лечения в самом деле высок: до 21% — через 1–2 года, до 47% — через 5 лет и до 55% — через 5–7 лет[1]. Если говорить об эндометриоидных кистах яичников, то через 2–5 лет после операции они возникают вновь у 12–30% женщин[2].

Эта нерадостная статистика говорит лишь об одном: несмотря на всем известную и логически обоснованную необходимость противорецидивной медикаментозной терапии, назначают её далеко не всегда. Возможно, гинекологи стационара надеются на амбулаторное звено (а оно не оправдывает ожиданий), может быть, сами женщины не стремятся в женскую консультацию после выписки. Однако факт остаётся фактом — почти каждая вторая женщина с эндометриозом повторно ложится на операционный стол.

Большинство авторов согласны с тем, что, к сожалению, ни одна хирургическая методика не может гарантировать удаления всего эндометриоидного субстрата. Недоступно это и изолированной медикаментозной терапии. Наилучших результатов можно достичь только сочетанием оперативного лечения и последующей противорецидивной терапии с помощью современных лекарственных средств.

Тем более актуален этот вопрос в связи с тем, что эндометриоз — одно из тех заболеваний, которое почти всегда диагностируют с большим запозданием. Этому немало способствуют клинические контрасты течения: от практически бессимптомного варианта до картины «острого живота»[3]. Тем не менее гораздо более частая ситуация — чрезвычайно слабая интенсивность клинических проявлений. При их большом разнообразии трактовать симптоматику как эндометриоз способен лишь внимательный клиницист, располагающий временем для тщательного обследования женщины. И хотя приблизительно каждая десятая пациентка оказывается в кабинете акушера-гинеколога именно по поводу эндометриоза и его осложнений[4–6], происходит это в среднем на 7–8 лет позже, чем следовало бы.

Диагноз запоздания

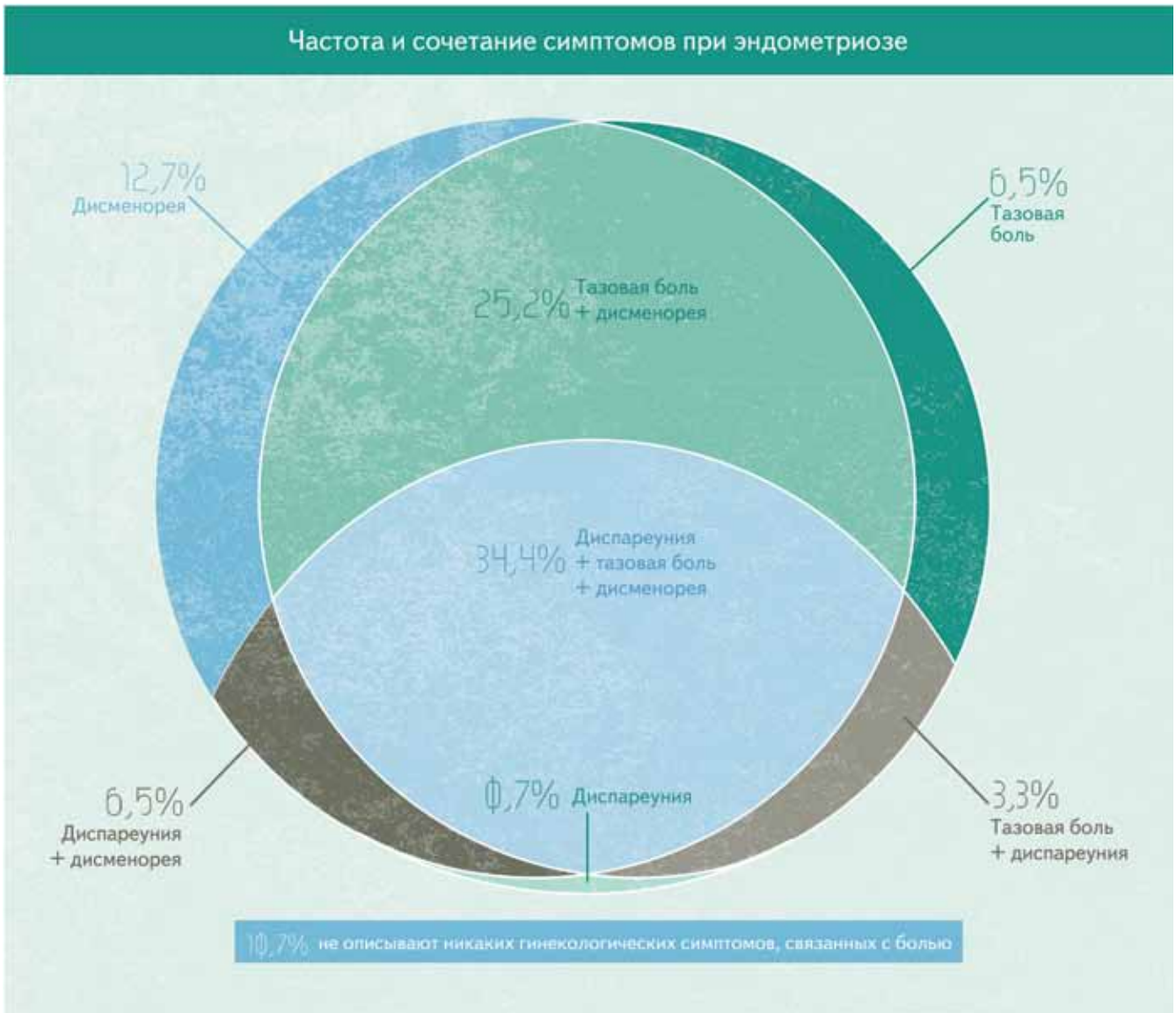
Казалось бы, всё просто — чаще всего симптомы эндометриоза ассоциированы с болью той или иной интенсивности. В недавнем исследовании было выявлено, что только 10,7% женщин, у которых во время оперативного вмешательства был выявлен эндометриоз, в анамнезе не указывали на болевой синдром[7]. Остальные 90% имеют болевые ощущения, однако (и тут кроется главная сложность!) ввиду слабой интенсивности и появления практически с менархе женщины часто не придают им значения. И такая ситуация типична не только для России — это проблема мирового уровня.

Ещё в 2003 году были опубликованы два интересных исследования, подтол-

кнувшие клиницистов к поиску причин подобных диагностических задержек. Первое было проведено в Норвегии[8]: опрос 261 женщины выявил, что с момента первых жалоб на болевой синдром до постановки диагноза в среднем проходило 5 лет. Ещё более показательное бразильское исследование[9] представило результаты опроса 200 женщин с подтверждённым гистологически эндометриозом. Средний срок до постановки диагноза составил 7 лет. Более того, если первые симптомы появлялись до 19-летнего возраста, до окончательной диагностики эндометриоза проходило более 12 лет (от 8 до 17,2). У женщин старше 30 лет диагноз устанавливали немного «быстрее» — в среднем через 4 года.

Почти 10 лет изучения причин, разработки и внедрения клинических рекомендаций, поиска конкретных решений проблемы запоздалой диагностики пока не привели ни к чему: в декабре 2012 года были опубликованы результаты германо-австрийской работы[10] — опрос 171 женщины с подтверждённым гистологически эндометриозом. Ничего не изменилось: до постановки диагноза проходило в среднем 10,4 года; за это время 74% женщин был поставлен как минимум один неправильный диагноз. Авторы работы выделили два фактора, способствующие такому сильному диагностическому запаздыванию: во-первых, матери девушек-подростков считали болезненность менструаций нормальным явлением, а во-вторых, со временем менструальный дискомфорт становился менее выраженным (либо менее заметным для самой женщины). Выход из тупика исследователи видят в образовательных программах — как врачебных, так и санитарно-просветительских.

А между тем субфертильность или бесплодие 7–10% женской популяции[11] на протяжении 5–10 лет — веский повод для быстрого применения максимально действенной лечебной тактики, при которой шансы рецидива сведены к минимуму. Женщина и так уже ждала слишком долго, чтобы через 2–3 года снова ложиться на операционный стол по тому же поводу. Общее правило: противорецидивная терапия



должна быть назначена сразу после операции, чтобы эпизод хирургического лечения эндометриоза остался для женщины единственным в её жизни.

Исследование: портрет целевой группы

Целью исследования, проведённого авторами настоящей статьи, стало изучение реальных противорецидивных возможностей современных гормональных средств у пациенток, прооперированных по поводу эндометриоза яичников. В исследовании приняли участие 110 женщин, поступивших в клинику по поводу эндометриоидных яичниковых кист. Всех пациенток обследовали и прооперировали. Диагноз эндометриоза был подтверждён гистологически. Средний возраст участниц составил 31,2±1,2 года. Каждая десятая женщина (11,8%) имела избыточную массу тела (ожирение I–II степени).

Жалобы. Общие выкладки по поводу преобладания в клинической картине болевого синдрома полностью оправдались. При первичном обращении из 110 женщин 74 пациентки (67%) предъявили жалобы на те или иные болевые ощущения: альгодисменорею (у 58% женщин) и/или хроническую тазовую боль (почти 63% пациенток). О болезненности при половом акте (диспареунии) сообщали почти половина — 43%; несколько реже, у каждой четвёртой пациентки (26%), были жалобы на боли в нижних отделах живота различной интенсивности с иррадиацией в поясничную область, усиливающиеся до и во время менструации. Интересно, что ровно у трети (33%) женщин эндометриоз протекал бессимптомно.

Наследственность и экстрагенитальные заболевания. Отдельного внимания заслуживает наследственная отягощённость по гинекологическим заболеваниям: у ближайших родственниц 41 пациентки (37,5%) отмечали болезни гениталий, из них у девяти — миому матки, у семи — генитальный эндометриоз, у 12 — гиперпластические процессы эндометрия.

Любопытен факт связи с эндометриозом воспалительных ЛОР-заболеваний в детском возрасте и в периоде становления менархе. Наиболее часто женщины рассказывали о детских инфекциях (58%), в том числе хроническом тонзиллите и ангинах (48%).

Менструальная функция. Средний возраст менархе не отличался от популяционных показателей: у 85% женщин менархе состоялось в 13–14 лет, у 4% — до 12 лет, а у 2% — после 15 лет. При этом продолжительность менструального цикла у большинства пациенток составила 28–30 дней, у 22 женщин — 31–36 дней, у 16 женщин — менее 24 дней. У большей части женщин с эндометриозом менструации были связаны с болевым синдромом (72 пациентки, 66%), а 19 (17%) предъявили жалобы на обильные менструации.

Репродуктивная функция. Чуть меньше половины больных (41%) имели от одной до 10 беременностей, которые у 39% женщин завершились родами, у 36% — искусственным абортом; у 7% женщин произошёл самопроизвольный выкидыш, а 3% пациенток перенесли внематочную беременность. Обращает на себя внимание тот факт, что хотя 65 женщин (59%) никогда не беременели, установленный диагноз первичного бесплодия был только у 14 из них (13%). Ещё девяти женщинам (8%) был поставлен диагноз вторичного бесплодия, чаще после артифициальных абортов.

Гинекологическая заболеваемость. Среди перенесённых и имеющихся гинекологических болезней у женщин с эндометриозом яичников преобладали хронические воспалительные заболевания матки и придатков — у 87 участниц исследования (79%), эндометрит — у 27 (24,5%), хронический сальпингоофорит — у 63 (57%), заболевания шейки матки — семи (8%). Миома матки была диагностирована у 36 (32,7%), аденомиоз — у 42 (38,2%), а их сочетание — у 22 женщин (20%).

Таким образом, наиболее частыми проявлениями эндометриоза следует

[Противорецидивная терапия при эндометриозе должна быть назначена сразу после операции, чтобы эпизод хирургического лечения этого заболевания остался для женщины единственным в её жизни.]

В рекламе не нуждается!

Когда в 1983 году был синтезирован новый гестаген IV поколения диеногест[12], сложно было предположить, что новая молекула будет преподносить сюрпризы ещё на протяжении как минимум 20 лет. За эти годы помимо стандартных свойств подавления овуляции (и метаболической нейтральности[13], которой сегодня уже никого не удивишь) у диеногеста найдено немало новых аспектов действия. Череда открытий (влияние на экспрессию генов, образование различных специфических белков, ферментов, цитокинов и факторов роста, усиление процессов апоптоза) в начале–середине 2000-х годов сформировала представление о мощном акценте клинического применения этого гестагена — антипролиферативном. И если подавлением роста эндометрия в нормальном цикле может похвастаться большинство современных прогестагенных агентов, то антипролиферативной активностью в отношении клеток эндометриоидных гетеротопий — только диеногест[14].

Однако, как выяснилось, сила его антипролиферативного воздействия простирается и гораздо дальше — до торможения пролиферации при раке эндометрия[15–19]. Исследования пока проходят стадию экспериментов *in vitro*, однако даже в пробирке ни один другой прогестаген не оказывал столь заметного подавляющего воздействия на раковые клетки, как диеногест. Причём выявлен как прямой блокирующий эффект на линии раковых эндометриальных клеток, так и приостановка опухолевого ангиогенеза.

Рецидивы эндометриоидных кист яичников на фоне различной послеоперационной терапии в сравниваемых группах (в течение 1 года)

Наличие или отсутствие рецидива (в течение 1 года)	I группа		II группа		III группа	
	n	%	n	%	n	%
Есть рецидив	–	–	–	–	**8**	**29,6**
Нет рецидива	39	100	36	100	19	70,4
Итого	110					

[Поскольку эндометриозом страдает каждая десятая-одиннадцатая женщина в популяции, настороженность по этому поводу не должна покидать врача.]

считать хроническую тазовую боль (63%), бесплодие (59%), диспареунию (43%), альгодисменорею (58%) с латерализацией на стороне поражения. Другие характерные черты исследуемых женщин: наследственная отягощённость по гинекологическим заболеваниям, частые инфекционные заболевания в детстве и в период становления менархе, а также отягощённый акушерско-гинекологический анамнез.

Исследование: дизайн и результаты

После оперативного лечения в зависимости от вида послеоперационной терапии больных распределили на три группы.

I группа — 39 пациенток, которым в послеоперационный период были назначены агонисты ГнРГ (гозерелина ацетат 3,6 мл, одна инъекция в месяц) или антигонадотропины (даназол по 400 мг в сутки в непрерывном режиме в течение 6 мес).

II группа — 36 больных, отказавшихся от послеоперационной терапии прогестагенами, антигестагенами, агонистами ГнРГ вследствие выраженных побочных действий и дороговизны препаратов. Следует отметить, что в эту группу вошли пациентки, которые планировали после операции предохраняться от нежелательной беременности. В качестве решения этим женщинам был рекомендован монофазный оральный контрацептив с диеногестом («Силует») в течение 1 года после операции. Подобный выбор обусловлен низкой дозой этинилэстрадиола (30 мкг) в сочетании с гестагеном IV поколения диеногестом. Суточная доза диеногеста, обеспечивающая полное подавление овуляции, составляет 1 мг. Длительное (более 21 дня) применение препарата уменьшает секрецию ФСГ и ЛГ и, соответственно, подавляет овуляцию, пролиферацию эндометрия и его секреторную трансформацию.

Во II группе более чем у половины пациенток операция была выполнена в объёме резекции яичника в пределах здоровых тканей (вследствие невозможности вылущивания «капсулы» кисты). В ситуации сокращённого оперативным путём овариального резерва особенно важно его максимально бережное расходование — малоприемлемость овуляций «вхолостую» стала дополнительным аргументом в пользу назначения комбинированных эстроген-гестагенных препаратов, подавляющих гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось. Гормональные контрацептивы обеспечивают долгосрочный «отдых» яичникам в послеоперационном периоде, подавляя овуляцию[3] и предупреждая повторную травматизацию поверхностного эпителия яичников. Отдельно важно сделать акцент на мощном антипролиферативном свойстве диеногеста, активно используемом в режиме монотерапии не только при эндометриозе[20], но и при раке эндометрия (правда, как уже отмечалось, пока только экспериментально[15]).

III группа — 27 пациенток, отказавшихся от какой-либо гормональной терапии в послеоперационном периоде вовсе, несмотря на убедительную аргументацию врачей о возможных последствиях отказа от предложенного лечения.

В любом случае женщин всех трёх групп в послеоперационном периоде без внимания не оставили: на протяжении 3 мес они принимали НПВС и десенсибилизирующие средства. Отдельно проводили коррекцию психосоматических и невротических расстройств, антиоксидантную терапию.

По истечении 1 года всех пациенток обследовали повторно — на предмет рецидива эндометриоидных кист яичников. Как и следовало ожидать, рецидивы возникли — но только у женщин из III группы, непредусмотрительно отказавшихся от противорецидивной терапии: у восьми женщин этой группы (каждой третьей — 30%) при УЗИ были найдены признаки вновь возникшей кисты яичника. Разумеется, всех восьмерых пришлось оперировать повторно (невзирая на дальнейшее сокращение яичникового резерва); диагноз рецидива был подтверждён морфологически. А вот у остальных пациенток рецидивов эндометриоза обнаружено не было. Кстати, годичный приём эстроген-гестагенного средства с диеногестом обошёлся без побочных явлений.

Своя ниша

Для коррекции проявлений эндометриоза и предотвращения рецидивов заболевания в целом может быть использовано пять групп препаратов: НПВС (1), агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (2), антигонадотропины (3), эстроген-гестагенные средства (4) и чистые прогестины (5).

Первые три группы препаратов уступают двум последним. Например, в рекомендациях ACOG 2008 года указано, что НПВС успешно купируют умеренные тазовые боли при эндометриозе. Тем самым Американское общество акушеров-гинекологов чётко обозначило место НПВС в терапии этого заболевания — сугубо симптоматическое. К тому же длительный приём НПВС не вполне безопасен (под ударом оказываются ЖКТ, в том числе печень, и ССС)[21], поэтому назначать их стоит короткими курсами.

Международными профессиональными ассоциациями лечение агонистами ГнРГ и антигонадотропинами в качестве специфической терапии эндометриоза официально разрешено. Эти препараты подавляют фолликулогенез в яичниках, вызывают атрофию эндометриоидных очагов и аменорею. С болевым синдромом эти средства тоже справляются «на

пятёрку». Однако переносимость этих групп препаратов оставляет, мягко говоря, желать лучшего: приливы жара, сухость во влагалище, снижение либидо и прочие проявления гипоэстрогенного состояния обозначают ёмким термином «медикаментозная менопауза». В условиях гипоэстрогенизма страдает также минеральная плотность костной ткани, что ограничивает легитимный срок приёма 6 мес.

Несомненно удачное решение — чистые прогестины и комбинированные эстроген-гестагенные препараты. Мощная доказательная база, полученная для диеногеста при эндометриозе, распространяется как на чистый гестаген[22,23], так и на пероральные контрацептивы с его включением[24]. Оба режима имеют свои достоинства и недостатки, однако в тех случаях, когда стоит задача надёжной контрацепции, предпочтение рационально отдавать эстроген-гестагенному средству с диеногестом (например, «Силуету»).

По литературным данным, диеногест в сочетании с этинилэстрадиолом оказывает более чем уместное воздействие: устраняет дисменорею, уменьшает объём менструальной кровопотери (вплоть до восстановления показателей красной крови) за счёт развития гипотрофии эндометрия, а следовательно, и атрофии эндометриоидных гетеротопий[25]. Именно эти свойства позволяют объяснить выявленную авторами настоящей статьи противорецидивную эффективность низкодозированного контрацептива с диеногестом. Несомненное дополнительное преимущество комбинированных эстроген-гестагенных препаратов перед другими видами гормональной терапии эндометриоза — это возможность длительного многолетнего лечения, не лимитированного 6-месячным периодом.

© Перов Станислав / Фотобанк Лори

Проблема эндометриоза выходит далеко за рамки болезненного состояния одной конкретной пациентки. Чаще всего эта болезнь поражает женщин репродуктивного возраста, 25–34 лет. Более того, уже есть данные о подростках, страдающих этим заболеванием: верификация диагноза в 11–14 лет до 6%[13]. По данным Росстата за 2010 год, в РФ показатель заболеваемости неуклонно растёт: за период 1999–2009 годов его прирост составил 72,9%. А это уже реальный сигнал о медико-социальной значимости эндометриоза и веский повод помнить о трёх важных положениях, касающихся эндометриоза.

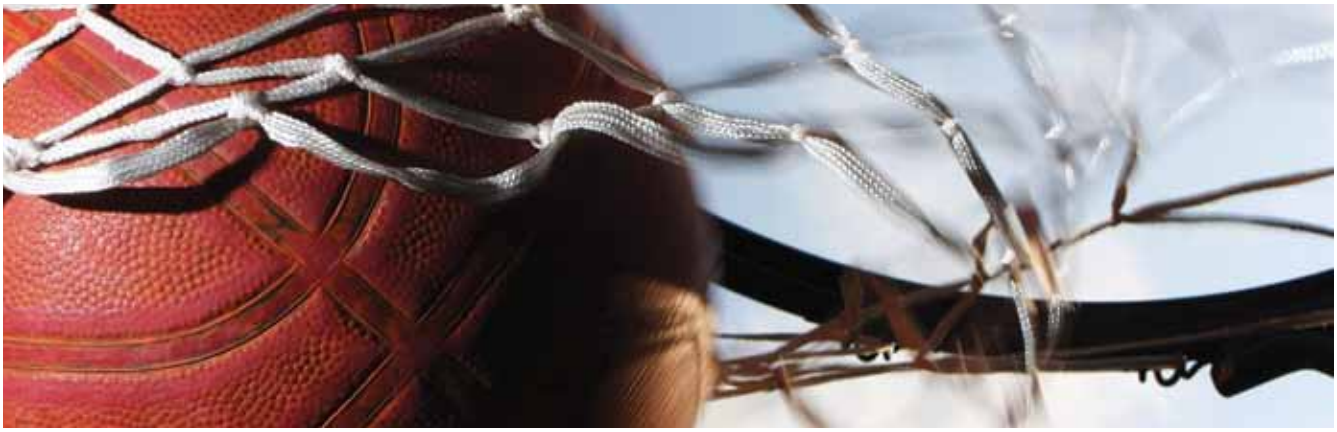
1. К моменту постановки диагноза среднестатистическая пациентка имеет стаж заболевания 7–8 лет. А поскольку эндометриозом страдает каждая десятая-одиннадцатая женщина в популяции, насторожённость по этому поводу не должна покидать практикующего врача ни на минуту.

2. Успешная операция по поводу эндометриоза — не повод для оптимизма. Без противорецидивной терапии как минимум на протяжении 6–12 мес работу нельзя считать завершённой.

3. Противорецидивная терапия должна вмешиваться в процессы гормональной регуляции. Следует назначить какой-либо препарат из четырёх групп: агонистов ГнРГ, антигонадотропинов, чистых прогестинов и эстроген-гестагенных средств. Последним предпочтение следует отдавать, когда кроме антипролиферативного действия нужна надёжная контрацепция. Назначение НПВС носит характер симптоматической терапии и не профилактирует рецидивы.

И самое главное правило нужно сформулировать так: оперировать пациентку по поводу эндометриоза следует только один раз. SP

Библиографию см. на с. 102–103.



© Jojfreym / shutterstock

точное попадание

Современные возможности профилактики рецидива гиперплазии эндометрия в пременопаузе

Авторы: Людмила Владимировна **Ткаченко**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей Волгоградского государственного медицинского университета;
Наталия Ивановна **Свиридова**, канд. мед. наук, доц. той же кафедры (Волгоград)

Копирайтинг: Людмила Куванкина, Елена Радзинская, канд. мед. наук Светлана Маклецова

Несмотря на то что гиперплазию эндометрия сегодня рассматривают как фактор риска или даже предшественницу рака тела матки, внимание, которое уделяют этой тревожной клинической проблеме, более чем скромное.

Ничем другим нельзя объяснить практически полное отсутствие серьёзных монографий, современных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, относительно небольшое число оригинальных статей. Между тем нерешённых вопросов накопилось немало, и главный из них — высокая частота рецидивов. Что мы недоделываем? Какие терапевтические резервы не используем?

До настоящего времени практикующему гинекологу чрезвычайно сложно прогнозировать как собственно возникновение гиперплазии эндометрия, так и её дальнейшую «судьбу». Трудности понятны — не зная точных механизмов развития процесса, невозможно предложить патогенетические подходы к терапии. Именно этим можно объяснить отсутствие единых рекомендаций по выбору лекарственного средства, дозе и оптимальной длительности его применения, которая часто бывает неадекватной, а это чревато рецидивом гиперпластических процессов.

Однажды леченный, но не завершившийся противорецидивной гормональной терапией эпизод гиперплазии рецидивирует у трёх из четырёх женщин (72,1%)[1]. А между тем медикаментозное лечение сокращает риск рецидива простой гиперплазии втрое — до 26%[2]. Назначение гормональных средств в таких ситуациях, по сути, представляет собой противорецидивную терапию, направленную на коррекцию менструального цикла, устранение неприкрытых эстрогенных влияний и предотвращение повторной гиперплазии эндометрия (в том числе и её опасных вариантов с атипией).

Сколько воинов в поле?

Для лечения гиперпластических процессов эндометрия могут быть использованы четыре группы средств: чистые прогестины, эстроген-гестагенные препараты, антигонадотропины, агонисты гонадолиберина.

Основа действия двух последних групп состоит в блокирующем влиянии на гипоталамо-гипофизарную систему — они подавляют высвобождение гонадотропинов и ингибируют их синтез[3]. Однако долго принимать эти средства не следует — искусственная менопауза плохо сказывается как на здоровье в целом (ускорение атеросклеротических процессов, обеднение костной ткани и все остальные последствия менопаузы, с которыми гинекологам приходится бороться в естественных условиях), так и на качестве жизни (например, типичны побочные эффекты в виде классических приливов).

Успех чистых прогестинов при гиперплазии эндометрия предопределён патогенетическими механизмами: чрезмерная пролиферация эпителия почти всегда обсуловлена избыточным влиянием эстрогенов (абсолютным или относительным) и дефицитом прогестероновых сигналов. Восполнение гестагенных влияний извне оказывает лечебное воздействие при любых формах гиперплазии (в том числе атипической). Кроме того что прогестагены подавляют овуляцию и стимулируют в эндометрии апоптоз (в первую очередь клеток его железистого аппарата), они дополнительно тормозят пролиферативные процессы и приводят к преждевременной секреторной трансформации. В строме происходят децидуоподобные изменения, а впоследствии возникает обратимая атрофия эндометрия[4].

Тем не менее и здесь не обходится без ложки дёгтя — длительное системное применение чистых прогестагенов, необходимое для достижения и поддержания лечебного эффекта, часто ограничено возникновением или усугублением нежелательных реакций: недостаточным контролем цикла и ациклическими кровотечениями.

Вполне объяснимо, почему всё бóльшую популярность завоёвывают методы лечения с минимумом побочных явлений, в первую очередь — эстроген-гестагенные средства.

Выбираем самого способного

Под влиянием указанных средств эндометрий в пролиферативной фазе также подвергается быстрой регрессии, прежде всего за счёт железистого компонента, поэтому строма начинает преобладать. Заметно преобразуется сосудистая сеть эндометрия: развития спиральных артериол не происходит, а вместо них в поверхностных слоях слизистой оболочки тела матки формируется разветвлённая сеть обычных капилляров. Важно, что указанные изменения обусловлены исключительно гестагенным влиянием препарата, тогда как эстрогенный компонент нужен для контроля цикла.

С позиций лечения гиперплазии эндометрия особое значение имеет трансформирующая способность прогестина, входящего в состав комбинированных контрацептивов. Из широкого перечня гестагенных компонентов довольно сильной трансформирующей способностью обладают гестагены III поколения дезогестрел и гестоден. Их главное преимущество по сравнению с прогестинами I и II поколений — меньшая остаточная андрогенная активность. Именно по этим причинам дезогестрел и гестоден могут быть причислены к прогестинам выбора при назначении комбинированного контрацептива (например, в составе «Регулона» и «Линдинета 30») при гиперплазии эндометрия.

Особое место занимает диеногест (входящий в состав «Силуета»), фармакологические свойства которого во многом сходны с действием естественного прогестерона (высокая селективность при связывании с прогестероновыми рецепторами, отсутствие отрицательного воздействия на метаболизм). Этот перспективный гестаген проявляет всё больше и больше интересных свойств: у него максимальная тропность к эндометрию, он обладает антиэстрогенным влиянием, а его антипролиферативные, противовоспалительные и антиангиогенные свойства наравне со способностью подавлять продукцию цитокинов и рост раковых клеток привели к тому, что в настоящее время его активно изучают как средство для лечения эстрогензависимого рака эндометрия (публикация группы японских авторов 2013 года[5]).

[При гиперплазии эндометрия задача регуляции менструального цикла ставится наравне с профилактикой рецидива гиперпластического процесса.]

Кстати, отдельный акцент следует сделать на лечебном воздействии эстрогенного компонента этих средств. Поскольку наиболее частыми симптомами гиперплазии эндометрия выступают аномальные маточные кровотечения, то задача регуляции менструального цикла ставится наравне с профилактикой рецидива гиперпластического процесса. Именно поэтому при гиперплазии эндометрия рациональнее использовать не микродозированные, а низкодозированные контрацептивы.

Суммируя вышесказанное, можно вывести общее правило: для лечения гиперплазии эндометрия и регуляции менструального цикла целесообразно назначать монофазные низкодозированные комбинированные препараты, содержащие прогестин с выраженным антипролиферативным действием. При этом оптимален пролонгированный режим*. Такая тактика сокращает частоту рецидивов[6] и риск малигнизации[2,7,8].

Особенные женщины

Один из немногих известных факторов риска гиперплазии эндометрия — пременопаузальный период, когда гормональная перестройка создаёт мощные предпосылки для гиперпластических процессов в репродуктивной системе любой локализации,

* (см. статью «Поросль инноваций» на с. 8).

в том числе и в слизистой оболочке матки. Однако этот период характеризуется перестройкой не только репродуктивной системы женщины — под ударом оказываются и экстрагенитальные структуры. И в первую очередь страдает сердечно-сосудистая система.

[Почти половина (45%) случаев гиперплазии эндометрия у женщин пременопаузального возраста может поставить гинеколога в тупик — артериальная гипертензия служит противопоказанием для назначения большинства гормональных средств.]

Авторами настоящей статьи установлено, что в структуре экстрагенитальной заболеваемости у женщин с гиперплазией эндометрия лидируют сердечно-сосудистые болезни, которые в основном представлены артериальной гипертензией: как в форме гипертонической болезни (32% женщин с гиперпластическими процессами эндометрия), так и в форме вегетативно-сосудистой дистонии по гипертоническому типу (13%). Таким образом, почти половина (45%) случаев гиперплазии эндометрия у женщин пременопаузального возраста может поставить гинеколога в тупик — артериальная гипертензия служит противопоказанием для назначения большинства гормональных средств. Правда, не для всех.

В этой связи стоит подробнее остановиться на таком синтетическом прогестине, как дроспиренон. Будучи производным спиронолактона, он обладает прогестагенной, антиандрогенной, а также значительной антиминералокортикоидной активностью, снижая альдостерон-ренинновое соотношение[9]; по литературным данным, он способен нормализовать артериальное давление у женщин с гипертензией I–II степени[12,13]. Это свойство приобретает особое значение в контексте ведения пациенток перименопаузального возраста, риск сердечно-сосудистых катастроф у которых неизмеримо выше, чем у более молодых женщин.

Злободневности проблеме придаёт статистика: наиболее часто гиперпластические процессы эндометрия дают о себе знать именно в возрасте 45–55 лет[4,10]. Некоторые авторы, говоря о распространённости пролиферативных нарушений эндометрия у пациенток позднего репродуктивного и перименопаузального периодов, называют впечатляющую цифру 50%[11].

Дроспиренон

В конце XX века на мировом фармацевтическом рынке появился почти идеальный гестаген — дроспиренон. Это производное спиронолактона (хорошо известного диуретика) обладает важным дополнительным преимуществом: антиминералокортикоидной активностью. В роли антагониста альдостерона дроспиренон в 8 раз успешнее своего прародителя! В клинических испытаниях его сочетанный приём с 17β-эстрадиолом обеспечил выраженный эффект, сравнимый с действием классических гипотензивных средств, широко используемых в терапевтическом арсенале. У женщин с артериальной гипертензией I–II степени уровень артериального давления существенно снижался независимо от того, получали они антигипертензивную терапию в прошлом или нет. Подтверждение тому находили как при обычной клинической тонометрии, так и при более достоверном суточном мониторировании[3,12,13]. Дело в том, что этот уникальный прогестин уравновешивает влияние эстрогена на систему «ренин–ангиотензин–альдостерон», оказывает натрийуретическое действие и тем самым препятствует задержке воды в организме[9,14]. Кроме того, он потенцирует благоприятные эффекты эстрадиола на сосудистый эндотелий и микроциркуляцию в миокарде, перфузионный резерв которого заметно увеличивается на фоне приёма средств с дроспиреноном[15,16]. Интересно, что у женщин с исходно нормальным артериальным давлением его уровень не изменяется вообще[17,18].

В конечном итоге, подбирая пациентке гормональную контрацепцию или заместительную гормонотерапию, следует помнить о широком спектре возможностей дроспиренона. Во власти лечащего врача добиться доказанного снижения частоты сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них — не правда ли, достаточно веский аргумент?

Исследование: входящие условия

Чтобы оценить способности комбинированных препаратов с дроспиреноном («Мидиана») предотвращать рецидив гиперплазии эндометрия у пациенток с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями в пременопаузе, было проведено клиническое исследование на базе кафедры акушерства и гинекологии в Волгограде.

В исследование вошли 108 женщин. Критериями включения стали три: возраст от 41 до 45 лет (в среднем 43,1±1,05 года) и рецидивирующая гиперплазия эндометрия (без атипии) в анамнезе в сочетании с артериальной гипертензией. Вполне естественно, что гиперплазия сопровождалась нарушениями менструального цикла, наиболее частыми из которых была олигоменорея, чередующаяся с менометроррагией (69 больных, или 63,9%). Ещё 30 пациенток (27,8%) жаловались на меноррагии, а пять (4,6%) — на изолированную олигоменорею. Лишь у четырёх женщин (3,7%) гиперплазия эндометрия протекала бессимптомно.

Кроме того, ровно три четверти женщин (75%) жаловались на проявления предменструального синдрома с выраженными болевыми ощущениями. При этом абсолютно все (100%)

отмечали головную боль, семь из десяти (70,6%) — масталгию и каждая вторая — миалгию (52,8%).

В прошлом все участницы перенесли неоднократные диагностические выскабливания слизистой оболочки матки: в среднем каждой женщине выскабливание проводили Ч раза (4,2±0,1 раза). При этих выскабливаниях у 65 из 108 пациенток (60,2%) была выявлена простая гиперплазия эндометрия без атипии, у 43 (39,8%) — сложная гиперплазия эндометрия также без атипии.

Все включённые в исследование женщины ранее получали гормональную терапию: 62 пациентки (57,4%) — прогестагены, 23 (21,3%) — агонисты гонадолиберина, 48 (44,4%) — комбинированные контрацептивы в стандартных дозах на протяжении 6 мес.

Не менее важной особенностью женщин этого возраста были те или иные нарушения сердечно-сосудистой системы. В основном пациентки страдали артериальной гипертензией в виде гипертонической болезни I стадии (66,7%) и вегетативно-сосудистой дистонии по гипертоническому типу (33,3%).

Всем пациенткам провели трансвагинальное УЗИ и гистероскопию с раздельным диагностическим выскабливанием и затем гистологическим исследованием соскобов. Оказалось, что простая гиперплазия эндометрия лучше поддавалась лечению — у 62 женщин (95,4%) с этим диагнозом через 6 мес гормональной терапии морфологические признаки пролиферативных изменений эндометрия исчезли; очаги гиперплазии сохранялись лишь у трёх женщин (4,6%). В противоположность сложная гиперплазия повела себя менее податливо: после полугода гормональной терапии морфологические признаки гиперплазии эндометрия отсутствовали у 29 пациенток (67,5%), тогда как у каждой третьей женщины (14; 32,5%) сохранялись очаги пролиферации, классифицированные, однако, уже как простая форма гиперплазии. Всех пациенток с рецидивами гиперпластического процесса (несмотря на курс терапии) исключили из дальнейшего исследования — им было показано, к сожалению, оперативное лечение.

А вот те участницы исследования, у которых лечение увенчалось успехом (была достигнута атрофия эндометрия),

© Муравин Юрий / ITAR-TASS

очевидно нуждались в противорецидивной программе — для профилактики гиперплазии эндометрия им был назначен монофазный низкодозированный контрацептивный препарат с дроспиреноном («Мидиана»: 30 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона) в пролонгированном режиме.

К концу года олигоменорея диагностирована уже у 73 обследованных (80,2%). У трёх пациенток во время первых двух менструальных циклов возникли ациклические кровянистые выделения; по этой причине две из них отказались дальше принимать препарат и вышли из исследования.

[Для профилактики рецидива гиперплазии эндометрия без атипии и регуляции цикла рационально назначать в пролонгированном режиме монофазные низкодозированные препараты, содержащие прогестин с выраженным антипролиферативным действием.]

Для назначения именно этого препарата по подобной терапевтической схеме было несколько весомых аргументов. Во-первых, низкая доза эстрогенов не подливала «масла в огонь» существующего гиперэстрогенизма. Во-вторых, выбор дроспиренона (помимо удачного профиля гормонального влияния этого гестагена IV поколения) чрезвычайно уместен у женщин предменструального возраста, поскольку сродство к спиронолактону (калийсберегающему диуретику) обеспечивает ему слабое но тем не менее заметное антигипертензивное действие[12,13]. В-третьих, пролонгированный режим устраняет неуместные при гиперплазии эндометрия колебания гормонального фона.

Исследование: результаты

Пациенток наблюдали 1 год. Согласно протоколу исследования, исходно и на фоне приёма «Мидианы» шёл динамический мониторинг клинико-лабораторных показателей, в том числе массы тела и артериального давления. Кроме того, оценивали состояние слизистой оболочки матки методом биопсии (однократно после 6-месячного приёма препарата), а эхографический контроль толщины эндометрия (УЗИ) проводили через 3, 6 и 12 мес наблюдения.

Менструальные кровотечения. На фоне лечения через 6 мес олигоменорея установлена у 58 женщин (63,7%).

Масса тела. В период лечения масса тела плавно снижалась и далее стабилизировалась. В среднем к 3-му месяцу почти у половины женщин (45,1%) она снизилась на 0,5 кг и более, через 6 мес у 35 (35,2%) женщин зафиксирована «потеря» 1–2 кг, сохранявшаяся в течение года.

Артериальное давление. Дополнительный результат антиминералокортикоидного воздействия дроспиренона — стабильность артериального давления. Динамический контроль этого показателя на фоне приёма комбинированного препарата с дроспиреноном обнаружил тенденцию к снижению у 74 участниц (81,3%), в то время как на фоне приёма других средств наблюдают тенденцию к повышению[19]. Тем не менее статистически достоверной разницы в изменении артериального давления по сравнению с исходными параметрами не отмечено — наблюдали только тенденцию. На этом основании был сделан вывод о том, что хотя положительный антиминералокортикоидный эффект дроспиренонсодержащих контрацептивов считается доказанным, препараты этой группы нельзя рассматривать в качестве альтернативы средствам, применяемым для увеличения диуреза и стабилизации артериального давления.

Предменструальный синдром. В ходе исследования удалось убедительно доказать, что контрацептивные препараты с дроспиреноном уменьшают выраженность предменструального синдрома, нарушающего качество жизни пациенток. В результате лечения положительный эффект получен у 68 женщин (74,7%) — трёх из четырёх!

Толщина эндометрия. На момент начала противорецидивной терапии средняя толщина эндометрия составляла 4,2±0,2 мм и существенно не менялась на протяжении 6 мес (через 3 мес — 4,0±0,1 мм и через 6 мес — 3,8±0,2 мм). Более детальный анализ показал, что почти у половины женщин (45,1%) толщина эндометрия на протяжении первых 6 мес не превышала 5 мм, ещё у половины (50,5%) — колебалась от 5 до 10 мм и лишь у четырёх пациенток (4,4%) через 6 мес терапии превышала 10 мм. Через 12 мес приёма препарата с дроспиреноном отмечено чёткое истончение срединного М-эхо: среднее значение показателя достоверно снизилось по отношению к исходному и составило 3,1±0,2 мм.

Биопсия. Через 6 мес морфологические признаки гиперплазии эндометрия отсутствовали у 87 пациенток (98%).

Следует признать, что современная эндокринная гинекология, с одной стороны, радует нас новыми терапевтическими перспективами, а с другой — создаёт немало сложностей в силу чрезвычайного разнообразия лечебных подходов и «агентов влияния». Дополнительные трудности возникают при попытке применять известные схемы в конкретных клинических ситуациях, когда на патологические процессы в репродуктивной системе накладываются экстрагенитальные заболевания.

Именно поэтому практикующему врачу важно располагать относительно простыми правилами и алгоритмами, например таким: «Для профилактики рецидива гиперплазии эндометрия без атипии и регуляции цикла рационально назначать в пролонгированном режиме монофазные низкодозированные комбинированные препараты, содержащие прогестин с выраженным антипролиферативным действием. В пременопаузе в качестве гестагенного компонента комбинированного контрацептива оптимален дроспиренон». SP

Библиографию см. на с. 102–103.

Midiana®
3 mg drospirenone + 30 mkg ethinylestradiol
• оказывает косметический эффект
• контролирует массу тела
• лечит предменструальный синдром
Планируй незапланированное
Низкодозированный комбинированный оральный контрацептив с дроспиреноном
МИДИАНА®
Гедеон Рихтер
Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 363-3950, Факс: (495) 363-3949, e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

Реклама

Contra-
version

идеал первичного натяжения

Возможности местной комбинированной терапии для ускорения регенерации и профилактики инфекционных осложнений в гинекологии

Авторы: канд. мед. наук Светлана Александровна **Маклецова**, StatusPraesens (Москва);
Хильда Юрьевна **Симоновская**, StatusPraesens (Москва)

Одной из больших проблем современного акушерства и гинекологии сегодня, впрочем, как и во все времена, остаётся вопрос раневого заживления. В медицинских публикациях вплоть до начала XIX века (заметим — старт эры антисептиков как таковых) не было ни единого упоминания о заживлении ран первичным натяжением (per primam intentionem). Напротив, «нормальная» раневая репарация непременно проходила последовательные стадии нагноения и эпителизации (с формированием в итоге рубцовых контрактур и стриктур).

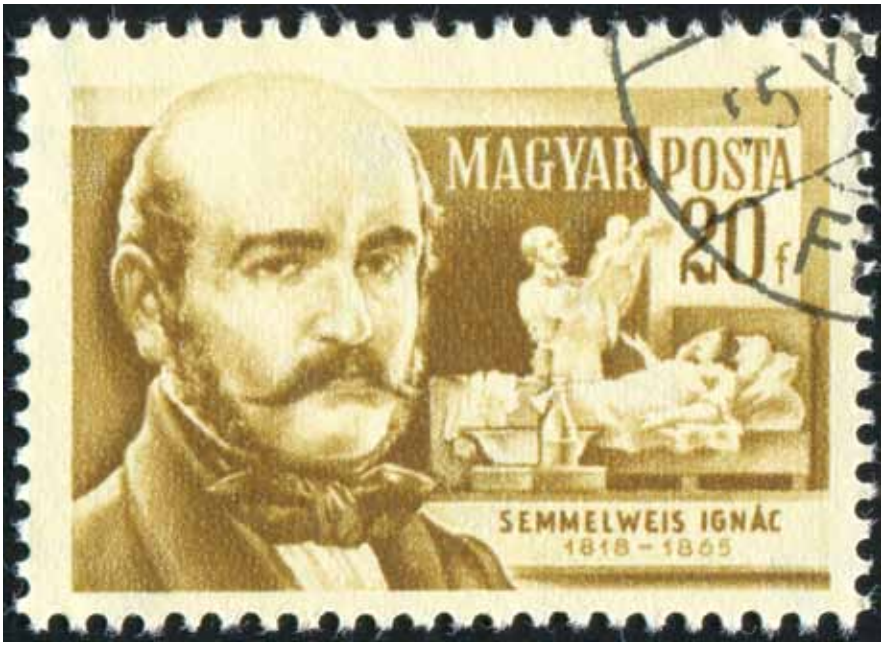
Заживление ран первичным натяжением — совсем недавнее приобретение человечества, исчисляющееся сроком 150–100 лет[1]. А между тем в акушерстве и гинекологии раневая репарация — ежедневная норма.

Роды, даже в отсутствие родового травматизма, — это всегда формирование обширной раневой поверхности, которая образуется после рождения последа. Неслучайно эра хирургической антисептики как таковой началась именно с акушерства: в мае 1847 года венгерский акушер Игнац Земмельвайс обязал медицинский персонал своей клиники обрабатывать руки раствором хлорной извести, что привело к потрясающему по тем временам результату — материнская и младенческая смертность снизилась с 18 до 2,5% (к слову, в клинике Земмельвайса она и так была невысокой).

Ускорение репарации в условиях минимизации риска инфицирования — одна из глобальных задач физиологического акушерства, однако не только. В ситуациях довольно высокой частоты родового травматизма (в среднем по России травмами мягких тканей родовых путей осложняются каждые пятые роды, а нарушением целостности промежности — каждые третьи-четвёртые[2]) и нередких кесаревых сечений (от 14 до 35% всех родоразрешений в зависимости от региона) вопросы адекватной раневой репарации и сокращения риска микробной контаминации становятся далеко не праздными, требующими эффективных решений. Не менее тревожны проблемы осложнённого течения родов, поскольку даже без повреждения родовых путей такие роды всегда сопровождаются истощением компенсаторных возможностей организма роженицы и её иммунной системы.

В контексте гнойно-септических осложнений особенно важно отметить физиологические особенности женских половых органов, заметно сокращающие шансы на стерильность при операциях в акушерстве и гинекологии. Например, плановые торакальная, сосудистая хирургия традиционно славятся низким уровнем гнойно-септических послеоперационных осложнений по вполне объяснимой причине: единственным источником микробной контаминации при хирургических вмешательствах в этих областях выступают кожные покровы, легко поддающиеся обработке, что действительно обеспечивает проведение операции в асептических условиях.

Операции в акушерстве и гинекологии традиционно — группа высокого риска по гнойно-септическим осложнениям (42% внутрибольничных инфекций в медицине так или иначе связаны с акушерством и гинекологией[3]). Сообщение брюшной полости через маточные трубы,



© rook76 / Shutterstock.com

Почётное право быть увековеченным в изображении на почтовой марке получают лишь те учёные, чей вклад в науку поистине бесценен. Игнац Земмельвейс за свои заслуги перед акушерством получил признание как спаситель матерей. Марка 1954 года выпуска.

матку и влагалище с внешней нестерильной средой и вероятная несостоятельность противоинфекционных барьеров (в первую очередь цервикального) приводят к тому, что бактериальный спектр при гнойных осложнениях рубца передней брюшной стенки после кесарева сечения совпадает с вагинальной микрофлорой в девяти из 10 случаев[4–6].

Эти обстоятельства диктуют необходимость использования в ранние послеродовой и послеоперационный периоды адекватных методик, решающих две задачи:

1) ускорение и облегчение репаративных процессов;

2) борьба с микрофлорой, способной вызвать инфекционные осложнения.

Фазы репарации

А между тем нарушения репарации — не редкость для акушерства и гинекологии, и последствия сказываются на популяционном уровне: плохое заживление раны промежности может в последующем обусловить диспареунию[7]. Заживление вторичным натяжением чревато в дальнейшем пролапсом гениталий у 13,8–47,3% женщин[8,9], который уже сегодня выходит на первое место в качестве повода для оперативного лечения женщин старше 50 лет.

Нормальный процесс раневого заживления *per primam intentionem* протекает в три стадии[10]:

1) воспалительная, или экссудативная, фаза (чрезвычайно важная для всего дальнейшего течения раневого процесса);

2) пролиферативная фаза с развитием грануляции, восполняющей тканевой дефицит;

3) фаза дифференциации (реорганизации), итогом которой становятся созревание и образование рубца.

Колоссальное значение первой фазы переоценить трудно. Длится она около 3 дней и определяет всё дальнейшее течение раневого процесса. В первую очередь важна интенсивность местных воспалительных реакций в ответ на два фактора[11]: повреждение тканей (а реакция воспаления призвана очистить рану от фрагментов разрушенных тканей) и инвазию микробного возбудителя.

Пожалуй, самый важный практический вывод, проистекающий из понимания необходимости и абсолютной физиологичности возникающего воспаления[10], состоит в том, что в первые 3 дня после операции или родовой травмы назначение противовоспалительных средств (в первую очередь НПВС) может нарушить процессы нормальной репарации. Именно поэтому практику назначения индометацина в свечах в ранний послеоперационный период следует пересматривать в пользу минимизации показаний. Н ужно отметить, что НПВС не ингибируют процессы репарации, если они назначены после того, как фаза воспаления уже завершилась, примерно после 4 сут с момента образования раны[12].

Дополнительным фактором, способным нарушить течение воспалительной фазы, выступают нарушения лейкоцитарных функций. Причинами могут быть как транзиторный иммунодефицит, так и сопутствующие состояния, например сахарный диабет[13]. Лейкоциты у таких пациенток имеют сниженную миграционную способность, а гипергликемия подавляет фагоцитоз бактерий[14,15].

Вторая фаза репарации, пролиферативная, направлена на восстановление сосудистой системы и заполнение дефекта грануляционной тканью. Ряд специалистов предлагают расценивать грануляции как «временную примитивную» ткань или даже как орган, который закрывает «своим телом» дефект, по поверхности которого идёт последующая эпителизация[11] (третья фаза — дифференциации), которая при нормальном течении раневого заживления наступает на 6–10-й день.

Из всего вышесказанного следует простой вывод: врачебное вмешательство в процесс ранозаживления должно предполагать помимо противомикробной атаки (помощь первой стадии — физиологического воспаления) применение компонентов, ускоряющих процессы репарации и модулирующих функцию иммунной системы в пользу недопущения чрезмерной воспалительной реакции, чреватой гипертрофическим рубцеванием[16] (помощь второй и третьей стадиям ранозаживляющих процессов — грануляции и эпителизации).

[Почти все инвазивные вмешательства в акушерстве и гинекологии проходят в нестерильных условиях в силу особенностей женской репродуктивной системы.]

В акушерстве и гинекологии проблему подобного комплексного воздействия может решить комбинированное средство в свечах, содержащее декспантенол с хлоргексидином («Депантол»). Его клиническая эффективность апробирована на сегодняшний день в трёх акушерско-гинекологических ситуациях: в послеродовой период при родовых травмах, в послеоперационный период после хирургического лечения пролапсов гениталий, а также в связи с деструктивным и эксцизионным лечением болезней шейки матки.

Инфекционные следствия родовых травм

Как уже было сказано, основным фактором риска осложнений в послеродовой период выступает родовой травматизм. Поскольку значительные разрывы шейки матки встречаются нередко, а микротравмы половых путей, не требующие врачебного вмешательства, возникают практически у всех родильниц[17], то проблема их заживления представляет собой важный раздел оптимизации пуэрперия. Частота эпизиотомий также сильно варьирует в зависимости от региона: в среднем 21—22%[4], однако в отдельных учреждениях стремится к 100%. Сторонники этой наиболее распространённой в родовспоможении операции убеждены, что риск исчерпывается довольно редкими инфекционными осложнениями (по сводным данным отечественных и зарубежных авторов, от 0,2 до 4%[18]), однако в тех случаях, когда строгих показаний к вмешательству нет, даже такой риск стоит принимать в расчёт. В этой ситуации тактика врача должна следовать интересам пациентки, а именно максимальному ускорению заживления и ранней выписке.

Даже при физиологическом течении послеродового периода высока вероятность инфекционных осложнений, причины хорошо известны: транзиторный иммунодефицит и ощелачивание влагалищной среды лохиями предрасполагают к активации условно-патогенной микрофлоры[2,19]. Причём речь идёт не только о родах *per vias naturales*: получены неопровержимые доказательства того, что возбудителями грозных инфекционных осложнений после кесарева сечения оказываются те же самые обитатели влагалища, вышедшие из-под контроля местных иммунных механизмов уже после благополучного родоразрешения[4,5]. Цифра впечатляет: в 90% эпизодов послеродовой инфекции пути передачи инфекции не существует, поскольку эндометрит обусловлен аутозаражением из влагалища[6].

Фармакологические спецагенты

Декспантенол — провитамин B5, производное пантотеновой кислоты, действенный стимулятор регенерации тканей. Пантотеновая кислота как компонент коэнзима А присутствует во всех живых тканях, и повреждение резко увеличивает их потребность в этом веществе. Именно в пантотеновую кислоту превращается в организме декспантенол, что позволяет восполнить дефицит этого важного для заживления микроэлемента, а гидрофильность и низкая полярность вводимого вещества помогают ему равномерно и глубоко проникать в ткани.

Зарубежными исследованиями выявлено прямое стимулирующее влияние декспантенола на функции фибробластов при местном применении[20]. Фибробласты начинают активнее синтезировать коллаген, выступающий опорой для всей вновь формирующейся грануляционной ткани. По тем же причинам декспантенол улучшает процессы эпителизации раны, а рубец, формирующийся после его применения, оказывается более эластичным.

Более поздними исследованиями *in vitro* и *in vivo* (2012)[21] было доказано, что декспантенол не только подстёгивает синтетическую функцию фибробластов, но и усиливает их миграцию и пролиферацию. Не менее важно, что декспантенол способен изменять экспрессию генов фибробластов: активируются гены *IL-6, IL-1β, CYP1B1, CXCL 1, CCL 18* и *KAP 4-2*. Столь мощное генномодулирующее воздействие выражается в доказанном ускорении процессов раневого заживления.

Хлоргексидин — местное антисептическое (антимикробное), дезинфицирующее, противовирусное и противогрибковое средство широкого спектра действия. Блокирует аминогруппы клеточных белков, проникает во внутриклеточные мембраны бактериальных клеток и оседает на цитолемме, внедряясь в мембрану и препятствуя потреблению кислорода. Это приводит к уменьшению уровня клеточной АТФ и к гибели клетки. Препарат приводит к разрушению ДНК микроорганизмов и нарушению её синтеза. Препарат действует в отношении 99% грамположительных и грамотрицательных бактерий, не только условно-патогенных, но и возбудителей специфических инфекций, в частности *Treponema pallidum, Trichomonas vaginalis, Chlamidia spp., Ureaplasma spp., Neisseria gonorrhoeae, Gardnerella vaginalis, Bacteroides fragilis,* вирусов герпеса.

Хлоргексидин и декспантенол нетоксичны, сохраняют эффективность в присутствии компонентов крови и разрешены к применению во время лактации; именно эту терапевтическую комбинацию пациентки хорошо переносят.

Полиэтиленоксиды — третий и наименее известный компонент вагинальных суппозиториев с хлоргексидином и декспантенолом — благодаря высокой молекулярной массе обладают выраженным дегидратирующим действием. Обезвоживание микробных клеток снижает их биологическую активность и одновременно повышает чувствительность к любым антисептическим средствам. В условиях воспаления полиэтиленоксиды проникают в ткани на значительную глубину, не оставляя возбудителям возможности «затаиться и переждать», как это зачастую происходит при использовании антибиотиков.

А ведь профилактика несложна. Обуздать условные патогены без лекарственной агрессии позволяют средства репарации с иммуномодулирующим эффектом, ускоряющие заживление и эпителизацию послеродовых повреждений в половых путях, а также предупреждающие активизацию возбудителей; эффективность такой комбинированной местной терапии доказана. Согласно полученным в 2011 году данным М.С. Селиховой[22,23], профилактическое назначение комбинации «декспантенол + хлоргексидин» женщинам с родовыми травмами половых путей или родильницам из группы высокого инфекционного риска достоверно снижает частоту инфекционных осложнений и ускоряет заживление тканей.

[Эпителизация шейки матки продолжается от 20 до 60 дней, и поэтому применение препарата, ускоряющего заживление, весьма целесообразно.]

Пролапсы: чуть лучше результат

В структуре гинекологических заболеваний, нуждающихся в хирургической коррекции, на долю выпадений и опущений гениталий приходится 28–39%[24–26]. Эпидемиологические исследования показывают, что каждая десятая женщина в мире (11,45%) имеет риск генитального пролапса[24,27]; по мере увеличения общей продолжительности жизни частота этого серьёзного нарушения будет лишь возрастать. Несмотря на множество вариантов реконструктивных операций, основная проблема и в наши дни всё та же: удручающая частота рецидивов и послеоперационных осложнений (до 20%)[28]. В послеоперационный период гнойно-воспалительные заболевания чаще всего представляют собой либо стафилококковую раневую инфекцию, либо инфекции в тканях, непосредственно связанных с зоной оперативного вмешательства (влагалище, параметрий).

Вторая проблема — снижение репаративных возможностей тканей, обусловленное дефицитом гормональных воздействий, поскольку большинство пациенток, нуждающихся в коррекции пролапса гениталий, относятся к пери- или постменопаузальному возрасту. И в этом контексте антисептические возможности местной терапии раскрывают ещё одну грань местной комбинированной терапии. По данным В.Е. Радзинского и соавт.[29], 5-дневное послеоперационное назначение суппозиториев с хлоргексидином и декспантенолом (пластические операции, выполненные влагалищным доступом, при пролапсе гениталий) не просто снижает микробную контаминацию в 1,6 раза, но и стабилизирует этот показатель не менее чем на 10 дней. Как правило, этого оказывается вполне достаточно для того, чтобы послеоперационный период и дальше протекал гладко. Согласно результатам ещё одного исследования (Вдовин С.В. и соавт., 2012)[30], сочетание местного антисептика с репарантом, кроме более гладкого течения послеоперационного периода, сокращало пребывание женщины в стационаре в среднем на 2,3 койко-дня.

Вмешательства на шейке матки

Все упомянутые выше профилактические резоны совершенно справедливы и для предотвращения гнойно-воспалительных осложнений при операциях на шейке матки. Рассчитывать на физиологическое течение эпителизации после деструктивного удаления изменённого экзоцервикса (лазерное или криотерапевтическое воздействие) можно далеко не всегда — этот хрупкий и нескорый процесс легко нарушается при активации патогенной микрофлоры. Ценой вмешательства могут стать совершенно нежелательные для пациентки осложнения: рубцовые изменения экзоцервикса, стриктуры цервикального канала, множественные наботовы кисты, экзоцервициты и др.[31] В этом случае качество жизни женщин в послеоперационный период снижается весьма значительно. Именно поэтому необходимо сформировать терапевтический подход, оберегающий слизистую оболочку шейки матки для успешной регенерации в кратчайшие сроки после вмешательства[18]. Эпителизация шейки матки длится от 20 до 60 дней, и поэтому поиск препарата, ускоряющего заживление и обладающего антисептическими свойствами, весьма актуален, причём именно в таком порядке приоритетов: декспантенол плюс антисептическое средство. По данным В.Н. Прилепской (2009), применение средств, отвечающих этой условной формуле («Депантол»), позволяет убедительно улучшить исходы: если через месяц после деструктивного вмешательства на шейке матки эпителизации не состоялось, 10-дневный курс лечения позволяет восстановить слизистую оболочку у 95% участниц (в группе сравнения — 35%).

В другой работе[32] наглядно продемонстрированы любопытные изменения местного иммунитета: через 2 нед терапии суппозиториями с хлоргексидином и декспантенолом после деструкции шейки матки показатели неспецифической резистентности и интерферонового статуса достоверно повысились, репаративные процессы протекали заметно быстрее, уже через 7 дней началась физиологическая эпителизация в области раны.

Современный вектор предупреждения инфекций в гинекологии во многом ориентирован против бездумного и неоправданно широкого использования антибиотиков. Необходимость профилактики инфекций, вызванных условно-патогенным микроорганизмом, открывает перед акушером-гинекологом два пути. Если до вмешательства (или родоразрешения) ещё есть время, следует попытаться нормализовать микроэкологию влагалища путём своевременного и адекватного лечения бактериального вагиноза — весьма вероятно, удастся обойтись без антибиотиков. Однако в тех случаях, когда ключевой этап — операция или роды — уже пройден и имеется раневая поверхность, назначение рациональной комбинированной терапии регенерирующим средством в сочетании с местным анестетиком позволяет улучшить исход и обеспечить высокое качество жизни на весь период восстановления для большинства женщин. SP

Библиографию см. на с. 102–103.

вагинальные свечи

Депантол®

Декспантенол 100 мг
Хлоргексидин 16 мг

Быстрая регенерация и санация

Депантол® – инновационный препарат с комбинированным составом, обладает регенерирующим и антисептическим действием

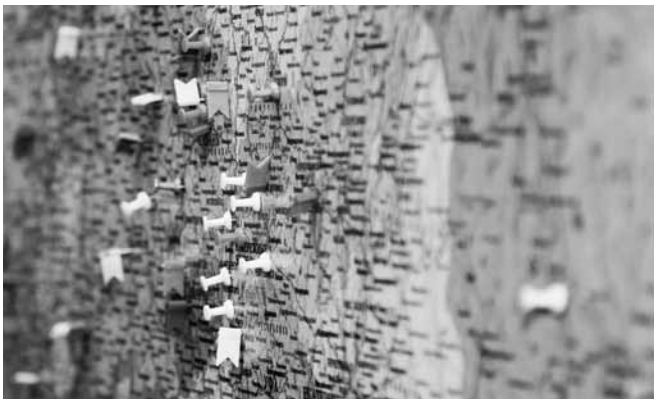
- Ускоренная эпителизация шейки матки
- Быстрое заживление слизистой влагалища
- Сокращение сроков лечения
- Разрешен к применению при беременности и лактации

БЫСТРО • НАДЕЖНО • БЕРЕЖНО

Рег. номер ЛСР–003902/07 от 19.11.2007
Реклама

STADA
CIS

чтения на карте России



Конец зимы и весна ознаменовались настоящим бумом образовательных мероприятий, объединённых общим брендом «Репродуктивный потенциал России: чтения». И в этот раз гостеприимными хозяевами двух семинаров стали Казань и Екатеринбург.

III Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: казанские чтения. Здоровье женщины — здоровье нации» с 27 февраля по 1 марта 2013 года принимала у себя столица Татарстана — древняя, но научно-прогрессивная Казань. Именно здесь лучшие представители профессии обсудили наиболее острые вопросы здоровья женщин разных поколений: от подросткового до зрелого возраста. В шести залах с утра до вечера доклады, заседания, мастер-классы и лекции были расписаны по минутам, и каждый из 1487 участников нашёл для себя наиболее интересную и полезную информацию. Что такое ювенильное акушерство; междисциплинарное взаимодействие в диагностике и лечении ВЗОМТ, остеопороза и других проблем женского здоровья; нужна ли нам диспансеризация и многое другое. Классика и авангардизм от науки, как обычно для таких мероприятий, шли рука об руку, не оставив равнодушными никого из участников семинара. Чего стоит признание проф. В.Е. Радзинским того факта, что за прошедший год в России показатель перинатальной смертности вырос на 20%, но это абсолютно честная цифра и общемировой тренд, ведь мы лишь недавно стали регистрировать рождение 500-граммовых детей!

КАЗАНЬ
27 февраля–1 марта 2013

III ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СЕМИНАР
«РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ РОССИИ:
ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ – ЗДОРОВЬЕ НАЦИИ»
КАЗАНСКИЕ ЧТЕНИЯ
Korston Hotel & Mall Kazan

А буквально через месяц, 10—12 апреля эстафетную палочку образовательного марафона подхватил Екатеринбург, где состоялся Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: уральские чтения. Контраверсии повседневной жизни».

ЕКАТЕРИНБУРГ 10–12 АПРЕЛЯ 2013 ГОДА
ЦЕНТР МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ

РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ РОССИИ:
УРАЛЬСКИЕ ЧТЕНИЯ
КОНТРАВЕРСИИ ПОВСЕДНЕВНОЙ ЖИЗНИ

1233 участника семинара стали свидетелями того, насколько продуктивным может быть взаимодействие поколений в медицинской науке и практике. Ведь именно в этом регионе наиболее отчётливо заметно, как старшее поколение врачей пестует свою смену — молодых учёных, давая реальную возможность совершенствовать знания и практические навыки, двигаться к вершинам науки и профессионализма.

Отрадно, что в момент формирования научной программы мероприятия количество заявок на выступление от молодых учёных Екатеринбурга и Свердловской области было действительно большим, и это радует. Удивительный баланс актуальных выступлений именитой профессуры и молодых учёных стал настоящей визитной карточкой семинара в Екатеринбурге и серьёзной заявкой на успехи общего дела — сохранения и приумножения здоровья каждой женщины нашей страны.

Фотоотчёт об обоих мероприятиях можно увидеть на сайте www.praesens.ru.

© Сергей Юрьев / Фотобанк Лори

смотреть фактам в лицо

Репродуктивное здоровье подростков и молодёжи: демографический потенциал России

Авторы: проф. **Хамошина** Марина Борисовна, проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН; **Пустотина** Ольга Анатольевна, докт. мед. наук, проф. той же кафедры; **Руднева** Ольга Дмитриевна, аспирант той же кафедры (Москва)

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

Пока оппоненты противозачаточных средств обсуждают допустимость использования различных контрацептивных методик, незапланированная беременность и неминуемые аборты и в XXI веке сохраняют позиции проблем чрезвычайно острых, причём как в социальном, так и в медицинском плане. Примечательно, что данный вопрос далёк от окончательного решения во всех странах мира и разных слоях населения. Ситуацию усугубляют мифы, ригидность религиозных установок и «информационный шум» со стороны СМИ по поводу редких, но всё же регистрируемых побочных эффектов контрацептивов. Наверное, именно поэтому дискуссии в обществе вокруг темы регуляции фертильности будут продолжаться ещё очень долго, тогда как врачебная среда уже давно сформулировала единственно верный ответ: любая контрацепция неизмеримо лучше аборта. К ситуации сексуального дебюта юная девушка должна подойти, чётко представляя правила и меры безопасности, так необходимой в целом для сохранения репродуктивного потенциала нашей страны.

В России, стране с традиционно сложившейся абортной культурой, контрацепцию в широком понимании слова («предупреждение нежеланного зачатия»), к сожалению, до сего времени никак нельзя назвать основным методом регулирования рождаемости. Каждая третья сексуально активная девушка 15–18 лет никогда не использует средства ограничения фертильности, а регулярно предохраняется от наступления беременности лишь каждая четвёртая[1–4]. Несмотря на весьма оптимистичный тон официальных отчётов об использовании гормональных средств (118 на 1000 женщин фертильного возраста, это 13,1% в 2011 году[5]), реальная частота потребления оральных контра-

цептивов дольше 13 циклов, согласно итогам аптечных продаж, не превышает 4%[6], что крайне мало.

Однако самое убедительное доказательство печально недостаточного использования контрацепции — число абортов в стране, которых в 2011 году официально было зарегистрировано 1 млн 125 тыс., в том числе 93,1 тыс. пришлись на возрастную группу 15–19 лет (Росстат, 2012). Эти цифры без преувеличения можно назвать катастрофическими для репродуктивного потенциала страны, поскольку гинекологическое здоровье будущих матерей составляет его наиболее значимую (и ориентированную в будущее) часть.

Мысль лежит на поверхности: каждый артифициальный аборт — это неудача контрацептивных мероприятий либо, что в нашей стране случается гораздо чаще, результат отсутствия контрацепции как таковой. Вот почему одной из ключевых задач сегодняшнего дня акушеры-гинекологи считают максимально возможное распространение информации о различных средствах, предупреждающих нежеланную беременность. Присоединится ли к этой точке зрения общество в целом — пока не ясно, однако у врачей, непосредственно работающих с плачевными последствиями прерывания беременности (особенно первой в жизни женщины), путь один — всеми доступными средствами исключать малейшую вероятность той беременности, которую женщина захочет прервать.

А между тем реалии современной отечественной репродуктологии таковы: средний возраст сексуального дебюта в России колеблется около 16 лет, стремясь к среднеевропейскому[1–4]. При этом сознательно начинают половую жизнь 66,1% девушек, неожиданно, случайно — 27,9%, против своей воли — 6%[7].

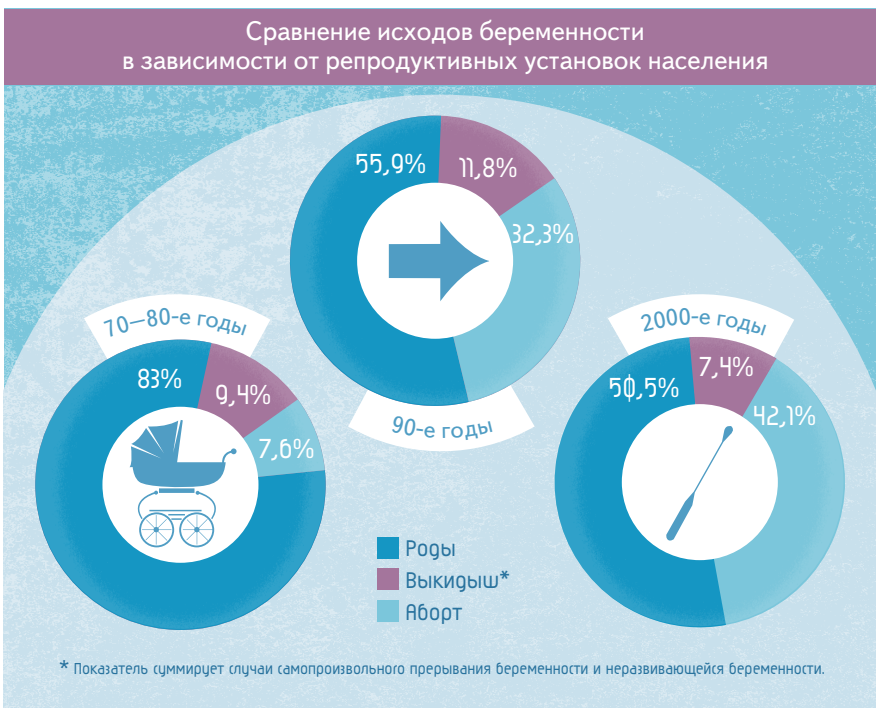
Психологический портрет

По определению Российской социологической энциклопедии, подростки и молодёжь — это большая общественная группа со своими социальными и психологическими особенностями. Особенностей этих множество, и в их основе помимо возраста лежит простое обстоятельство — подростки ещё не нашли себя во взрослой жизни: они не понимают, чем они будут зарабатывать (а потребность в деньгах у них уже безусловна), что́ они будут представлять собой с точки зрения социума, какое общественное положение будут занимать. Кроме того, система духовных ценностей и моральных принципов тоже ещё не собрана в единое целое, подвержена внешним влияниям. Именно поэтому молодые люди позднего подросткового возраста (15–19 лет) не доверяют постулатам, предлагаемым взрослыми (в том числе врачами), но охотно прислушиваются к мнению друзей и полового партнёра. Они склонны к рисковому поведению и попыткам самоутверждения через его девиантные формы, чрезвычайно уязвимы и обеспокоены своим настоящим и будущим.

И пожалуй, одна из главных сложностей этого периода — рудименты детской психики: безоговорочная вера в то, что ничего плохого с ними случиться не может. Вот почему любые попытки запугивания как наиболее очевидной демонстрации причинно-следственной связи («...если не использовать презерватив, можно заразиться инфекционным заболеванием») заведомо обречены на неудачу.

При всём этом молодые люди обоих полов финансово и социально зависимы, категорически не готовы к возможному рождению детей (поскольку, как правило, не состоят в браке и стремятся закончить обучение), однако используют контрацепцию нерегулярно и неправильно. Кроме того, девушки (в любые времена и при любом социальном строе!) отличаются повышенной эмоциональностью, потребностью в любви, неадекватной самооценкой, желанием нравиться противоположному полу. Всё это толкает их к смене половых партнёров, что чревато не только беременностью, но и развитием инфекционных заболеваний, передаваемых половым путём (ИППП), и ВИЧ-инфекции.

[Средний возраст сексуального дебюта в России колеблется около 16 лет, стремясь к среднеевропейскому. При этом сознательно начинают половую жизнь 66,1% девушек, неожиданно, случайно — 27,9%.]



Чрезвычайно важные инициативы «за добрачное целомудрие» и социальные начинания «за здоровый образ жизни» пока ещё не набрали достаточной силы, чтобы изменить менталитет современного общества. В результате девушка-подросток под влиянием окружающей её среды (невзирая на мнение родителей и общества в целом) вопреки всему в 16 лет начинает половую жизнь, не защищённая знаниями и не воспринявшая нужных предостережений. И общество пожинает печальные плоды: первая беременность в ювенильном возрасте наступает у 24% женщин, при этом деторождение становится исходом лишь в 18,4%, а 81,6% заканчиваются абортом[1–4]. В свете этих фактов становится очевидным — альтернативы репродуктивному просвещению (с естественной аргументацией полезности добрачного целомудрия) и контрацепции сегодня нет.

Результативно решать проблему

Основных задач просветительских программ среди подростков две: надёжное предупреждение нежеланной беременности, аборта и родов до наступления физиологической (в первую очередь) и социальной зрелости (1) и максимально действенная профилактика ИППП/ВИЧ-инфекции и других урогенитальных инфекций (2). ВОЗ подчёркивает, что проблема профилактики ИППП и ВИЧ-инфекции не менее важна, чем проблема предупреждения нежеланной беременности, и в первую очередь для подростков как социальной группы с особыми потребностями.

[По мнению экспертов ВОЗ, использование ВМС у нерожавших женщин младше 20 лет возможно, преимущества превосходят имеющийся риск (категория 2).]

Критерии ВОЗ: градация приемлемости способов контрацепции[13,14]

Категория 1 — состояние, при котором нет ограничений для использования метода контрацепции.
Категория 2 — состояние, при котором преимущества от использования метода в целом превосходят теоретический или доказанный риск.
Категория 3 — состояние, при котором теоретический или доказанный риск в целом превосходит преимущества от использования метода.
Категория 4 — состояние, которое представляет неприемлемый риск для здоровья во время использования данного метода контрацепции.

Главные цели стратегии предупреждения нежеланной беременности и абортов можно описать тремя пунктами[8,9].

1. Сохранение репродуктивного здоровья молодых людей.
2. Планирование срока наступления беременности с учётом желаемого времени деторождения и индивидуального перинатального риска.
3. Сокращение популяционной частоты гинекологических заболеваний, типичных для подростков и молодёжи: ВЗОМТ, нарушений менструального цикла, дисменореи, проявлений синдрома гиперандрогении, предменструального синдрома.

Проекты по репродуктивному просвещению позволяют обеспечить молодёжь актуальной информацией и тем самым обезопасить юных женщин от многих нежелательных последствий. Опыт кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета РУДН, распространённый впоследствии на 35 вузов России и Украины, показывает, что для создания эффективной образовательной программы в учебный процесс первого курса всех специальностей достаточно включить один лекционный час для освещения модулей «Предупреждение аборта» и «Профилактика заражения ИППП». К работе с учащейся молодёжью надо привлекать преподавателей медицинских вузов и колледжей: деятельность этих специалистов с профильным образованием не требует дополнительного лицензирования и обучения.

После утверждения учёным советом вуза (или любого другого учебного заведения) программу включают в учебное расписание в виде электива «Репродуктивное здоровье» (название вполне может отличаться). Практика показывает, что студенты охотно участвуют в анонимном анкетировании — это помогает оценить потребности конкретной целевой группы (показатель чрезвычайно индивидуальный для различных образовательных учреждений и даже разных факультетов). При чтении лекции следует соблюдать главные принципы, которые позволят обезопасить лектора от обвинений в предвзятости.

- Говорить только правду, приводить достоверные данные о современных методах и препаратах, которые можно проверить (интернет, литература).
- Ссылаться на результаты исследований, проведённых с использованием методов доказательной медицины.
- Рассказывать о разных методах предупреждения беременности, сопровождая каждый из них справкой об индексе Перля. Перечень способов начинать с информации о том, что оптимальный метод — половое воздержание до брака.
- Не приводить торговые наименования лекарственных и контрацептивных средств в немедицинской аудитории, не рекламировать их (запрещено Федеральным законом №38-ФЗ «О рекламе» от 13.03.2006 года).
- Не раздавать образцы лекарственных средств (запрещено Федеральным законом №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан РФ» от 21.11.2011 года).
- В вопросах безопасности и приемлемости опираться на данные ВОЗ, Минздрава и пр.
- Указывать реальные адреса и конкретных лиц, к которым следует обращаться за консультацией и помощью.

С психологической точки зрения существенно усилить мотивирующее воздействие позволят такие приёмы.

- Рассказывать о реальных ситуациях из жизни, причём не только о негативных, но и о позитивных, смешных.
- Приводить статистику подростковой беременности, абортов и материнской смертности, в том числе территориальную.
- Озвучивать мифы, страхи и проблемы, актуальные для подростков.
- Освещать дополнительные возможности контрацептивов: презервативы как профилактика ИППП/ВИЧ-инфекции; отдельные спермициды как безопасные любриканты[10]; гормональные контрацептивы как средство борьбы с дисменореей, угревой сыпью, анемией, нерегулярностью цикла, средство для повышения качества жизни.

© Kati Neudert / shutterstock

Обзор методов

Ниже приведён краткий перечень легитимных методов регуляции фертильности с учётом их эффективности (индекс Перля) и «Национальных медицинских критериев приемлемости методов контрацепции для РФ»[13] (адаптированные в 2012 году группой экспертов «Критерии...» ВОЗ[14]).

Ритм-метод. Предполагает исключение половых отношений в период возможного зачатия. Обычно это 14-й день цикла (овуляция) с учётом 72-часовой жизнеспособности сперматозоида и 48-часовой жизни яйцеклетки. Усовершенствовать ритм-метод позволяют измерение базальной температуры и/или применение специальных тестов на овуляцию (главный недостаток — высокая стоимость). Индекс Перля неутешительный — 14–50. Тесты на овуляцию позволят улучшить индекс Перля до 5–6. Критерии приемлемости для этой группы метода рассчитываются по особой градации и в основном принадлежат к группам C (необходима специальная консультация по применению и особая осторожность в использовании) и D (применение метода рекомендуется отложить до изменения обстоятельств).

Прерванный половой акт. Семяизвержение происходит вне половых органов женщины. Индекс Перля также достаточно высок и нестабилен — 0,3–27. Критерии приемлемости для этого метода не выделены, поскольку ограничение к использованию метода лишь одно: абсолютные противопоказания к наступлению беременности (ввиду невысокой надёжности).

[Первая беременность наступает у 24% подростков, при этом деторождение становится исходом лишь в 18,4%, а 81,6% заканчиваются абортом.]

Барьерные методы. Весьма популярны презервативы, они дёшевы и просты при разовых использованиях, к тому же предупреждают инфекционное заражение. Индекс Перля — 2–4, не вполне надёжный, поскольку аккуратность использования требует дисциплинированности и внимания, чего в подростковом возрасте особенно не хватает. Барьерным методам в большинстве клинических ситуаций присвоен критерий приемлемости 1 (нет ограничений). Однако есть и исключения:

- при раке шейки матки, цервикальной интраэпителиальной неоплазии использование шеечного колпачка не рекомендовано;
- при высоком риске ВИЧ-инфицирования или у ВИЧ-позитивных пациентов не рекомендовано применение барьерных средств, содержащих ноноксинол-9 в качестве спермицида — препарат предрасполагает к микротравмам половых органов, что повышает вероятность заражения или местных проявлений у иммунокомпрометированных пациентов;
- на фоне хронических заболеваний мочевыводящих путей применение диафрагмы или спермицидов может повысить вероятность активизации инфекционного процесса.

Спермициды. Предотвращают заражение некоторыми ИППП. Печально распространён миф о том, что спермицид «убивает все известные микробы», поэтому метод нужно рекомендовать с большой осторожностью — бороться с мифами очень непросто. Индекс Перля тоже не на высоте — 3–21. Критерии приемлемости и ограничения совпадают с таковыми для барьерных способов.

Внутриматочные средства. В прежние времена существовало научно обоснованное мнение, что ВМС противопоказаны нерожавшим женщинам. Тем не менее ВОЗ присваивает использованию ВМС в возрасте от менархе до 20 лет (если в анамнезе не было родов) категорию 2 — использование возможно, преимущества превосходят вероятный риск, что подтверждают данные доказательной медицины[11]. Длительное применение внутриматочных контрацептивов

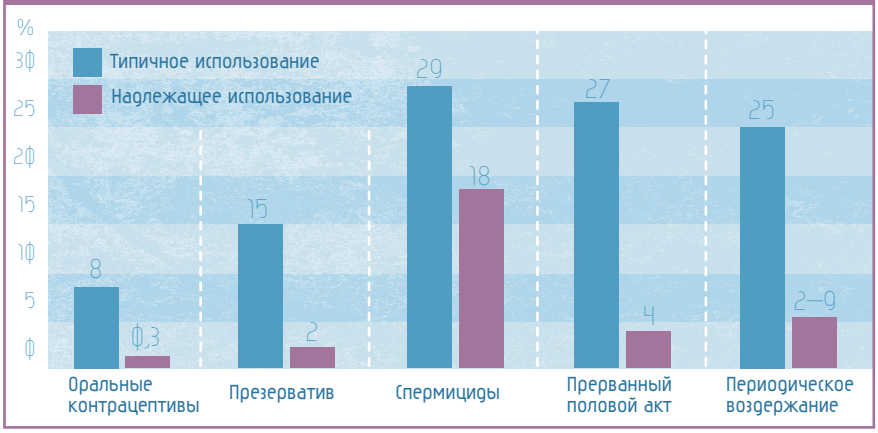
[Каждая пятая девушка 13–18 лет считает нормой наличие «двух и более» половых партнёров одновременно, каждая восьмая — «трёх и более».]

в этой возрастной категории не сопряжено с повышением риска бесплодия в будущем, также для этой возрастной группы нехарактерно увеличение частоты экспульсий. Медьсодержащие ВМС менее предпочтительны — менструальные выделения зачастую становятся более обильными, анемизируя пациентку[12]. Индекс Перля — 0,3–3,3. При планировании назначения внутриматочных средств следует с особым вниманием изучить критерии приемлемости для конкретной клинической ситуации: в зависимости от факторов индивидуального анамнеза пациентки критерии могут составить от 1 (полностью подходит) до 4 (невозможно применение).

Гормональная контрацепция. До настоящего времени метод используется в недостаточной степени из-за обилия мифов и отсутствия широкого распространения достоверной информации. Безусловный лидер по индексу Перля среди обратимых методов — 0,2–0,9 для наиболее распространённых эстроген-гестагенных средств. Многочисленные лечебные эффекты современной гормональной контрацепции позволяют дополнительно расширить врачебные показания к её использованию. На этом методе-фаворите следует остановиться подробнее — ввиду разнородности группы и рецептурности (см. ниже). Для женщин младше 35 лет, не курящих, не лактирующих и не имеющих склонности к тромбообразованию, критерий приемлемости составляет 1, в прочих случаях следует ориентироваться на клиническую ситуацию и данные анамнеза.

Голландский метод. Поскольку гормональные контрацептивы не защищают от ИППП/ВИЧ-инфекции и прочих сексуально-трансмиссивных инфекций, ведущую роль у подростков и молодёжи играет двойной метод предупреждения зачатия — сочетанное применение гормональных средств и презерватива, известное как «голландский дубль» или «метод пояса и подтяжек». Согласно данным анонимных опросов, каждая пятая (18,8%) девушка 13–18 лет не видит ничего страшного в наличии «двух и более» половых партнёров одновременно, каждая восьмая (12%) — «трёх и более». В реальности до совершеннолетия успевают сменить «трёх и более» половых партнёров 25% сексуально активных юных респонденток, что сопоставимо с аналогичным показателем взрослых женщин к 35–40 годам ($\rho>0,05$). Но самое страшное, что предохраняются от ИППП 70,9% подростков, из них постоянно — только половина (39,9%). Каждая восьмая (12%) сексуально активная девушка никогда не предпринимала никаких мер по предотвращению риска заражения ИППП/ВИЧ-инфекцией[3,5].

Эффективность различных контрацептивных средств: вероятность наступления нежеланной беременности в течение первого года использования



Требования к контрацепции

Тревожно низкий уровень соматического здоровья, неблагоприятный образ жизни, а также отличия молодого организма по некоторым морфофункциональным показателям (в первую очередь относящимся к репродуктивной системе) от полностью сформированного организма взрослого объясняют максимальную строгость требований к контрацепции для сексуально активных юных женщин[13,14]. Одно из них — требование тщательного учёта противопоказаний к использованию различных контрацептивных средств[15]. Согласно рекомендациям ВОЗ[14], контрацептивы, применяемые у подростков и молодёжи, должны соответствовать следующим критериям.

- Высокая степень надёжности и безопасности (предварительное определение степени риска, назначение современных средств, прежде всего гормональной контрацепции).
- Обратимость (это гормональные контрацептивы, барьерные и местные средства).
- Хорошая переносимость (в том числе безболезненность), простота и удобство применения.
- Защита от ИППП, а также ВИЧ-инфекции.
- Социальная и экономическая доступность как самого средства, так и консультации для его подбора.
- Возможность самостоятельного принятия решения и конфиденциальность использования метода.

Эстроген-гестагенные средства

Приоритет использования комбинированных эстроген-гестагенных препаратов у молодёжи в первую очередь обусловлен бесспорной эффективностью этой группы средств, что отражено в международных рекомендациях последних лет[4,15–17]. Прочие преимущества ис-

© RTimages / shutterstock

пользования этих контрацептивов в юном возрасте во многом связаны с дополнительными косметическими эффектами гестагенного компонента, однако в целом патогенетическое обоснование лечебного воздействия этих препаратов включает следующие пункты.

1. Блокада функциональной активности гипоталамо-гипофизарной системы подавляет ежемесячную овуляцию, столь же полезную для сохранения репродуктивных резервов женщины, как и длительная лактационная аменорея (более года), обеспечиваемая грудным вскармливанием. Во многом действие КОК имитирует именно этот природный механизм регуляции фертильности.

2. Поддержание постоянной концентрации эстрогена в сыворотке крови, что обеспечивает лучший контроль цикла (подросткам чрезвычайно свойственны нарушения менструального цикла).

3. Снижение концентрации простагландинов минимизирует вероятность аллергических реакций немедленного типа, позволяет ограничить выраженность воспалительного и болевого ответа (от коррекции болевых ощущений во время менструаций до профилактики воспалительных заболеваний органов малого таза).

4. Дистрофические изменения в эндометрии, наблюдаемые на фоне приёма комбинированных контрацептивов, снижают менструальную кровопотерю.

5. Повышение вязкости цервикальной слизи представляет собой запасной контрацептивный механизм, как правило, препятствующий зачатию даже в том случае, если вследствие погрешностей в применении метода овуляция всё же происходит. Повышение противоинфекционной резистентности цервикального канала — дополнительный бонус этого механизма.

Горизонты выбора

Подросткам и молодым женщинам в подавляющем большинстве случаев подходят современные низкодозированные эстроген-гестагенные контрацептивы (содержащие 20–30 мкг этинилэстрадиола или эквивалентную дозу эстрогена, идентичного натуральному). А вот их гестагенный компонент может быть представлен довольно широким спектром действующих агентов. Выбирать препарат врачу приходится именно с учётом последнего; гестаген может быть представлен производными 19-нортестостерона II–III поколений (левоноргестрел, дезогестрел, гестоден), а также соединениями IV поколения — производным спиронолактона дроспиренон и «гестагеном-гибридом» диеногестом.

Левоноргестрел. Если девушка не нуждается в дополнительных неконтрацептивных эффектах препарата, ей может подойти средство с левоноргестрелом. Сделав такой выбор, пациентка получит не только «базовую комплектацию» в виде подавления овуляции, но и «дополнительные опции»: снижение риска доброкачественных дисплазий молочных желёз, эктопической беременности, ретенционных кист яичников, анемии и ВЗОМТ.

Гестоден. Этот прогестаген обладает незначительным антиандрогенным эффектом, за счёт чего оказывается способным бороться с лёгкими формами андрогензависимых дермопатий, мастопатией и дисменореей.

Дезогестрел благодаря своей высокой селективности оказывает более выраженное антиандрогенное действие и может победить даже клинически значимые формы акне и себорейного дерматита.

Диеногест благодаря максимальной тропности к эндометрию, а также благодаря антиэстрогенному, выраженному антипролиферативному, противовоспалительному и антиангиогенному влияниям наиболее действенно (из всех гестагенов) борется с эндометриозом.

Дроспиренон объединил в себе большинство перечисленных неконтрацептивных эффектов и на сегодняшний день по праву считается наиболее подходящим гестагеном для применения у молодых девушек. Он обладает значительной антиминералокортикоидной и антиандрогенной активностью, за счёт чего, снижая альдостерон-ренинovое соотношение[18,19], существенно облегчает проявления синдрома предменструального напряжения, улучшает самочувствие и настроение, а также эффективно уменьшает косметически значимые проявления юношеской гиперандрогении[20,21]. Дроспиренон входит в состав четырёх зарегистрированных в Российской Федерации комбинированных гормональных контрацептивов

для двух режимов: в течение 21 дня с последующим перерывом на 7 дней (21/7; например, «Мидиана») либо в течение 24 дней применения активных таблеток и 4 дней плацебо (24+4; например, «Димиа»). В официальной инструкции значатся лечебные показания — акне, предменструальный синдром.

С учётом разумных ограничений

Современные эстроген-гестагенные средства, обеспечивая высокую контрацептивную эффективность при низкой частоте побочных реакций, согласно рекомендациям ВОЗ, при необходимости контрацепции могут быть использованы у юных женщин с момента менархе. Как уже было сказано, перечень ограничений и противопоказаний, которые необходимо учитывать при подборе препарата, содержат: «Медицинские критерии приемлемости использования некоторых методов контрацепции», «Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции»[4,16].

Нужно отметить, что для обсуждаемого возраста (15–24 года) список противопоказаний, по понятным причинам, несколько короче, нежели для женщин старшего возраста. В частности, нерегулярные менструации в этом случае ограничением к приёму эстроген-гестагенных средств не считают, напротив, назначение гормональных контрацептивов обеспечивает контроль длительности цикла и профилактику маточных кровотечений пубертатного периода.

Избыточную массу тела и курение также не рассматривают в качестве «уважительной причины» для категорического отказа от гормональной контрацепции (категории приемлемости 1–2). К счастью, состояния, при которых приём этих средств действительно следует ограничить, на сегодняшний день у юных и молодых женщин выявляют редко. Однако при подборе гормонального контрацептива все они должны быть тщательно учтены. Опасность представляют заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, глубокий венозный тромбоз), неврологические нарушения (мигрень с аурой), некоторые новообразования (опухоль печени, рак молочной железы) и инфекционные заболевания (гепатит), приём рифампицина и гризеофульвина, а также большинства противосудорожных препаратов (фенитоин, барбитураты).

Так ли они безалаберны?

В 2011 году в США было завершено беспрецедентно масштабное проспективное контролируемое когортное исследование. Изучали контрацептивную надёжность различных эстроген-гестагенных средств при типичном приёме, то есть считали индекс Перля «в полевых условиях». В работе приняли участие 52 218 женщин, — по-видимому, организаторам исследования хотелось раз и навсегда достоверно и максимально убедительно снять все возникающие вопросы. Один из любопытных выводов исследователей касался именно подростков: оказалось, что эффективность применения этих средств (при полной комплаентности и приёме в строгом соответствии с инструкцией) у молодёжи вдвое выше, чем у взрослых женщин (7% незапланированных беременностей против 14% соответственно!).

В том же исследовании было продемонстрировано преимущество режима с укорочением безгормонального интервала (24+4). Индекс Перля у девушек, использовавших препараты в режиме приёма «21/7», составил 5,1 (3,7–6,8; ДИ 95%), в то время как при приёме в режиме «24+4» он оказался вдвое меньше — 2,5 (2,1–2,9; ДИ 95%). Откорректированный показатель относительного риска для всех комбинированных контрацептивов в режиме приёма «24+4» (по сравнению с режимом «21/7») у подростков составил 0,5 (0,4–0,7; ДИ 95%)[22].

Возможные причины этого были описаны в другом исследовании[23] — дело в том, что схема «24+4» более действенна в отношении подавления функции яичников (а соответственно, и роста фолликулов). К тому же меньшая продолжительность безгормонального интервала сокращает и длительность кровотечения, а ежедневный порядок приёма достоверно дисциплинирует юную потребительницу, снижая вероятность ошибок применения средства.

[Эффективность эстроген-гестагенных средств у молодёжи вдвое выше, чем у взрослых (7% незапланированных беременностей против 14%!).]

Таким образом, перечисленные данные и нюансы складываются в такую картину: среднестатистической молодой девушке 15–25 лет наилучшим образом подойдёт эстроген-гестагенный контрацептив, содержащий 20 или 30 мкг этинилэстрадиола (или эквивалентную дозу идентичного натурального эстрогена) и гестаген последнего поколения; предпочтительный режим дозирования — 24+4 (все характеристики сведены воедино, в том числе у препарата «Димиа»). При таком назначении помимо надёжной контрацепции молодой девушке обеспечены избавление от юношеской гиперандрогении, сохранение её репродуктивного резерва (прекращение расточительных овуляций «вхолостую») и соматического здоровья.

Единственное, что может добавить к этому акушер-гинеколог, желая блага своей пациентке, — проинформировать её о необходимости дополнительной защиты от ИППП с помощью презерватива («голландский дубль»). В этом случае врач, прощаясь со своей подопечной, имеет право вполне обоснованно надеяться, что в своё время она разумно распорядится сохранённым совместными усилиями «золотым репродуктивным запасом». SP

Библиографию см. на с. 102–103.

24 + 4

ДИМИА®

20 мкг этинилэстрадиола
3 мг дроспиренона

Сгладить гормональные колебания

Микродозированный оральный контрацептив с дроспиреноном и преимуществами режима 24+4

- Режим 24+4 обеспечивает более стабильный гормональный фон
- Дополнительный срок лечебного воздействия дроспиренона усиливает косметические эффекты
- Наличие 4 таблеток плацебо облегчает соблюдение режима приема, повышая надежность контрацепции

Гедеон Рихтер

Реклама

StatusPraesens

Для библиографических ссылок

• Унанян А.Л., Сидорова И.С., Коссович Ю.М., Бабурин Д.В. Гиперплазия эндометрия: куда идёт наука и где она встретится с практикой? // StatusPraesens. М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2013. — №2 [13]. — С. 81–88.

• Рябинкина Т.С., Катаева О.А. Молочные железы возвращаются гинекологам. Что дальше? // StatusPraesens. М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2013. — №2 [13]. — С. 90–94.

via scientiarum

поросль инноваций

Гиперплазия эндометрия: куда идёт наука и где она встретится с практикой?

Авторы: Ара Леонидович **Унанян**, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; Ираида Степановна **Сидорова**, член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. той же кафедры; Юлия Михайловна **Коссович**, аспирант той же кафедры; Дмитрий Валерьевич **Бабурин**, аспирант той же кафедры (Москва)

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

В учебнике «Курс патологии» Я.Л. Рапопорта 1956 года описанию известных на тот момент теорий онкогенеза было посвящено не более 2–3 страниц. Сегодня знания человечества по этой проблеме составили бы многие тома. Благодаря развитию биохимии, иммуногистохимии, молекулярной биологии, генетики и даже эпигенетики запутанная история гиперплазии и рака эндометрия постепенно обрастает подробностями.

В этой статье речь пойдёт о новейших достижениях науки, ещё немного продвинувших вперёд понимание патогенеза и возможностей лечения таких непростых по происхождению состояний, как гиперплазия и рак эндометрия. Эти открытия (затрагивающие ферменты, апоптоз, метилирование ДНК, «спящие» и «пробуждающиеся» гены) рисуют нам яркие перспективы ближайшего будущего, когда с помощью индивидуальной генной таргетной терапии можно будет полностью избавлять женщину от гиперплазии и даже рака эндометрия. Как уже сегодня происходит с острым лимфобластным лейкозом — в марте 2013 года медики из Нью-Йорка[1] сообщили о том, что это неизлечимое заболевание было полностью устранено с помощью генной терапии за 8 дней у одного пациента и за 8 нед ещё у четырёх.

Фантастика? Реальность 2013 года.

В наши дни гиперплазию эндометрия расценивают преимущественно как результат патологической эстрогензависимой перестройки железистого и (в меньшей степени) стромального компонентов эндометрия. При этом точный механизм происходящих изменений до сих пор не ясен[2–4], хотя ряд безусловно причинных факторов уже обнаружен — это гормональные (в первую очередь гиперэстрогенизм*, абсолютный или относительный) и иммунный дисбаланс, а также воспаление. Роль гиперэстрогенизма как одного из главных виновников происходящего доказывает масштабная

* Комментарий SP: если при словообразовании корень (мотивирующая основа) представлен существительным («oestrogen»), то для обозначения патологического состояния следует использовать суффикс «-ismus», а не «-ia».

распространённость перечисленных нарушений у больных с синдромом поликистозных яичников и хронической ановуляцией. Дополнительным подтверждением этого постулата служит тот факт, что раннее (до 12 лет) менархе и поздняя (после 50 лет) менопауза — физиологические состояния! — также сопряжены с увеличением риска гиперпластических изменений эндометрия в 2–2,5 раза[5]. По всей видимости, «спусковым крючком» в этих ситуациях оказывается именно несбалансированный, пролонгированный гиперэстрогенизм.

Итак, откуда он берётся и какие тут появились новости?

[Нарушения жирового обмена столь значимы при гиперплазии эндометрия, что врачебные рекомендации женщинам с ожирением должны быть однозначными — нужно худеть!]

Жировой абсолют

Применительно к абсолютному гиперэстрогенизму ведущую роль в его формировании (помимо давно известной гиперандрогенемии, обеспечивающей избыток субстрата для продукции эстрогенов) играют нарушения жирового обмена. Именно в этом направлении открытия последнего десятилетия заметно обогатили патогенетические представления. В процесс включаются сразу несколько механизмов.

Во-первых, дефекты метаболизма естественным образом реализуются в нарастание объёма висцерального жира. А адипоциты, как известно, проявляют большие «таланты» в синтезе и накоплении стероидных гормонов: практически весь эстрон (90–97%) синтезируется именно в жировой ткани (периферическая внегонадная ароматизация андростендиона). Стало быть, чем больше адипоцитов, тем активнее они «выдают» эстрон.

Актуальнее, чем всегда

Современные реалии остро и настоятельно диктуют необходимость результативного изучения причин предраковых и онкологических состояний слизистой оболочки матки: заболеваемость раком эндометрия неуклонно растёт — сегодня он занимает второе место (после рака молочной железы) по встречаемости в ряду злокачественных опухолей женской репродуктивной системы[6]. Не менее сурово ведут себя гиперпластические процессы эндометрия — их частота в структуре гинекологических заболеваний колеблется от 20 до 50% (и не имеет при этом тенденции к снижению[3,7]), а катастрофически частыми последствиями остаются нарушения репродуктивной функции и даже малигнизация[8,9].

Во-вторых, ситуацию усугубляют часто сопутствующие ожирению инсулинорезистентность и гиперинсулинемия (сахарный диабет 2-го типа). После активации инсулиновых рецепторов в эндометрии падает синтез белков, связывающих инсулиноподобный фактор роста 1-го типа (ИПФР-1) — уровень последнего растёт, что в присутствии эстрадиола результирует скачок пролиферативной активности слизистой оболочки матки[11]. Кстати, гипоинсулинемия (сахарный диабет 1-го типа) не менее опасна, так как приводит всё к тому же росту концентрации ИПФР-1 (опосредованно через повышение уровня соматотропного гормона). Вот почему сахарный диабет «подогревает» риск эндометриальной гиперплазии в 2 раза. Существование этой неудачной взаимосвязи дополнительно подтверждает высокая частота нарушений углеводного обмена у пациенток с гиперплазией эндометрия — она колеблется от 30 до убедительных 80%[8,10].

В-третьих, в игру дисфонического оркестра вступает партия яичникового стероидогенеза. Инсулин и ИПФР-1, действуя в унисон с ФСГ, подстёгивают ароматазную активность клеток яичниковой гранулёзы, тем самым ещё больше увеличивая синтез эстрадиола. Одновременно тека- и стромальные клетки яичников «выставляют» на свою поверхность необычно большое число рецепторов (гиперэкспрессия) лютеинизирующего гормона — в итоге растёт ЛГ-зависимый синтез андростендиона (субстрата для трансформации в эстрон адипоцитами)[11].

К числу прочих факторов роста, «замешанных» в аномальной трансформации структур эндометрия, относят эпидермальный фактор роста и ростовой фактор сосудистого эндотелия (надо ли говорить, что основной медиатор и для их продукции — эстрогены?![11]). Последний становится «автором» неоангиогенеза в эндометрии, без чего невозможны активный рост и диссеминация злокачественных новообразований[12].

Из всего вышесказанного вытекает парадоксальная на первый взгляд врачебная рекомендация — женщинам с гиперплазией эндометрия и избыточной массой тела нужно похудеть!

Распутье относительного гиперэстрогенизма

Эндометрий — гормонально зависимая ткань, чрезвычайно чувствительная не только к эстрогенам; для неё важен также и прогестерон. Вот почему гиперэстрогения возможна и при нормальном содержании эстрогенов: если они не уравновешиваются нужным влиянием прогестерона, то возникающий дисбаланс (относительный гиперэстрогенизм) может стать толчком к развитию гиперплазии. Итак, недостаток прогестерона — самая очевидная причина относительно гиперэстрогенизма. Но не единственная. Именно тут накопились интересные новости.

Поскольку точкой приложения гормонов и факторов роста служат специфические рецепторы (расположенные в цитоплазме и ядре клетки), то причиной патологической пролиферации может стать «поломка» именно на этом уровне. Любопытно, что «глухой» рецепторный аппарат (например, не получивший должного развития или повреждённый

© Дарья Филин / Фотобанк Лори

в результате воспаления, химического или механического воздействия) иногда спасает от гиперплазии при истинном гиперэстрогенизме. Однако другая сторона медали — гиперэкспрессия рецепторов эстрогена (когда плотность рецепторов заметно подрастает) — может стать причиной гиперплазии эндометрия даже в условиях относительно низкого содержания эстрогенов в крови[3,13].

Немалую лепту в генез гиперпластического процесса вносят хронический эндометрит и эндоцервицит. Дело в том, что персистирующее воспаление в железистых и стромальных клетках функционального слоя эндометрия неодинаково сказывается на плотности разных рецепторов: число рецепторов к прогестерону снижается гораздо чувствительнее, чем рецепторов к эстрогену. При этом чем сильнее воспаление, тем меньше рецепторов[14,15]. Таким образом, даже при нормальных уровнях эстрогенов и прогестерона воспроизводится ситуация относительного гиперэстрогенизма, когда влияние эстрогенов не уравновешивается должной активацией рецепторов к прогестерону.

[С точки зрения эндокринной регуляции 7-дневный перерыв в приёме эстроген-гестагенных средств можно сравнить с американскими горками — настолько экстремальны гормональные колебания.]

Лечим рачительно

Развитие патогенетических воззрений в области гиперплазии эндометрия идёт семимильными шагами. Генетическая и таргетная терапия пока ещё не дошли до внедрения в практику (до этого, кстати, осталась пара лет), следовательно, пока приходится выбирать методы традиционные — от обязательного раздельного лечебно-диагностического выскабливания слизистой оболочки матки, последующего динамического наблюдения и противорецидивной терапии (результативность которой крайне сомнительна) вплоть до удаления матки, к которому прибегают при рецидивирующей гиперплазии эндометрия в сочетании с пролиферативными заболеваниями миометрия, такими как миома матки, аденомиоз.

Безусловно, лечебную тактику при гиперплазии слизистой оболочки матки диктует в первую очередь морфология (простая, сложная гиперплазия либо гиперплазия с атипией), но также важны возраст пациентки, сопутствующие гинекологические и экстрагенитальные заболевания. Два противоположных полюса спектра лечебных тактик — медикаментозная терапия, если не найдены атипические клетки, и гистерэктомия пациенткам пери- и постменопаузального возраста с атипической гиперплазией.

Именно на предотвращение ненужных гистерэктомий и органосохраняющие тактики нацелены в последнее время интеллектуалы от акушерства и гинекологии. Комбинация медикаментозных и малоинвазивных методов лечения позволяет ограничить количество

© Yeko Photo Studio / shutterstock

радикальных операций, что очень важно для пациенток репродуктивного возраста. Основной целью в лечении пациенток этой категории всегда было и будет устранение чрезмерной пролиферации и восстановление нормальной секреторной трансформации эндометрия.

Женщинам репродуктивного возраста гораздо более свойственна, конечно же, гиперплазия эндометрия без атипии. «Нормальность» эндометрия позволяет с уверенностью назначать средства, попросту «выключающие» циклические изменения слизистой оболочки матки. Одного этого бывает достаточно для прерывания патологического процесса. Безусловные лидеры по приостановке физиологического менструального цикла — контрацептивы, как комбинированные, так и чисто прогестиновые. Причём первым явно принадлежит пальма первенства (и это новости, которые было бы неплохо учитывать при врачебных назначениях): помимо более удобного для пациентки режима регулярных менструальноподобных кровотечений (без кровотечений прорыва, типичных для прогестиновых препаратов) комбинированные средства предпочтительнее и в смысле вероятности рецидива — его частота на фоне приёма чисто прогестиновых контрацептивов составляет 30,3%[16]. Кстати, внутриматочные системы с левоноргестрелом также не спасают от рецидивов 13,7% женщин[16].

Однако стоит сделать важное замечание: лечебный эффект комбинированных контрацептивов напрямую зависит от характеристик входящих в состав прогестинов, — например, согласно последним данным, наиболее яркое действие на эндометрий проявляют 19-норстероиды: левоноргестрел, дезогестрел, гестоден. Препараты с этими гестагенами снижают риск рака эндометрия на 45–50%[17].

Остроумная инновация

Интересна одна из малоиспользуемых в практической медицине возможностей эстроген-гестагенных средств: чтобы усилить их профилактический эффект в плане гиперплазии эндометрия, может быть применён так называемый пролонгированный режим, когда монофазный препарат принимают последовательно без стандартного 7-дневного перерыва — 42 или 63 дня.

Действительно, ежемесячное кровотечение на фоне приёма таких препаратов — не что иное, как результат резкого падения концентрации гормонов в крови после их отмены, а не физиологически обусловленная цикличность гормонально зависимого процесса. Нужен ли такой скачок женщине с гиперплазией? Нет! Подобные колебания сами по себе могут повышать риск дисгормональных гинекологических заболеваний[18,19] и сопряжены с появлением «симптомов отмены» — головной боли, отёков, масталгии[4]. С точки зрения эндокринной регуляции 7-дневный перерыв в приёме гормонов можно сравнить с американскими горками — настолько экстремальны гормональные колебания. Пролонгированный режим приёма комбинированных контрацептивов полностью устраняет любую возможность таких «кульбитов», сокращая при этом количество менструаций и побочных эффектов, а также обеспечивая дополнительное лечебное действие[20,21].

С практической точки зрения важно, что для применения в пролонгированном режиме лучше всего подходят не микродозированные, а низкодозированные препараты, обеспечивающие бóльшую стабильность гипоталамо-гипофизарной системы. Один из действенных вариантов — сочетание 30 мкг этинилэстрадиола и гестодена (например, «Линдинет 30»), что позволяет добиться надёжного контроля цикла и быстрой регрессии эндометрия в пролиферативной фазе. За счёт стабильности гормонального фона сами женщины переносят такое лечение хорошо. К тому же, как известно, гестоден (производное 19-нортестостерона) обладает слабым антиальдостероновым эффектом, благодаря чему уменьшает частоту и выраженность эстрогензависимых побочных эффектов, связанных с задержкой жидкости (масталгия, увеличение массы тела).

Есть, однако, одно неудобство: пролонгированный режим приёма эстроген-гестагенных средств может сопровождаться кровотечениями прорыва — это вариант нормальной реакции эндометрия на непрерывное поступление прогестинов. В связи с этим необходимо доступно объяснять пациенткам природу таких кровянистых выделений и инструктировать о надлежащем поведении в сложившейся ситуации (продолжить приём препарата, оценить и регистрировать объём кровотечения)[7].

Рецепторы и таргетная терапия

Мечта человечества, во многих областях уже даже частично реализованная, — навсегда излечиться от болезни, выпив одну таблетку. Применительно к неинфекционным патологическим процессам ключ к решению этой проблемы, конечно, спрятан в понятии рецепторного аппарата как группы молекул на поверхности клетки либо в её цитоплазме или ядре. Чем «эксклюзивнее» такой рецептор, тем более точечным будет воздействие.

Если говорить о «точечной» терапии эстрогензависимых опухолевых заболеваний, то первые попытки были предприняты во второй половине XX века. Идея заблокировать рецепторы к эстрогену нашла своё воплощение в 1971 году: был создан первый конкурентный ингибитор периферических эстрогеновых рецепторов (антиэстроген) тамоксифен. Почти одновременно увенчалась успехом здравая мысль о перекрытии каналов синтеза эстрогенов, главного лиганда указанных рецепторов: на фармацевтическом рынке появился первый ингибитор ароматазы аминоглутетимид (напомним, что без ароматазы андростендион не может превратиться в эстрон). Однако большое количество побочных эффектов и неизбирательность действия продиктовали необходимость усовершенствования этих групп препаратов, и сегодня на рынке представлены их более удачные преемники.

Тем не менее непрекращающиеся попытки найти рецепторы или поверхностные молекулы, специфичные только и исключительно для патологически изменённых клеток, позволили к 2001 году вывести любопытное понятие «таргетной терапии» (от англ. target — мишень) и даже синтезировать и довести до промышленного производства первый препарат этой группы. Точки приложения при этом остались прежними — полная или частичная блокада рецепторов гормонов и факторов роста. Именно поэтому обе группы препаратов, антиэстрогены и блокаторы ароматазы, можно считать прародителями таргетной терапии.

Таргетная терапия («терапия цели», молекулярная таргетная терапия) — новое слово в лечении пролиферативных заболеваний, в первую очередь опухолей. Основная идея метода — целенаправленное молекулярное избирательное воздействие на клетки, имеющие те или иные характерные для неоплазий генетические дефекты. Атака направлена на специфическую молекулу, непосредственно связанную с ростом опухолевых клеток. Здоровые клетки (а значит, и ткани организма) не имеют такой молекулы, а поэтому могут спокойно наблюдать за ходом битвы «из партера». Это сводит к минимуму побочные эффекты, характерные для всех классических методов терапии онкозаболеваний — оперативного, лучевого и химического.

Таргетные препараты можно применять как самостоятельно, так и в сочетании с традиционными методами лечения опухолей: химиотерапией и радиотерапией; как с профилактическими целями для предупреждения рецидивов, так и в ходе лечения пациентов с распространёнными, метастатическими формами болезни. Есть и ещё несколько несомненно сильных сторон — низкая токсичность и преимущественно пероральные формы препаратов, что позволяет пациентам проходить лечение вне стен стационара и в ряде случаев сохраняет их работоспособность.

Сегодня наибольшие успехи достигнуты в таргетной терапии почечно-клеточного рака и немелкоклеточного рака лёгкого (только в 2013 году для его лечения были зарегистрированы три новых препарата, причём один из них уже доступен на фармрынке России), а также рака молочной железы (лапатиниб). И это действительно воодушевляет — до появления таргетной терапии немелкоклеточный рак лёгкого, например, считался нечувствительным к лекарственной терапии вообще.

[До появления таргетной терапии немелкоклеточный рак лёгкого, например, считался нечувствительным к лекарственной терапии вообще.]

Названия представителей группы таргетных препаратов, ингибиторов протеинкиназ, оканчиваются на -ib от английского «inhibitor», а группы ингибиторов экспрессии рецепторов — на -mab (это моноклональные антитела против белков неоангиогенеза и опухолевого роста[22]; название происходит от английского «monoclonal antibody»).

Лейкоз: вылечить навсегда всего за 8 дней

Специалисты Мемориального онкологического центра Слоан-Кеттеринг в Нью-Йорке в марте 2013 года сообщили о пяти случаях длительной ремиссии у пациентов с острым лимфоластным лейкозом. Ремиссия продолжается уже от 5 мес до 2 лет[1]. Добиться таких результатов они смогли, сочетая таргетную и генную терапию.

На поверхности незрелых В-лимфоцитов, неконтролируемая пролиферация которых как раз и составляет основную проблему, выявлен трансмембранный белок CD19, присущий только злокачественно перерождённым клеткам. С помощью вирусного вектора получилось ввести в геном цитотоксических Т-лимфоцитов пациентов ген, с помощью которого Т-лимфоциты находили клетки с CD19 на мембране, а затем уничтожали их. Генноинженерные Т-лимфоциты, введённые в кровоток пациента, при встрече с В-лимфоцитами, по сути, «проверяли у них документы» на предмет CD19 и «уличённых в преступлении» немедленно уничтожали. У всех пяти больных злокачественный рост после такой терапии стал неопределяемым.

Сейчас учёные готовят испытание на группе из 50 пациентов. Однако даже первые результаты вселяют надежду, что человечество уже не так далеко от решения проблемы рака как таковой. Ведь 8 дней — длительность лечения обычного острого ринита, сиречь насморка.

Гиперплазия и рак эндометрия — на очереди; проходят II и III фазы исследований (доклиническую и клиническую) средства, зарекомендовавшие себя перспективными: бевацизумаб и темсиролимус[23]. Их появления придётся подождать, однако уже сегодня российские учёные предложили оригинальный способ почти таргетной терапии.

Точно в цель

Относительный гиперэстрогенизм, как уже было сказано, зачастую связан с «поломкой» на уровне рецепторов, главным образом прогестерона. «Глухие» рецепторы портят всю картину даже при нормальной прогестероновой секреции, потому что эстрогены реализуют свои эффекты, а прогестерон — нет. Отсюда возникла интересная мысль: оценить число и активность рецепторов до назначения терапии, ведь комбинированные контрацептивы и чисто прогестиновые средства в этом случае будут бесполезны.

Данные, полученные в результате отечественного исследования (2010)[24], позволили его авторам предложить алгоритм назначения препаратов для лечения гиперплазии без атипии, основанный на иммуногистохимическом анализе экспрессии α-эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, а также маркера пролиферации Ki-67 в эпителии желёз и клетках стромы эндометрия. Высокий (11–15 баллов) иммуногистохимический индекс рецепторов прогестерона обосновывает рациональность гормонотерапии комбинированными контрацептивами, прогестагенами и левоноргестрелсодержащими ВМС. Низкий (1–5 баллов) индекс этих же рецепторов, неравномерное их распределение (вплоть до зон абсолютного отсутствия) в железистом компоненте эндометрия — фактор риска невосприимчивости к прогестагенам (в частности, такая ситуация может возникнуть при сопутствующей резистентности к инсулину).

Кстати, один из предлагаемых сегодня способов взаимодействия с «глухими» рецепторами — сочетанное применение эстроген-гестагенного средства (например, того же «Линдинета 30») и бигуанидов (метформина — «Глюкофаж»), позволяющее добиться увеличения экспрессии рецепторов[25–27].

© FooTToo / shutterstock

[Если причиной гиперплазии служит недостаток прогестероновых рецепторов при инсулинорезистентности, то сочетание эстроген-гестагенных средств и метформина может усилить экспрессию рецепторов.]

Генетика стучится в дверь

Углубляясь в ювелирные механизмы чрезмерной и потенциально губительной пролиферации эндометрия, сегодня уже недостаточно говорить исключительно о нарушенной гормональной регуляции. Нельзя не упоминать о тех научных открытиях, которые накоплены в сфере генетического регулирования избыточной пролиферации. Открытие генов-супрессоров опухолевого роста в 1986 году стало одним из важнейших биологических достижений века. Эти знания определили принципиально иные подходы к решению таких глобальных проблем, как генетический контроль пролиферации и опухолевого роста. Однако для начала необходим небольшой экскурс в новый раздел науки — эпигенетику.

Пожалуй, эпигенетика (греч. επι — над, выше, внешний) — одна из самых молодых областей научных знаний. Выяснилось, что генетическая информация может пребывать в заблокированном состоянии, т.е. гены могут быть погружены «в спячку». Более того, оказалось, что блокировка части генома — нормальное явление, без которого невозможны ни функционирование клетки (фибробласт, например, выполняет одни функции, а лейкоцит — другие, хотя геном у них одинаковый; просто «спят» разные гены), ни нормальный клеточный цикл с запрограммированной гибелью клетки в его исходе (апоптозом). Если говорить в целом о значении эпигенетики, то с её появлением представление о классической формуле «генотип = фенотип» стало не таким однозначно линейным.

Один из главных механизмов блокировки генетической информации — метилирование ДНК, на котором стоит остановиться подробнее. Несколько упрощённо процесс блокировки генов можно представить так. Двухцепочечная ДНК, как известно, состоит из последовательности нуклеотидов, представленных хорошо знакомой нам четвёркой — аденином, гуанином, цитозином и тимином (Нобелевская премия 1962 года). Когда ген находится в активном состоянии, вдоль него передвигается фермент РНК-полимераза, разъединяет как «замок-молнию» две цепочки ДНК и с одной из них снимает копию в виде РНК,

Темы следующего номера:

Чем живут новые перинатальные центры? Сложности, удачные находки • Менструальные чаши как альтернатива привычной атрибутике гигиены у женщин • Маршрутизация пациентов: залог успеха лечения • Нет послеоперационным осложнениям и антибактериальным излишествам. Где компромисс? • Методика Хисаи Осада — органосбережение при распространённом эндометриозе • Вагинальный хирургический доступ: прорыв реконструктивной гинекологии • Прегравидарная подготовка с высокой комплаентностью: что разумно обогащать фолатами? • Лучший доступ для миомэктомии при планировании беременности • Кисты яичников: простой офисный прогноз

Подписка на следующий номер журнала уже открыта!

Чтобы получить по почте следующий номер журнала «StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак», достаточно вырезать бланк квитанции, заполнить его и оплатить.

Наши контакты:

телефоны редакции: +7 (499) 558 0253, +7 (499) 346 3902;
e-mail: info@praesens.ru; почтовый адрес: 105005, Москва, а/я 164.

Спасибо, что читаете нас! Мы делаем всё, чтобы вам было интересно!

[Внимание!] После оплаты квитанции свяжитесь с нами и сообщите свой точный адрес и телефон, чтобы своевременно получить свежий номер журнала.

Извещение	ООО «Статус презенс контент» (наименование получателя платежа)
	ИНН/КПП: 7701984958/770101001
	Номер р/с получателя: 40702810700000019553
	Наименование банка получателя: ВТБ 24 (ЗАО), г. Москва
	БИК: 044525716, К/С: 30101810100000000716
	Плательщик (Ф.И.О.):
	Адрес плательщика:
Кассир	Назначение платежа: Журнал StatusPraesens (укажите номер)
	Сумма платежа: 300 руб. (НДС не облагается, уведомление от 14.01.13 г., №3387А)
	Плательщик (подпись): Дата: « » 2013 г.
	ООО «Статус презенс контент» (наименование получателя платежа)
	ИНН/КПП: 7701984958/770101001
	Номер р/с получателя: 40702810700000019553
	Наименование банка получателя: ВТБ 24 (ЗАО), г. Москва
	БИК: 044525716, К/С: 30101810100000000716
	Плательщик (Ф.И.О.):
	Адрес плательщика:
Квитанция	Назначение платежа: Журнал StatusPraesens (укажите номер)
Кассир	Сумма платежа: 300 руб. (НДС не облагается, уведомление от 14.01.13 г., №3387А)
	Плательщик (подпись): Дата: « » 2013 г.

на основании которой потом «собирается» строго определённый белок, в дальнейшем выполняющий свою работу. Механизм блокировки процесса копирования генетической информации чрезвычайно прост: особый фермент (четыре разновидности ДНК-метилтрансферазы[28,29]) находит в цепочке ДНК цитозин и присоединяет к нему метильный радикал (-CH_3). Итог: участок ДНК начинает напоминать ежа — из всех цитозинов «торчат» метильные группы, в которые «упирается» РНК-полимераза. Транскрипция такого гена становится невозможной.

Любопытно, что ферментативному метилированию подвергаются не все подряд основания ДНК, а только цитозины, причём исключительно расположенные в последовательности «цитозин—гуанин» (в англоязычной литературе применяют аббревиатуру CpG — cytosine-phosphate-guanosine, «цитозинфосфат-гуанин»). Присоединение метильной группы всегда переводит ген в статус неактивного — в общей сложности для погружения гена «в спячку» метилированию обычно подвергаются 70—80% всех CpG-последовательностей[30].

Сами по себе CpG-последовательности расположены в ДНК хаотично, рассеянно, однако в некоторых областях концентрация таких последовательностей резко увеличена — в виде CpG-островков (кластеров) с короткими, от 500 до 5000 пар нуклеотидов, участками, где содержание «цитозин—гуанин» высококонцентрированно и превышает 60%. Примечательно, что такие кластеры всегда располагаются вблизи регуляторных областей генов (промоторов) и крайне редко метилируются, для чего предусмотрены отдельные механизмы защиты.

[У фибробласта одни функции, а у лейкоцита — другие, хотя геном у них одинаков; просто «спят» разные гены. «Сноотворным» служит метилирование ДНК.]

Возвращаясь к вопросу о практической значимости этих безусловно важных научных сведений, следует указать, что в неопластических клетках на самых ранних этапах их злокачественной «карьеры» наблюдают тотальное гипометилирование генома (а точнее, рассеянных CpG-динуклеотидов, так как CpG-островки не могут быть объектами деметилирования по определению). Гипометилированию (проще говоря, «пробуждению») подвергаются гены в части рассеянных CpG-последовательностей, а вот CpG-островки, обычно работающие в качестве регуляторов считывания информации (транскрипции), наоборот, метилируются чрезмерно. Итог — «пробуждение» тех генов, которые должны спать, и стабильная «спячка» обычно активных генов-контролёров, среди которых часто встречают весьма и весьма ценные, например гены-супрессоры опухолевого роста или гены репарации[31]. А эти гены «спать» не должны.

По-видимому, важную роль в этом процессе играет повышение метилтрансферазной активности, зачастую предшествующее злокачественной трансформации клеток, в том числе и эндометрия[29,32]. Описанный дисбаланс метилирования, изменяя структуру хроматина и переводя его в активное состояние, в конечном итоге приводит к общей нестабильности. Подтверждением тому служит обнаружение гиперметилирования регуляторной (промоторной) области гена-супрессора опухолевого роста при плоскоклеточном раке лёгкого[30], гена эстрогенового рецептора при злокачественных новообразованиях толстой кишки (40—70%) и молочной железы (20—30%), а также в 60—70% случаев острых лейкозов[2,33,34]. В канцерогенез эпителиальных опухолей человека наиболее часто вовлечены такие гены-супрессоры, как *p16, MLH1, RASSF1, GSTP1, RAR-b HIC1, MGMT, N33* и *CDH1*[35].

Получается, что количественное определение аномального ДНК-гиперметилирования — впечатляюще перспективный биомаркер канцерогенеза. Есть надежда, что в обозримом будущем подобные методы исследования окажутся доступны хотя бы для лечебных учреждений, оказывающих высокотехнологичную медицинскую помощь, а лет через десять в МКБ-12, например, появится нозологически значимый раздел «Нарушения метилирования ДНК».

Нобелевская премия по медицине 2002 года была присуждена группе учёных, описавших генетические и молекулярные механизмы апоптоза — запрограммированной гибели клеток. Программа апоптоза реализуется после чётко заданного количества делений клетки, что служит естественным ограничивающим фактором бесконтрольного роста. Совершенно неслучайная Нобелевская премия фактически ознаменовала новый рубеж развития медицинской науки — поиск эффективных средств для восстановления нарушенного апоптоза при гиперплазии и раке, в том числе эндометрия.

Ведь в целом гиперплазия эндометрия — одно из довольно сложных гинекологических заболеваний. Начать с того, что когда неясны причины, трудно назначить лечение. Особенно если учитывать мощный дрейф научных представлений, наблюдаемый в последние годы. В частности, сегодня учёные уже не признают линейной стадийности процесса от простой гиперплазии к гиперплазии с атипией. Об этом журнал SP уже писал* и получил от читателей ряд откликов, свидетельствующих, что эта мысль всё-таки ломает привычные представления врачей-практиков. Радует, что непрерывное накопление научных данных оставляет всё меньше белых пятен на карте патогенеза гиперплазии эндометрия, даёт нам в руки новые инструменты и технологии (тот же пролонгированный режим приёма эстроген-гестагенных средств) и рисует чрезвычайно привлекательные перспективы уже почти что завтрашнего дня.

Редакция журнала SP будет рада и дальше рассказывать своим читателям обо всех новостях в лечении гиперплазии эндометрия, а также о тех любопытных научных проектах, которые уже в недалёком будущем способны в корне изменить представления сегодняшнего дня. SP

* Кузнецова И.В. Нарушения менструального цикла и гиперплазия эндометрия: что мы лечим? // StatusPraesens. — 2012. — №3 [9]. — С. 41—46.

Библиографию см. на с. 102—103.

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

Линдинет 20

- Содержит минимальную дозу гормонов
- Комфортен при длительном применении

Линдинет 30

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

Регулон

- Восстановление гормонального фона после аборта и гинекологических операций

Гедеон Рихтер

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

Реклама

© Bo Valentino / shutterstock

всё в наших руках

Молочные железы возвращаются гинекологам. Что дальше*?

Авторы: Татьяна Сергеевна **Рябинкина**, Ольга Александровна **Катаева**, StatusPraesens (Москва)

Ещё 2 года назад в акушерско-гинекологическом сообществе прозвучали данные о том, что каждая 11-я женщина в России и каждая 10-я в мире имеет риск заболеть раком молочной железы. Однако за прошедшее время цифры вновь изменились угрожающе — в группе риска находится уже каждая девятая женщина.

Проблем в сфере медицины молочной железы более чем достаточно: от вопросов подготовки специалистов до методологии скринингового обследования, от междисциплинарного взаимодействия до послеоперационной реабилитации женщин. Именно поэтому регулярные семинары «Репродуктивный потенциал России», как правило, включают дискуссионные клубы по актуальной маммологической тематике. Организаторы уже знают: под этот симпозиум нужно резервировать вместительный зал, ведь слушателей и участников будет много.

В отличие от заболеваний шейки матки, где у врача есть время (несколько лет) для визуализации и своевременного лечения любого патологического процесса, поражения молочной железы не оставляют специалисту подобной возможности. Если говорить о раке, перед врачом стоит небанальная задача: выявлять опухоли размером от 0,1 см. Тогда ещё не поздно лечить и вылечить. Соответственно, роль полноценного скрининга, единого — гинекологического и маммологического, — действительно велика, и согласно ещё приказу №808н, а сейчас уже новому, №572, заниматься этим надлежит акушерам-гинекологам. И хотя подобный подход требует дополнительных затрат сил и времени, однако именно так работает система предупреждения, выявления и лечения поражений этой локализации во всём цивилизованном мире.

* По материалам III Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: казанские чтения. Здоровье женщины — здоровье нации», Казань, февраль 2013 года, и Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: уральские чтения. Контраверсии повседневной жизни», апрель 2013 года.

Именно алгоритмам обследования и лечебной тактике в отношении заболеваний молочных желёз было посвящено тематическое заседание «Молочные железы возвращаются гинекологам. Что дальше?» (Казань, февраль 2013 года) под председательством проф. Виктора Евсеевича Радзинского (Москва). Модератор, предваряя выступления своих коллег, сформулировал пять ключевых проблем, свойственных всей практической маммологии в России:

1) отсутствие протокола единого гинекологического и маммологического скрининга;
2) низкое качество диагностики (только у 20% пациенток с опухолью молочной железы гинеколог выявляет новообразование);
3) недостаточная подготовка хирургов;
4) слабая послеоперационная реабилитация женщин;
5) сложности междисциплинарного взаимодействия гинекологической и маммологической служб.

Именно эти проблемы и предстоит решать в ближайшее время не только организаторам российского здравоохранения, но и каждому практикующему врачу, заинтересованному в качестве своего труда.

Заблуждения диагностики

Поддерживая идею обмена профессиональным опытом между специалистами разных клинических направлений, представитель онкологического сообщества доц. Олег Борисович Дружков (Казань) рассказал о диагностических и лечебных алгоритмах при заболеваниях молочной железы. Именно на подобные схемы опираются специалисты Республики Татарстан, гостеприимно принимавшей делегатов семинара.

В структуре онкологических заболеваний у женщин, причём не только репродуктивной системы, но и всех возможных локализаций, несомненным лидером выступает рак молочной железы — на его долю приходится 12,6% заболеваемости; это больше, чем для таких традиционных локализаций, как толстая кишка и кожа. Серьёзнейшая диагностическая проблема состоит в том, что самообследование малоэффективно и позволяет выявить опухоль молочной железы только при размерах новообразования от 12 мм*. В случаях рака это обычно соответствует запущенной стадии патологического процесса. Особенно тревожен тот факт, что рак молочной железы в последние годы «молодеет»: сегодня пик заболеваемости приходится на возраст 43–45 лет, и всё чаще ставят этот диагноз даже пациенткам более молодого возраста.

К сожалению, пока неизвестно, с чем связан стремительный рост заболеваемости раком молочной железы — на 33,8% за 7–8 лет**. Однако не может не радовать, что выживаемость пациенток с раком молочной железы также постепенно улучшается. В этом очевидна заслуга диагностического звена: несмотря на недостатки скрининга, выявлять опухоли всё же стали эффективнее, чем прежде. А с переосмыслением существующих алгоритмов диагностики и — в будущем — с появлением протоколов единого гинекологического и маммологического скрининга вполне обоснованно можно рассчитывать на улучшение ситуации. Бесспорно, маммолог и гинеколог должны работать вместе, в постоянном контакте, и задача этого врачебного тандема — не только ранняя диагностика, но и предотвращение рака молочной железы путём лечения доброкачественных заболеваний.

Факторы риска и стратегия борьбы

О ключевой взаимосвязи поражений молочных желёз и гинекологических болезней рассказала проф. Ирина Михайловна Ордиянц (Москва). Несмотря на то что эта тема звучит в медицинском сообществе уже не первый год, акушеры-гинекологи зачастую не имеют системных знаний о том, как диагностировать и лечить болезни молочных желёз, к какому специалисту и когда направлять пациентку.

К сожалению, в наши дни экологическая ситуация на планете нестабильна, что вкупе с влиянием образа жизни современного человека (несбалансированное питание, вредные привычки, стрессы мегаполисов) повышает риск заболеваний молочных желёз в 3,5 раза[1,2]. Фактором риска традиционно считался также возраст (обычно 55–60 лет), однако в последние годы всё чаще патологические процессы этой локализации, в том числе злокачественные, выявляют у молодых женщин, что сопряжено с нарушениями гормональной регуляции жен-

[К сожалению, пока неизвестно, с чем связан стремительный рост заболеваемости раком молочной железы — на 33,8% за последние 7–8 лет.]

Тезисы о главном

- Изолированных поражений молочной железы не бывает: болезни этой локализации диагностируют у 76–80,8% гинекологических больных, и наоборот — гинекологическая заболеваемость у этого контингента составляет 115%. На каждую женщину с болезнями молочных желёз приходится более одного гинекологического диагноза[1].
- При сохранённых яичниках у 92% женщин, перенёсших гистерэктомию, развивается заболевание молочных желёз[3].
- Согласно статистике 2010 года, в России каждая четвёртая операция на молочной железе (27%!) — повторная. Печальное следствие нехватки полноценной реабилитации пациенток[4].

* См. статью И.А. Алеева «Готовы ли гинекологи лечить заболевания молочных желёз? Коллегиальное обсуждение ситуации» в журнале SP №4 [10], с. 70–76.

** SP: Возможно, причину нужно искать в экологическом неблагополучии большинства населённых пунктов страны и в фактически бесконтрольной эксплуатации агропромышленных технологий — в одном из ближайших номеров журнала SP выйдет статья, посвящённая этой теме.

ской репродуктивной системы. Конечно, свой вклад в показатели заболеваемости вносят и современные репродуктивные парадигмы: у многодетных матерей риск маммологических заболеваний минимален, но таких женщин в наши дни очень немного. Не исключено также влияние генетических факторов[5].

К сожалению, распространённый фактор риска — артифициальный аборт, сопровождающийся настоящим гормональным шоком в женском организме: внезапная утрата гормональноактивной беременности значительно повышает вероятность доброкачественных дисгормональных заболеваний различной локализации[6].

Одним из современных факторов риска выступает стимуляция овуляции, поэтому женщинам с доброкачественными изменениями молочной железы такое фармакологическое вмешательство противопоказано, поскольку значительно повышает вероятность рака (в любом случае следует получать информированное согласие пациентки на подобную интервенцию)[7].

При некоторых гинекологических болезнях риск диффузных патологических процессов маммологической сферы повышен: так, например, происходит при предменструальном синдроме, дисменорее[8]. Узловые формы наблюдают у каждой третьей женщины с миомой матки, аденомиозом и гиперплазией эндометрия. При заболеваниях молочной железы у 87% женщин обнаруживают и гинекологические нарушения, а если их не лечить, то эти поражения рецидивируют более чем у половины пациенток (52%).

[Согласно статистике, 27% хирургических вмешательств на молочной железе — повторные, что демонстрирует недостатки послеоперационной реабилитации.]

Печальный факт: согласно статистике, 27% хирургических вмешательств на молочной железе — повторные, что служит ярким свидетельством недостатков послеоперационной реабилитации[8]. А поскольку в основе всех доброкачественных маммологических заболеваний лежат сочетанные формы дисгормональных нарушений, то послеоперационная реабилитация должна быть основана на индивидуальной гормональной терапии, подобранной в зависимости от стадии и выраженности патологического процесса. Этиопатогенетически такой подход основан на общности доброкачественных заболеваний маммологической сферы и гиперпластических поражений органов женской репродуктивной системы.

В исследовании 2012 года, проведённом на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН, приняли участие 93 пациентки с доброкачественными заболеваниями молочных желёз и операциями по поводу миомы матки в анамнезе, рандомизированные на три группы.

- 27 женщинам было назначено гормональное лечение различными препаратами в зависимости от гинекологического заболевания, состояния молочных желёз, эндокринных нарушений и объёма оперативного вмешательства: прогестагены для трансдермального и перорального приёма, комбинированные низко- и микродозированные эстроген-гестагенные препараты, агонисты гонадотропин-рилизинг гормона, дофаминэргические средства.
- 36 пациенток категорически отказались от гормональной терапии или имели к ней абсолютные противопоказания; они получали фитопрепарат на основе витекса священного («Мастодинон»), обладающий допаминэргическим действием и нормализующий концентрацию пролактина. Препарат назначали вне зависимости от менструального цикла без перерыва на 3–6 мес по 30 капель или 1 таблетке утром и вечером.
- 30 женщин подписали информированный отказ от консервативного лечения и составили группу контроля.

Анализ результатов показал, что консервативная послеоперационная реабилитация действительно эффективна. В ходе лечения заметно сократилось количество дней, в которые женщины испытывали боль, а интенсивность болевого синдрома, регистрируемая в дневниках по визуально-аналоговой шкале, также снизилась. Причём в группе, получавшей препарат витекса священного, сокращение болевых ощущений происходило быстрее и очевиднее: после 3-месячного курса женщины, получавшие гормональную терапию, отметили уменьшение боли на 23,6 мм по визуально-аналоговой шкале, а получавшие фитопрепарат — на 36,5 мм. В группе контроля болевые ощущения сохранились у 96,5% женщин, причём пациентки с локализованными формами мастопатии в 2,5 раза чаще отмечали усугубление болевого синдрома.

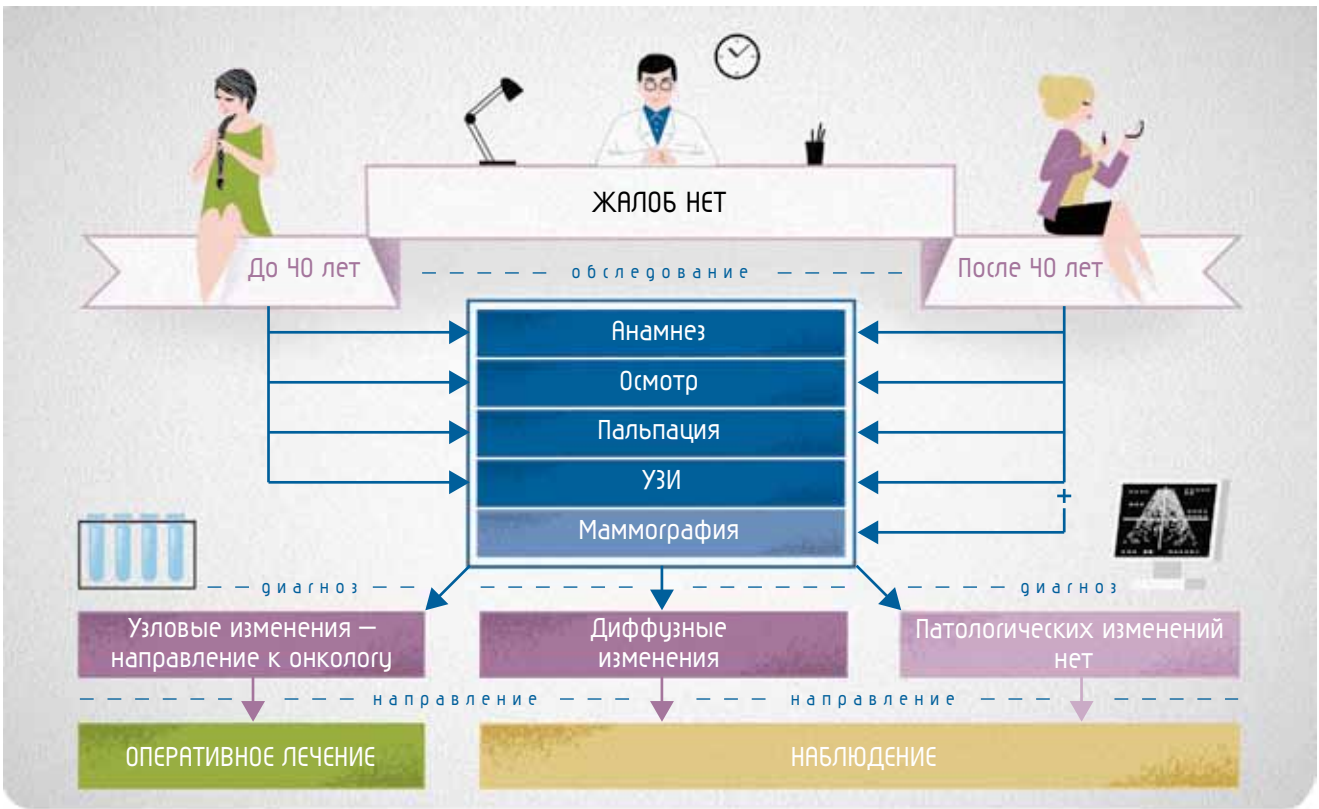
На фоне приёма препарата витекса священного уровень пролактина снизился до 391,75 мМЕ/л (верхняя граница нормы — 530 мМЕ/л); достоверных различий в содержании эстрадиола не было, зато концентрация прогестерона убедительно возросла (с 8,7±0,19 до 10,8±0,21 нмоль/л).

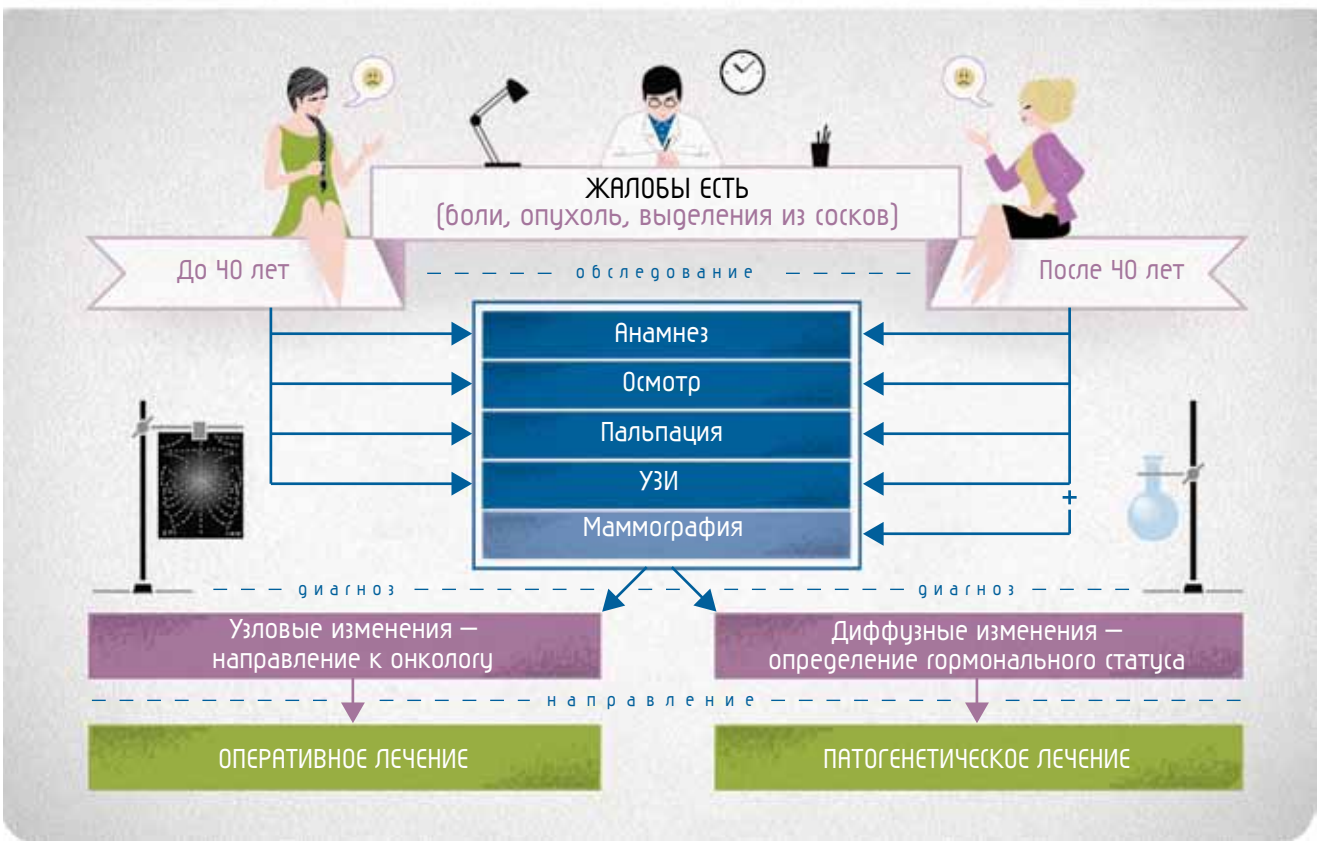
Контрольная ультразвуковая маммография спустя 3 мес лечения показала заметное улучшение картины (сокращение отёка железистого компонента, числа расширенных протоков и мелких кист, неровности контуров) у 76,1% пациенток, получавших гормональные средства, однако на фоне фитотерапии такую картину отмечали в сопоставимом числе случаев — 81,9%. И самое существенное наблюдение — на фоне реабилитации в обеих группах число рецидивов узловых форм мастопатии сократилось вдвое по сравнению с группой контроля.

Так, фитотерапия продемонстрировала не уступающую гормональным препаратам действенность в плане улучшения качества жизни и профилактики прогрессирования доброкачественных заболеваний молочных желёз. Напротив, у пациенток, не получавших реабилитации, оперативное лечение не улучшило состояния молочных желёз, а при сохранённых яичниках пролиферативные процессы даже прогрессировали с формированием новых локализованных образований. Очевидно, что изолированная хирургическая тактика неэффективна и не стабилизирует состояние молочных желёз у женщин с миомой матки и фиброзно-кистозной мастопатией.

Интересно, что препарат на основе *Vitex agnus castus* представляет собой не фитоэстроген, что ограничило бы его терапевтический потенциал, напротив, он скорее близок к антиэстрогенам[1]. Неплохие результаты при лечении препаратами витекса священного продемонстрированы во мно-

Болезни молочных желёз. Алгоритм обследования и тактика лечения





гих научных работах. Так, в двойном слепом исследовании сокращение выраженности мастодинии при приёме фитопрепарата отмечено у 74,5% пациенток (среди принимающих гестагены — 82%, плацебо — 36,8%)[9]. Ещё одно плацебо-контролируемое двойное слепое исследование показало снижение пролактина в крови у 86% пациенток, принимающих препарат на основе прутняка, у 65% восстановился менструальный цикл и уменьшились симптомы масталгии[10]. Таким образом, при непереносимости или противопоказаниях к приёму агонистов допамина назначение лекарственных препаратов на основе *Vitex agnus castus* представляет собой достойную терапевтическую альтернативу[11,12].

[Лекарственному препарату на растительной основе, произведённому по современным технологиям фитониринга, отныне можно доверять.]

«Слово, трава и нож»

Тема заболеваний молочных желёз, в частности их гормональной и альтернативной терапии, широко обсуждается на большинстве отечественных конгрессов и симпозиумов акушеров-гинекологов. Так, на Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: уральские чтения. Контраверсии повседневной жизни» (Екатеринбург, апрель 2013 года) проф. В.Е. Радзинский представил доклад, посвящённый перспективам фитотерапии в акушерстве и гинекологии.

Лечение травами — один из наиболее древних методов врачевания, но, как показывает современная наука, не только эффективность, но даже дозировка стандартных фитопрепаратов колеблется в широких пределах и зачастую непредсказуема. Тем не менее новые фармакологические технологии совершили революцию в области фитотерапии за счёт внедрения контроля качества на всех производственных этапах — от посева культуры до поставки лекарства в аптеку. В наши дни применяются такие новейшие технологии, как микроинкапсулирование, чёткое дозирование, изготовление премиксов*. Вообще идеология фитониринга (от phyto — «растение» и engineering — «конструирование») позволяет не просто контролировать весь процесс создания препарата на растительной основе (от посева сертифицированных семян, выращивания сырья в строго регламентированных условиях до поставки готового средства в аптеку), но и гарантировать пациенту эффективность терапии благодаря постоянству содержания активного действующего вещества.

Каков результат для врача и пациента? Современные технологии создания лекарственных препаратов на растительной основе позволяют улучшить результаты лечения.

Один из постулатов XXI века — демедикализация медицины. И сегодня это уже не выглядит странным или удивительным, поскольку всё больше находится доказательств действенности фитопрепаратов, а приверженность пациентов растительным средствам всегда была довольно высока. Ещё в 1990 году в США активно использовали до 36% средств из лекарственных растений, а к 2000 году эта цифра возросла до 43%. В Германии традиционно фитопрепараты занимают до 45% объёма всех назначенных препаратов, но в нашей стране показатель доверия к лекарственным травам всё равно выше — около 48%. Однако и это не предел: продолжающаяся в настоящее время расшифровка генома человека поистине революционна для терапевтических перспектив, поскольку открывает путь к применению именно тех средств, которые либо изменяют структуру самого генома, либо опосредуют передачу информации через гормоны.

Когда будет достигнут окончательный результат этих изысканий, до 80% ныне существующих лекарственных средств станут неактуальными как малоэффективные, но с большой долей вероятности можно полагать, что именно фитопрепаратов эта опала не коснётся. Дело в том, что уже сейчас расшифровано строение липидно-бислойных матриксов клеточных мембран растений и животных, эти структуры биологически идентичны!

Эти данные по-новому обосновывают широкое использование растений в терапевтических целях, в том числе в виде фитогормонов, глюкокортикоидо- и прогестерон-модулирующих препаратов, индукторов апоптоза, иммуномодуляторов и антиоксидантов. Применение фитотерапевтических препаратов и фитогормонов перспективно для терапии нарушений на ранних сроках беременности (мочегонные сборы, солодка, «Канефрон Н»), коррекции менструального цикла (диоскорея) и предменструального синдрома (фитоэстрогены, диоскорея), лечения воспалительных заболеваний (крапива, мать-и-мачеха, лагохилус), заболеваний молочных желёз и климактерического синдрома (препараты на основе витекса священного и цимицифуги кистевидной).

***

Не секрет, что практикующие врачи не проявляют большой радости по поводу того, что теперь им приходится заниматься ещё и молочными железами, ведь врач и без того перегружен работой. Однако синдром профессионального выгорания — это не только российская проблема. Такие же психологические и эмоциональные расстройства регистрируют у 67% врачей разных стран. Наряду с приёмами психологической самореабилитации, возможностями планирования рабочей нагрузки поддержать энтузиазм врачей может естественное стремление хорошо делать свою работу. А молочные железы, хотим мы того или нет, физиологически (а теперь и организационно) окончательно признаны частью репродуктивной системы женщины. И закономерно входят в сферу ответственности современного акушера-гинеколога. SP

Библиографию см. на с. 102—103.

* Пре́микс — технологический термин, означает предварительно смешанные сухие компоненты, дозируемые в микроколичествах.

Bionorica®

Растительный негормональный лекарственный препарат

Мастодинон®

Лечение мастодинии, ПМС и диффузных форм мастопатии

старая упаковка

новая упаковка

Рег. уд.:П №014026/01; П №014026/02.

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

Все тот же Мастодинон®, но в новой упаковке с апреля 2013 г.

Реклама

Новый дизайн упаковки **Мастодинон®**
разработан в едином виде во всех странах для удобства потребителей.

Особенности нового дизайна упаковки:

Новый логотип **Bionorica® SE**

Информация о составе препарата

Отдельная цветовая гамма для препаратов разных терапевтических групп

Препарат из растительного сырья

Дополнительный знак защиты

Рисунок указывает на локализацию патологии

www.bionorica.ru
www.mastopatiaforum.ru

быстро
действие

Для библиографических ссылок
• Куликов А.В., Беломестнов С.Р., Кузнецов И.Н. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве // StatusPraesens. М.: Издво журнала StatusPraesens. 2018. — №2 [8] — С. 97–101.

StatusPraesens

над пропастью: правила поведения

Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве

Авторы: Александр Вениаминович **Куликов**, докт. мед. наук, проф. кафедры анестезиологии и реаниматологии ФПК и ПП Уральской ГМА, научный консультант Областного перинатального центра Екатеринбурга, председатель НПО анестезиологов-реаниматологов Свердловской области; Сергей Разумович **Беломестнов**, канд. мед. наук, зам. главного врача по акушерству ОДКБ №1 Областного перинатального центра Екатеринбурга; Николай Николаевич **Кузнецов**, канд. мед. наук, доц. кафедры педиатрии Уральской ГМА (Екатеринбург)

Копирайтинг: Татьяна Рябинкина

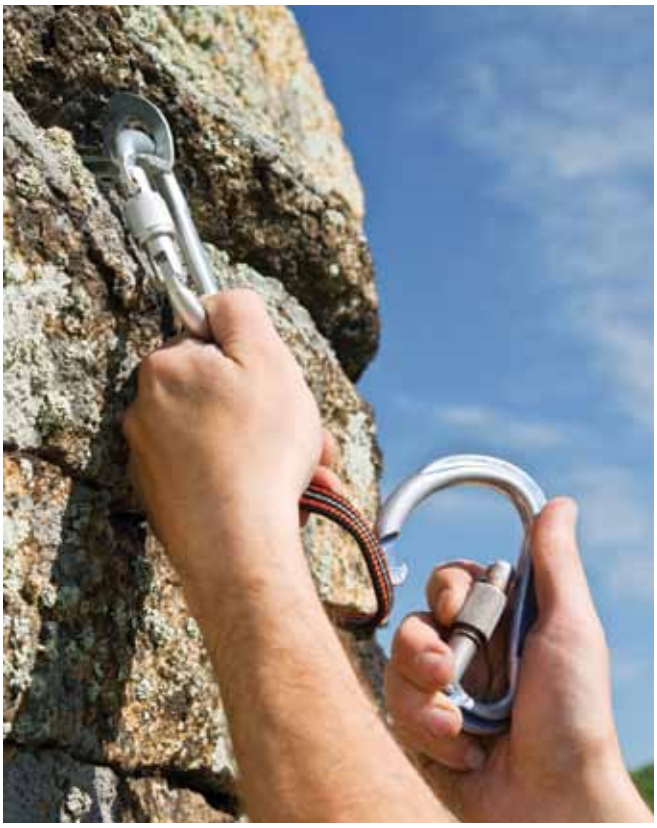
В современном акушерстве частота венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) составляет от 0,5 до 2 на 1000 родов, и каждый подобный эпизод вне зависимости от локализации тромба — наглядный пример серьёзности этой междисциплинарной проблемы, объединяющей не только акушеров-гинекологов, но и большую группу специалистов, которые непосредственно занимаются пациентами с уже произошедшими тромбозом глубоких вен и тромбоэмболией лёгочной артерии (ТЭЛА): пульмонологов, анестезиологов-реаниматологов и сосудистых хирургов. Этой непростой теме посвящено множество публикаций и руководств, однако некоторые аспекты для практикующего врача по-прежнему остаются не вполне понятными. Так, не очень просто диагностировать ВТЭО, а кроме того, необходимо учитывать особенности применения целого ряда препаратов во время беременности[1–6]. В этой теме необходима чёткость: есть состояние — есть тактика.

Эпизод ВТЭО (вне зависимости от локализации тромба) при беременности и в послеродовой период всегда угрожает фатальным сценарием — развитием ТЭЛА. К сожалению, абсолютно надёжных методов предупреждения венозных тромбоэмболий в настоящее время не существует. Тем не менее современные профилактические и лечебные протоколы помогают снизить риск до минимума, и результативность этих клинических рекомендаций на деле довольно высока. Так, в Областном перинатальном центре Екатеринбурга за последние 2 года было проведено 8000 родов у пациенток высокого риска тромбоэмболий (предлежание и врастание плаценты, тяжёлая преэклампсия и эклампсия, врождённые и приобретённые заболевания крови и системы гемостаза, отслойка плаценты, преждевременные роды и т.д.); женщин вели согласно принятому в клинике протоколу тромбопрофилактики. Ни одного случая послеродовых или послеоперационных венозных тромбоэмболий (тромбоз глубоких

Шкала оценки риска ВТЭО при беременности (Schoenbeck D., 2011)[29]

Фактор риска	Баллы*
Возраст более 35 лет	0,5
Вес более 120 кг	0,5
Эпизод ВТЭО у родственников первой и второй степени	0,5
Предыдущий неакушерский спровоцированный эпизод ВТЭО	1
Предыдущий неакушерский неспровоцированный эпизод ВТЭО	2
Предыдущий эпизод ВТЭО на фоне приёма пероральных контрацептивов	2
Предыдущий акушерский эпизод ВТЭО	2
Дефицит антитромбина	3
Дефицит протеина С	1,5
Дефицит протеина S	1
Фактор V Лейдена	1
Мутация протромбина (G20210A)	1
Антифосфолипидные антитела	1

* Тактика тромбопрофилактики: менее 1 балла — низкий риск, фармакологической тромбопрофилактики не требуется; 1–1,5 балла — умеренный риск, применение НМГ после родов в течение 6 нед; 2–2,5 балла — высокий риск, применение НМГ с 28 нед беременности до 6 нед после родов; 3 балла и более — крайне высокий риск, применение НМГ в течение всей беременности до 6 нед после родов.



© Rumo / Фотобанк Лори

вен, ТЭЛА) за весь период зафиксировано не было. И это касается не только профилактики — лечебная тактика при уже возникших тромбоэмболиях, выстроенная согласно протоколу, также была весьма эффективной. Тому примером пять госпитализированных за 2 года пациенток с подтверждённой ТЭЛА и установленным кава-фильтром и 18 женщин с тромбозом глубоких вен нижних конечностей. Все они были успешно родоразрешены; развития и рецидива тромбоза не произошло.

Очевидно, что клиницисту следует выстраивать тактику строго на основе принципов доказательной медицины и использовать весь имеющийся арсенал методов профилактики: фармакологических, хирургических и механических.

Радует, что в 2009 году вышел в свет документ «Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений»[7], где есть раздел 4.5 «Особенности профилактики венозных тромбоэмболических осложнений в связи с беременностью и родами». Однако и этот документ оставляет неясными ряд вопросов.

- Беременность — известный фактор риска венозного тромбоза, и у всех беременных происходят изменения в системе гемостаза, в биомеханике кровеносного русла и структуре стенок сосудов — почему же тромбоз развивается не всегда?
- Насколько точно известна распространённость венозного тромбоза у беременных; ведь скринингом состояния глубоких вен нижних конечностей в рутинной практике никто не занимается?
- Нужно ли проводить тромбопрофилактику во время беременности всем женщинам — или только отдельным группам, и если нужно, то какую?
- Нужна ли тромбопрофилактика в послеродовой период, и если нужна, то насколько длительная?
- Какова роль врождённых и приобретённых тромбофилий в генезе ВТЭО?

С формальной, юридической точки зрения пока, к сожалению, не всё гладко: в настоящее время практически отсутствуют регламентирующие документы по применению антикоагулянтов для профилактики и лечения ВТЭО во время беременности. Балансируя между риском ВТЭО и опасностью кровотечения во время беременности, практикующий врач должен иметь конкретные ориентиры, абсолютные показания для применения антикоагулянтов и строго их придерживаться, не используя препараты, которые не упоминаются в современных протоколах и применение которых невозможно доказательно обосновать.

Оценка риска ВТЭО в акушерстве необходима для определения объёма и метода профилактики и должна проводиться на всех этапах: во время прегравидарной подготовки, гестации и в послеродовом периоде.

При подготовке к беременности

Ещё на подготовительном этапе надлежит выявлять факторы риска (см. «Шкалу риска») и при необходимости диагностировать или исключать тромбофилии[8–10], вести учёт пациенток, постоянно принимающих антикоагулянты или дезагреганты

(в случае протезированных клапанов сердца, сосудистых протезов, после перенесённых артериальных или венозных тромбозов). Семейный анамнез по тромбозам имеет смысл собирать у родственников первого и второго поколений — «на глубину» до 60 лет.

Следует прогнозировать ситуации, опасные в отношении развития тромбозов[2,4,5,11].

- Тромбофилии с высоким риском тромбоза: дефицит антитромбина; комбинация гетерозиготной мутации протромбина G20210A и лейденской мутации фактора V; гомозиготность по гену лейденской мутации фактора V; гомозиготная мутация протромбина G20210A; антифосфолипидный синдром[8–10].
- Постоянный приём антикоагулянтов: гепарина, антагонистов витамина К (варфарин), пероральных антикоагулянтов (ривароксабан, дабигатрана этексилат) или дезагрегантов (ацетилсалициловая кислота, тиенопиридины).
- Другие высокие факторы риска и/или их комбинация (перенесённый эпизод ВТЭО).

Этим пациенткам ещё до наступления беременности необходимо назначить профилактические (или при необходимости лечебные) дозы низкомолекулярных гепаринов (НМГ). Ввиду доказанного тератогенного эффекта варфарин и дезагреганты (ацетилсалициловая кислота, тиенопиридины) на данном этапе применять не следует. Другие пероральные антикоагулянты на этапе планирования беременности, как и во время гестации, в настоящее время также не рекомендованы[1,5].

При перенесённом ранее эпизоде ВТЭО, если он не был связан с приёмом эстрогенов, пациентка обязательно должна пройти тестирование, чтобы подтвердить или исключить у неё тромбофилию. Если же эпизод ВТЭО совпал по времени с приёмом эстрогенов и других факторов риска не отмечено, то до беременности женщине можно не принимать антикоагулянты.

Традиционные параметры коагулограммы (число тромбоцитов, фибриноген, МНО, АПТВ, продукты деградации фибрина/фибриногена), к сожалению, не дают информации, по которой можно было бы прогнозировать тромбоз, и могут служить только для оценки результативности и безопасности терапии антикоагулянтами: при приёме варфарина контролируют МНО, гепарина — АПТВ, НМГ — анти-Ха-активность[1,5]*.

[Традиционные параметры коагулограммы не позволяют прогнозировать тромбоз и подходят лишь для оценки результативности терапии антикоагулянтами.]

* Активность низкомолекулярного гепарина в единицах Европейской фармакопеи, МЕ/мл.

Пациентке с высоким риском ВТЭО (см. табл.), планирующей беременность, нужно обязательно рассказать о том, ка́к предотвращают и лечат тромбозы во время гестации, а также о противопоказаниях и возможных побочных реакциях при приёме ряда препаратов.

В истории болезни, амбулаторной и обменной картах обязательно должен быть зафиксирован риск ВТЭО (низкий, умеренный и высокий) и отмечены соответствующие профилактические мероприятия. Показаний для госпитализации на данном этапе нет.

При беременности

Вопрос о том, нужно ли назначать беременной фармакологическую тромбопрофилактику (гепарин, НМГ), следует решать индивидуально, после чёткого анализа акушерской ситуации, риска ВТЭО и — с другой стороны! — геморрагических осложнений (возникают у 0,43–1,8% беременных), а также наличия противопоказаний[5,13].

При выявлении факторов риска чрезвычайно важна профилактика тромбоэм-

Дозировка нефракционированного гепарина и низкомолекулярных гепаринов

Препарат	Профилактические дозы	Промежуточные дозы	Лечебные дозы
Нефракционированный гепарин	5000 ЕД подкожно через 8–12 ч	10 000 ЕД подкожно 2 раза в сутки*	Старт: 80 ЕД/кг или 5000 ЕД; поддерживающая доза: 18 ЕД/кг/ч или Старт: внутривенно болюсно 5000 ЕД; поддерживающая доза: 17 500–18 000 ЕД или 250 ЕД/кг подкожно через 12 ч
Эноксапарин натрия	20–40 мг 1 раз в сутки	40 мг подкожно 2 раза в сутки**	По 1 мг/кг каждые 12 ч или по 1,5 мг/кг 1 раз в сутки
Дальтепарин натрия	2500–5000 МЕ 1–2 раза в сутки	5000 МЕ подкожно 2 раза в сутки**	120 ЕД/кг каждые 12 ч, 200 ЕД/кг в сут
Надропарин кальция	0,3–0,6 мл (2850–5700 МЕ) 1 раз в сутки	Не представлены	0,1 мл на 10 кг массы тела 2 раза в сутки
Бемипарин натрия	2500–3500 ЕД подкожно	Не представлены	Не представлены

* Для достижения анти-Ха-активности в крови 0,1–0,3 ЕД/мл.

** Для достижения анти-Ха-активности 0,2–0,6 ЕД/мл.

Примечание. Основной принцип профилактического назначения НМГ — фиксированная доза 1 раз в сутки, тогда как при использовании лечебных доз расчёт идёт только на килограмм массы тела, и кратность введения должна быть не менее 2 раз в сутки.

болий на ранних сроках беременности: в I триместре развивается до половины (40–50%) эпизодов ВТЭО и 2/3 фатальных ТЭЛА. Как правило, это происходит в результате не проведённого на предыдущем этапе определения факторов риска. К сожалению, далеко не всегда можно надеяться на объективность предшествующего ведения пациентки, и поэтому во время беременности нужно ещё раз внимательно оценить вероятность ВТЭО. Если требуется фармакологическая тромбопрофилактика, назначают НМГ по соответствующей схеме (см. табл.).

В случае если у беременной выявлен умеренный и/или высокий риск ВТЭО и есть противопоказания к приёму антикоагулянтов, обязательно используют методы механической тромбопрофилактики (эластическую компрессию)[1,5,7]. Этот вопрос должны согласованно решать акушер-гинеколог и сосудистый хирург.

НМГ в профилактических дозах можно назначать амбулаторно, однако раз в 2 нед у женщины следует контролировать показатели свёртываемости крови (при этом учитывают, что приём профилактических доз НМГ не должен сопровождаться изменением АПТВ). Если у пациентки в анамнезе эпизод ВТЭО был более 12 мес назад, то дозировка НМГ должна быть профилактическая, если в течение ближайших 12 мес — назначают ¾ лечебной дозы (промежуточная дозировка), а если прошло менее 1 мес — полную лечебную дозу НМГ[1,5–7,14–18].

Беременные отличаются от других пациентов рядом физиологических особенностей, существенно влияющих на результаты действия нефракционированного гепарина и НМГ, а именно:

- увеличение объёма распределения;
- увеличение скорости клубочковой фильтрации;
- большее связывание гепарина с белками плазмы;
- более короткий период полураспада гепаринов;
- более низкие пиковые концентрации в плазме.

Чтобы применение антикоагулянтов во время гестации было безопасным, необходимо знать и учитывать противопоказания[1,5,10,13,17–19]:

- врождённая или приобретённая коагулопатия с повышенной кровоточивостью;
- активное кровотечение при беременности или после родов;
- высокий риск кровотечения (предлежание, врастание плаценты);
- тромбоцитопения (менее 75×10^9/л);
- ишемический или геморрагический инсульт в течение четырёх предшествующих недель;
- тяжёлая почечная недостаточность (клубочковая фильтрация менее 30 мл/мин на 1,73 м^2);
- тяжёлые заболевания печени (увеличение МНО, варикозное расширение вен пищевода);
- неконтролируемая артериальная гипертензия (более 200/120 мм рт.ст.).

Антагонисты витамина К (варфарин) при беременности противопоказаны, поскольку они хорошо проникают через плаценту и обладают тератогенным эффектом. Тем не менее пациенткам с протезированными клапанами сердца препараты этой группы можно назначить — исключительно в сроке 13–34 нед и в дозировке не более 5 мг/сут. Им же для вторичной профилактики может быть рекомендована ацетилсалициловая кислота в дозе не более 75–100 мг/сут[1,3–6,9,15,17–22]. Безусловно,

© FreshPaint / shutterstock

при назначении по жизненным показаниям заведомо тератогенных и небезопасных препаратов должно быть составлено и подписано информированное согласие пациентки.

Если в прошлом женщина уже перенесла эпизод ВТЭО, то профилактические мероприятия согласовывают с сосудистым хирургом и/или гемостазиологом, а госпитализация показана лишь при необходимости хирургических методов тромбопрофилактики (в отделение сосудистой хирургии).

В дальнейшем факторы риска и тактику профилактики тромбообразования переоценивают при каждой явке в женскую консультацию или при госпитализации беременной.

На этапе родоразрешения

Независимо от выбранного метода родоразрешения при наличии факторов риска ВТЭО на этапе родоразрешения надлежит использовать эластическую компрессию нижних конечностей до выписки пациентки из стационара, а лучше и до 6 нед после родов.

Во избежание кровотечений профилактические дозы НМГ за 12 ч до родоразрешения отменяют. При низком риске приём препаратов можно возобновить через 6–8 ч после родов; в случае высокого риска вопрос решают индивидуально[23]. Профилактические дозы нефракционированного гепарина при нормальном АПТВ можно отменить за 4 ч до родов[5,13,23].

[В I триместре развивается до половины (40–50%) эпизодов ВТЭО и 2/3 фатальных тромбоэмболий.]

[В первые 6 нед у родильниц риск тромбоза повышен в 20–80 раз, а в первую неделю — в 100 раз по сравнению с беременностью.]

Что касается оперативных родоразрешений, то в настоящее время у 70–90% рожениц применяют регионарную анестезию (эпидуральную, спинальную, комбинированную спинально-эпидуральную), а для профилактики такого серьёзного осложнения, как эпидуральная гематома, необходимо тщательно соблюдать временны́е интервалы между последним введением антикоагулянтов, регионарной анестезией и удалением катетера из эпидурального пространства. Если пациентка получает нефракционированный гепарин, регионарную анестезию можно выполнять через 4 ч после его последней инъекции, продолжать после операции — также через 4 ч, удалять катетер из эпидурального пространства — тоже через 4 ч после последней инъекции антикоагулянта. При применении профилактических доз НМГ регионарную анестезию безопаснее всего выполнять через 12 ч от последней инъекции, после операции продолжать введение препарата через 6–8 ч, удалять катетер из эпидурального пространства — через 12 ч от последнего введения НМГ. При использовании лечебных доз НМГ все временны́е интервалы для применения регионарной анестезии — 24 ч[5,23].

Согласно обновлённому в 2012 году руководству Американского общества пульмонологов, если у пациентки не выявлено факторов риска, то фармакологическую тромбопрофилактику во время родоразрешения ей можно не проводить; нужно просто как можно раньше поднять женщину с постели в послеродовой период (провести раннюю активизацию) — и этого, скорее всего, будет достаточно (уровень доказательности 1B)[5].

Оценка риска ВТЭО после родов и тактика ведения пациенток, Королевское общество акушеров-гинекологов (RCOG, 2009)[26]

Факторы	Тактика
Высокий риск	
Любое предыдущее ВТЭО. Применение НМГ во время беременности	Тромбопрофилактика с помощью НМГ не менее 6 нед. Эластическая компрессия
Умеренный риск	
Кесарево сечение в родах. Ожирение, ИМТ более 40 кг/м^2. Длительная госпитализация. Тромбофилия без ВТЭО. Экстрагенитальные болезни: сердца или лёгких, системная красная волчанка, воспалительные заболевания, нефротический синдром, серповидноклеточная анемия	Тромбопрофилактика с помощью НМГ в течение 7 сут. Эластическая компрессия
Низкий риск	
Возраст старше 35 лет. Тучность (ИМТ более 30 кг/м^2). Паритет три и более. Варикозная болезнь вен. Курение. Длительная иммобилизация, например параплегия. Преэклампсия. Длительные роды более 24 ч. Применение щипцов, вакуум-экстракции. Любые хирургические операции после родов. Послеродовое кровотечение более 1000 мл и гемотрансфузия.	Два фактора и более — умеренный риск: • тромбопрофилактика с помощью НМГ в течение 7 сут; • эластическая компрессия. Меньше двух факторов — низкий риск: • мобилизация и предупреждение дегидратации; • эластическая компрессия.

В послеродовой период

В первые 6 нед у родильниц риск тромбоза повышен в 20–80 раз, а в первую неделю — в 100 раз по сравнению с беременностью, соответственно, прерывать тромбопрофилактику в послеродовой период не следует[1,4,5,7,10,17,19].

В послеродовой период даже с учётом лактации безопасны антагонисты витамина К (варфарин); они при необходимости могут быть назначены уже с первых суток после родов. Напротив, прямые ингибиторы тромбина (дабигатрана этексилат) и Ха-фактора (ривароксабан, апиксабан) кормящим матерям назначать не следует[5].

Независимо от метода родоразрешения лучше всего, чтобы пациентка была активирована уже через несколько часов после родов или операции. Если же это невозможно, например при продлённой ИВЛ, то для профилактики тромбозов на весь период неподвижности используют перемежающуюся компрессию нижних конечностей. Эта методика противопоказана только в острый период тромбоза глубоких вен нижних конечностей.

В одной статье, конечно, невозможно осветить все нюансы прогнозирования, профилактики, диагностики и лечения ВТЭО у пациенток акушерско-гинекологического профиля. Тем не менее, как показывает опыт уральских специалистов, даже простое следование основным протокольным правилам помогает держать правильный курс между двумя опасностями: с одной стороны — тромбозов, с другой — кровотечений.

Принятие протоколов профилактики и лечения тромбоэмболий — важнейший организационный шаг, от которого напрямую зависят как благополучие, так и сама жизнь пациенток. И дополнительный «бонус» подобной тактики — соблюдение современных протоколов — помогает также защитить врача с юридической стороны. Сегодня можно уверенно утверждать: время клинических протоколов пришло, и это хорошо. SP

Библиографию см. на с. 102–103.

Литература и источники:

Новости

1. Nature. A direct and melanopsin dependent fetal light response regulates mouse eye development. Cincinnati, 2013. — URL: http://www.nature.com/nature/journal/v494/n7436/extref/nature11823-s1.pdf.

2. Pubmed. A direct and melanopsin dependent fetal light response regulates mouse eye development. Cincinnati, 2013. — URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=A%20direct%20and%20melanopsin-dependent%20fetal%20light%20response%20regulates%20mouse%20eye%20development.

3. Schuch R., Pelzek A.J., Raz A., Euler C.W., Ryan P.A., Winer B.Y., Farnsworth A., Bhaskaran S.S., Stebbins C.E., Xu Y., Clifford A., Bearss D.J., Vankayalapati H., Goldberg A.R., Fischetti V.A.. Use of a bacteriophage lysine to identify a novel target for antimicrobial development // PLoS One. 2013. Apr 10. Vol. 8 (4). P. e60754. — URL: http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0060754#authcontrib.

«Преэклампсия или гестоз: возможен ли компромисс?» Сидорова И.С., Никитина Н.А.

1. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia // Seminars in Perinatology. 2009. Jun. Vol. 33 (3). P. 130–137.

2. Ghulmiyah L., Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia // Semin Perinatol. 2012. Feb. Vol. 36 (1). P. 56–59.

3. Hutcheon J.A., Lisonkova S., Joseph K.S. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy // Best Pract. Res Clin. Obstet. Gynaecol. 2011. Aug. Vol. 25 (4). P. 391–403.

4. Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy. NICE Clinical Guidelines, No. 107. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). London: RCOG Press, August 2010.

5. Steegers E.A., Dadelszen von P., Duvekot J.J., Pijnenborg R. Pre-eclampsia. Lancet. 2010. Vol. 21. №376 (9741). P. 631–644.

6. World Health Organization. WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-eclampsia and Eclampsia. Geneva, 2011.

7. Макаров О.В., Ткачева О.Н., Волкова Е.В. Преэклампсия и хроническая артериальная гипертензия. Клинические аспекты. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 136 с.

8. Fabry I.G., Richart T., Chengz X., Van Bortel L.M., Staessen J.A. Diagnosis and treatment of hypertensive disorders during pregnancy // Acta. Clin. Belg. 2010. Jul-Aug. Vol. 65 (4). P. 229–236.

9. Shamshirsaz A.A., Paidas M., Krikun G. Preeclampsia, Hypoxia, Thrombosis, and Inflammation // Journal of Pregnancy. 2012.

10. Karthikeyan V.J., Lip G.Y. Endothelial damage/dysfunction and hypertension in pregnancy // Front Biosci (Elite Ed). 2011. Jun. Vol. 1 (3). P. 1100–1108.

11. Lamarca B. Endothelial dysfunction. An important mediator in the pathophysiology of hypertension during pre-eclampsia // Minerva Ginecol. 2012. Aug. Vol. 64 (4). P. 309–320.

12. Lamarca B. The role of immune activation in contributing to vascular dysfunction and the pathophysiology of hypertension during preeclampsia // J. Minerva Ginecol. 2010. Apr. Vol. 62 (2). P. 105–120.

13. Lazdam M., Davis E.F., Lewandowski A.J., Worton S.A. et al. Prevention of Vascular Dysfunction after Preeclampsia: A Potential Long-Term Outcome Measure and an Emerging Goal for Treatment // J. Pregnancy. 2012. 2012:704146.

14. Agostinis C., Bossi F., Masat E., Radillo O., Tonon M., De Seta F., Tedesco F., Bulla R. MBL Interferes with Endovascular Trophoblast Invasion in Pre-Eclampsia // Clin. Dev. Immunol. 2012. 2012:484321.

15. Ogge G., Chaiworapongsa T., Romero R., Hussein Y., Kusanovic J.P., Yeo L., Kim Ch.J., Hassan S. Placental lesions associated with maternal underperfusion are more frequent in early-onset than in late-onset preeclampsia // J. Perinat. Med. 2011. Nov. Vol. 39 (6). P. 641–652.

16. Uzan J., Carbonnel M., Piconne O., Asmar R., Ayoub J.-M. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management // Vascular Health and Risk Management. 2011. Vol. 7. P. 467–474.

17. Pettit F.B, Brown M.A. The management of pre-eclampsia: what we think we know // Eur. J. of Obstet. & Gynecol. and Reprod. Biol. 2012. Vol. 160 (1). P. 6–12.

18. Magee L.A., Yong P.J., Espinosa V., Côté A.M., Chen I., Dadelszen von P. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: a structured systematic review // Hypertens. Pregnancy. 2009. Vol. 28 (3). P. 312–347.

19. Knight M., Duley L., Henderson-Smart D.J., King J.F. WITHDRAWN: Antiplatelet agents for preventing and treating pre-eclampsia // Cochrane Database Syst. Rev. 2007. Jul 18. Issue 2.

20. Villa P., Kajantie E., Räikkönen K., Pesonen A.K. et al. Aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women: a randomised placebo-controlled PREDO Trial and a meta-analysis of randomised trials // BJOG. 2013. Jan. Vol. 120 (1). P. 64–74.

21. Duley L., Gulmezoglu A.M., Henderson-Smart D.J., Chou D. Magnesium sulfate and other anticonvulsants for women with preeclampsia // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010. Issue 11.

22. Eiland E., Nzerue C., Faulkner M. Preeclampsia 2012 // J. Pregnancy. 2012. 2012: 586578.

23. McDonald S.D., Lutsiv O., Dzaja N., Duley L. A systematic review of maternal and infant outcomes following magnesium sulfate for pre-eclampsia/eclampsia in real-world use // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2012. Aug. Vol. 118 (2). P. 90–96.

24. Dennis A.T. Management of pre-eclampsia: issues for anaesthetists // Anaesthesia. 2012. Sep. Vol. 67 (9). P. 1009–1020.

25. Abbassi-Ghanavati M., Alexander J.M., McIntire D.D., Savani R.C., Leveno K.J. Neonatal effects of magnesium sulfate given to the mother // Am. J. Perinatol. 2012. Nov. Vol. 29 (10). P. 795–800.

26. Doyle L.W., Crowther C.A., Middleton P., Marret S., Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. Cochrane. Database. Syst. Rev. 2009. Jan 21. Issue 1.

27. Magee L., Sawchuck D., Synnes A., Dadelszen von P. SOGC Clinical Practice Guideline. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection // J. Obstet. Gynaecol. Can. 2011. May. Vol. 33 (5). P. 516–529.

28. Blasco V., Leone M., Antonini F., Geissler A., Albanèse J., Martin C. Comparison of the novel hydroxyethylstarch 130/0.4 and hydroxyethylstarch 200/0.6 in brain-dead donor resuscitation on renal function after transplantation // Br. J. Anaesth. 2008. Apr. Vol. 100 (4). P. 504–508.

29. Vries de J.I., Pampus van M.G., Hague W.M., Bezemer P.D., Joosten J.H. et al. Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onsetpre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT // J. Thromb. Haemost. 2012. Jan. Vol. 10 (1). P. 64–72.

30. Drewlo S., Levytska K., Sobel M., Baczyk D., Lye S.J., Kingdom J.C. Heparin promotes soluble VEGF receptor expression in human placental villi to impair endothelial VEGF signaling // J. Thromb. Haemost. 2011. Dec. Vol. 9 (12). P. 2486–2497.

31. Gris J.C., Chauleur C., Molinari N., Marès P., Fabbro-Peray P., Quéré I. et al. Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe pre-eclampsia. The pilot randomised controlled NOH-PE trial // Thromb. Haemost. 2011. Dec. Vol. 106 (6). P. 1053–1061.

32. Kingdom J.C., Drewlo S. Is heparin a placental anticoagulant in high-risk pregnancies? // Blood. 2011. Nov 3. Vol. 118 (18). P. 4780–4788.

33. Kupferminc M., Rimon E., Many A., Maslovitz S., Lessing J.B., Gamzu R. Low molecular weight heparin versus no treatment in women with previous severe pregnancy complications and placental findings without thrombophilia // Blood Coagul. Fibrinolysis. 2011. Mar. Vol. 22 (2). P. 123–126.

34. Martinelli I., Ruggenenti P., Cetin I., Pardi G., Perna A., Vergani P. et al. Heparin in pregnant women with previous placenta-mediated pregnancy complications: a prospective, randomized, multicenter, controlled clinical trial // Blood. 2012. Apr 5. Vol. 119 (14). P. 3269–3275.

35. Анализ причин материнской смертности: Руководство для врачей // под ред. проф. А.П. Милованова. М: МДВ, 2008. 228 с.

36. Mustafa R., Ahmed S., Gupta A., Venuto R.C. A comprehensive review of hypertension in pregnancy // J. Pregnancy. 2012. 2012:105918.

«Эксклюзивные сложности гестации» Медведь В.И.

1. Медведь В.И. Экстрагенитальная патология беременных. О главном. Киев: Гидромакс, 2010. 52 с.

2. Медведь В.И. Перипартальная кардиомиопатия как бидисциплинарная проблема / В.И. Медведь, Ю.В. Давыдова // Сердечная недостаточность. 2011. №1. С. 94–97.

3. Медведь В.И. Введение в клинику экстрагенитальной патологии беременных. Киев: Авиценна, 2004. 168 с.

4. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with maternal body mass index // BJOG. 2010. Vol. 117. P. 1736–1742.

5. Metzger B.E., Gabbe S.G., Persson B. et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy // Diab. Care. 2010. Vol. 33. P. 676–682.

6. Ryan E.A. Diagnosing gestational diabetes // Diabetologia. 2011. Vol. 54. P. 480–486.

7. Smaill F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy // The Cochrane Library. 2002. Issue I. Oxford, Update Software.

8. Vazques J.C., Vilar J. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy (Cochrane Review) // The Cochrane Library. 2004. Issue 2. Chichester, UK: John W & Sons, Ltd.

9. Obstetric and Gynecologic Emergencies/ Ed. By M. Pearlman, J. Tintinalli, P. Dyne. McGraw-Hill, 2004. 921 p.

10. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy // Eur. J. Heart Fail. 2010. Vol. 12. P. 767–778.

11. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart. J. 2011. (doi: 10.1093/eurheartj/her 218.)

«Преждевременные роды: горизонты активных действий» Занько С.Н.

1. Барсуков А.Н. Итоги работы акушерско-гинекологической службы Республики Беларусь за 2011 год // Охрана материнства и детства. 2012. №2 (14). С. 12–14.

2. Компенсаторные механизмы развития плода в условиях плацентарной недостаточности / под ред. В.И. Краснопольского М.: Медкнига, 2008. 298 с.

3. Сидельникова В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием. Методические пособия и клинические протоколы. Мед. Пресс-информ, 2010. 224 с.

4. Romero R., Nicolaides K., Conde-Agudelo A. et al. Вагинальное применение прогестерона у женщин с бессимптомным укорочением шейки матки, по данным ультразвукового исследования, во втором триместре беременности приводит к снижению частоты преждевременных родов и неонатальной заболеваемости: систематический обзор и метаанализ данных по отдельным пациенткам // Amer. Journal of Obst. and Gyn. 2012.

5. Кокрановское руководство: Беременность и роды / Д.Ю. Хофмейр, Д.П. Нейлсон, З. Алфиревич и др. / под общ. ред. Г.Т. Сухих. М.: Логосфера, 2010. 440 с.

6. Клинические протоколы наблюдения беременных, рожениц, родильниц, диагностики и лечения в акушерстве и гинекологии. Приложение к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь 09.10.2012. Минск, 2012. 229 с.

7. Caritis S., Rouse D. A randomized controlled trial of 17_hydroxyprogesterone caproate (17_OHPC) for the prevention of preterm birth in twins //Am. J. Obstet. Gynecol. 2006. Vol. 195. P. S2.

8. Dodd J.M., Flenady V., Cincotta R., Crowther C.A. Prenatal administration of progesterone for preventing PTB // Cochrane Database Syst. Rev. 2006. Issue. 1.

9. Hassan S., Romero R. 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 in Obstetrics & Gynecology. 2011. Jul. Vol. 38 (1). P. 18–31.

10. Meis P.J., Klebanoff M., Thom E. et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate // N. Eng. J. Med. 2003. Vol. 348. P. 2379–2385.

11. Meis P.J. Society for Maternal-Fetal Medicine. 17 hydroxyprogesterone for the prevention of preterm delivery //Obstet. Gynecol. 2005. Vol. 105. P. 1128–1135

12. Su L.L., Samuel M., Chong Y.S. Progestational agents for treating threatened or established pre-term labour // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010. Issue 1.

13. Преждевременные роды. Методическое письмо / З.С. Ходжаева, Е.М. Шифман, О.С. Филиппов, и др.; под ред. Г.Т. Сухих. М.: Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, 2011. 30 с.

14. Fonseca E.B., Bittar R.E., Carvalho M.H., Zugaib M. Prophylactic administration of progester-one by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at in-creased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study //Am. J. Obstet. Gynecol. 2003. Feb. Vol. 188 (2). P. 419—424.

15. Sanchez Ramos L., Kaunitz A.M., Delke I. Progestational agents to prevent preterm birth: a meta-analysis of randomized controlled trials //Obstet. Gynecol. 2005. Vol. 10. P. 273–279.

16. Peltier M.R. Immunology of term and preterm labor // J. Pren. Med. 2009. №37. P. 328.

17. Xu H. et al. Preventing cervical ripening the primary mechanism by which progestional agents prevent preterm birth? // Am. J. Obstet. Gynecol. 2008. №198. P. 314.

18. Dodd J.M. Advantages of vaginal progesterone // Obstet. Gynecol. 2008. №112 P. 127–134.

19. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: StatusPraesens, 2011, 687 с.

20. Kjellberg U., Rooijen van M., Bremme K., Hellgren M. Factor V Leiden mutation and pregnancy-related complications // Am. J. Obstet. Gynecol. 2010. Nov. Vol. 203 (5). P. 469.

21. Fosca A. F. Di Prima et al. Antiphospholipid Syndrome during pregnancy: the state of the art // J. Prenat. Med. 2011. Apr-Jun.

22. http://pmarchive.ru/primenenie-mikronizirovannogo-progesterona-dlya-snizheniya-riska-prezhdevremennyx-rodov/

23. Мурашко Л.Е., Клименченко Н.И. Опыт применения микронизированного прогестерона в первой половине беременности // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2010. №8.

«Перенимать — так лучшее!» Сильвестрова Г.А., Симоновская Х.Ю.

1. Радзинский В.Е., Кира Е.Ф., Фурнье А. Излечим ли вульвовагинальный кандидоз? // Здоров'я України. 2007. №13/14. С. 52–53.

2. Мирзабалаева А.К., Климко Н.Н. Диагностика и лечение кандидоза половых органов у женщин, девочек и подростков: Учеб. пособие. СПб.: СПбМАПО, 2009. 58 с.

3. STD Treatment Guidelines 2010. — URL: http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/vaginal-discharge.htm.

«В представлениях — нуждается» Унанян А.Л., Коссович Ю.М.

1. Гормональная контрацепция / В.Н. Прилепская, Е.А. Межевитинова, Н.М. Назарова, Л.Л. Бостанджян. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 256 с.

2. Meier C.R. Health risks of oral contraceptive / C.R. Meier // Ther. Umsch. 2011. Vol. 68. №6. P. 345–352.

3. Сметник В.П. Эстрогены. М.: Практическая Медицина, 2012. 176 с.

4. Impact of progestagens on activated protein C (APC) resistance among users of oral contraceptives / M. Alhenc-Gelas, G. Plu-Bureau, S. Guillonneau et al. // Thromb. Haemost. 2004. Vol. 2. №9. P. 1594–1600.

5. Caruso S. Quality of sexual life in hyperandrogenic women treated with an oral contraceptive containing chlormadinone acetate / S. Caruso, S. Rugolo, C. Agnello et al. // J. Sex. Med. 2009. Vol. 6. №12. P. 3376–3384.

6. Effect of oral contraceptives on markers of hyperandrogenism and SHBG in women with polycystic ovary syndrome / V. de Leo, A. Di Sabatino, M.C. Musacchio et al. // Contraception. 2010. Vol. 82. №3. P. 276–280.

7. Effects of two estroprogestins containing ethynilestradiol 30 microg and drospirenone 3 mg and ethynilestradiol 30 microg and chlormadinone 2 mg on skin and hormonal hyperandrogenic manifestations / S. Lello, G. Primavera, L. Colonna et al. // Gynecol. Endocrinol. 2008. Vol. 24. №12. P. 718–723.

8. Ethinylestradiol-chlormadinone acetate combination for the treatment of hirsutism and hormonal alterations of normal-weight women with polycystic ovary syndrome: evaluation of the metabolic impact / M. Guido, D. Romualdi, G. Campagna et al. / Reprod. Sci. 2010. Vol. 17. №8. P. 767–775.

9. Winkler U.H. The effects of two monophasic oral contraceptives containing 30 mcg of ethinylestradiol and either 2 mg of chlormadinone acetate or 0.15 mg of desogestrel on lipid, hormone and metabolic parameters / U.H. Winkler, R. Sudik / Contraception. 2009. Vol. 79. №1. P. 15–23.

10. Schramm G.A. The efficacy and safety of an oral contraceptive containing chlormadinone acetate: results of a pooled analysis of noninterventional trials in adult and adolescent women / G.A. Schramm, G. Schrah // Contraception. 2011. Vol. 84. №4. P. 390–401.

11. Anthuber S. Six-month evaluation of the benefits of the low-dose combined oral contraceptive chlormadinone acetate 2 mg/ethinylestradiol 0.03 mg in young women: results of the prospective, observational, non-interventional, multicentreTeeNIS study / S. Anthuber, G.A. Schramm, M.L. Heskamp // Clin. Drugs Investig. 2010. Vol. 30. №4. P. 211–220.

12. Long-term efficacy and safety of a monophasic combined oral contraceptive containing 0.02 mg ethinylestradiol and 2 mg chlormadinone acetate administered in a 24/4-day regimen / C.B. Brucker, H.S. Hedon et al. // Contraception. 2010. Vol. 81. №6. P. 501–509.

13. Schramm G.A. The efficacy and safety of an oral contraceptive containing chlormadinone acetate: results of a pooled analysis of noninterventional trials in adult and adolescent women / G.A. Schramm, G. Schrah // Contraception. 2011. Vol. 84. №4. P. 390–401.

14. Zahradnik H.P. Efficacy, safety and sustainability of treatment continuation and results from an oral contraceptive containing 30 mcg ethinylestradiol and 2 mg chlormadinone acetate, in long-term usage (up to 45 cycles) — an open-label, prospective, noncontrolled, office-based Phase III study / H.P. Zahradnik, A. Hanjalic-Beck // Contraception. 2008. Vol. 77. №5. P. 337–343.

15. Справочник ВИДАЛЬ-2012. 18-е изд., перераб., испр. и доп. М.: АстраФармСервис, 2012. 1664 с.

16. Endometrial safety of a novel monophasic combined oral contraceptive containing 20 mcg ethinylestradiol and 2 mg chlormadinone acetate administered in a 24/4-day regimen over six cycles / T. Rabe, E. Hartschuh, T. Wahlstrom et al. // Contraception. 2010. Vol. 82. №4. P. 358–365.

17. Suppression of ovarian function by a combined oral contraceptive containing 0.02 mg ethinyl estradiol and 2 mg chlormadinone acetate given in a 24/4-day intake regimen over three cycles / J. Spona, N. Binder, K. Höschen, W. Feichtinger// Fertil. Steril. 2010. Vol. 94. №4. P. 1195–1201.

18. Göretzlehner G. Extended cycles with the combined oral contraceptive chlormadinone acetate 2mg/ethinylestradiol 0.03 mg: pooled analysis of data from three large-scale, non-interventional, observational intake G. Göretzlehner, S. Waldmann-Rex, G.A. Schramm // Clin. Drug. Investig. 2011. Vol. 31. №4. P. 269–277.

19. Pregnane progestin contraception in systemic lupus erythematosus: a longitudinal study of 187 patients / N. Chabbert-Buffet, Z. Amoura, P.Y. Scarabin et al. // Contraception. 2011. Vol. 83. №3. P. 229–237.

20. Schramm G. A 12-month evaluation of the CMA-containing oral contraceptive Belara: efficacy, tolerability and anti-androgenic properties / G. Schramm, D. Steffens // Contraception. 2003. Vol. 67. №4. P. 305–312.

21. Schramm G. Switching hormonal contraceptives to a chlormadinone acetate-containing oral contraceptive — the Contraceptive Switch Study / G. Schramm, B. Heckes // Contraception. 2007. Vol. 76. №2. P. 84–90.

22. Bitzer J. Belara — proven benefits in daily practice / J. Bitzer // Eur. J. Contracept. Reprod. Health. Care. 2005. №10. Suppl. 1. P. 19–25.

23. Efficacy of an oral contraceptive containing EE 0.03 mg and CMA 2 mg (Belara) in moderate acne resolution: a randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III trial / G. Plewig, W.J. Cunliffe, N. Binder, K. Höschen // Contraception. 2009. Vol. 80. №1. P. 25–33.

24. Safety data and beneficial effects of the combined oral contraceptive ethinylestradiol 0.03 mg/chlormadinone acetate 2 mg (Belara®): a 13-cycle, observational study in routine clinical practice / D.S. Pushparajah, P. Röhm, K. Höschen et al. // Clin. Drug. Investig. 2011. Vol. 31. №2. P. 121–134.

25. Effects of an oral contraceptive containing chlormadinone and ethinylestradiol on acne-prone skin of women of different age groups: an open-label, single-centre, phase IV study / M. Kerscher, T. Reuther, J. Bayrhammer, G. Schramm // Clin. Drugs Investig. 2008. Vol. 28. №11. P. 703–711.

26. Ethinylestradiol/Chlormadinone acetate for use in dermatological disorders / M. Gomez Vazquez, R. Navarra Amayuelas, M. Lamarca et al. // Am. J. Clin. Dermatol. 2011. Vol. 6, №12. Suppl. 1. P. 13–19.

27. Huber J.C. Effect of an oral contraceptive with chlormadinone acetate on depressive mood: analysis of data from four observational studies / J.C. Huber, M.L. Heskamp, G.A. Schramm // Clin. Drugs Investig. 2008. Vol. 28. №12. P. 783–791.

28. A five-day gradual reduction regimen of chlormadinone reduces premenstrual anxiety and depression: a pilot study / C.M. Contreras, G. Azamar-Arizmendi, M. Saavedra, M. Hernández-Lozano // Arch. Med. Res. 2006. Vol. 37. №7. P. 907–913.

29. Endocrinological, metabolic and clinical features of treatment with oral contraceptive formulation containing ethinylestradiol plus chlormadinone acetate in nonobese women with polycystic ovary syndrome / R. Uras, M. Orrù, F. Pani et al. // Contraception. 2010. Vol. 82. №2. P. 131–138.

30. Evidence that in healthy young women, a six-cycle treatment with oral contraceptive containing 30 mcg of ethinylestradiol plus 2 mg of chlormadinone acetate reduces fat mass / R. Uras, M. Orrù, R. Etzi et al. // Contraception. 2009. Vol. 79. №2. P. 117–121.

31. Insulin sensitivity and lipid metabolism with oral contraceptives containing chlormadinone acetate or desogestrel: a randomized trial / A. Cagnacci, S. Ferrari, A. Tirelli et al. // Contraception. 2009. Vol. 79. №2. P. 111–116.

32. Winkler U.H. An open-label, comparative study of the effects of a dose-reduced oral contraceptive containing 0.02 mg ethinylestradiol /2 mg chlormadinone acetate on hemostatic parameters and lipid and carbohydrate metabolism variables / U.H. Winkler, P. Röhm, K. Höschen // Contraception. 2010. Vol. 81. №5. P. 391–400.

33. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 16-е изд., перераб., испр. и доп. М.: Новая волна: Издатель Умеренков, 2010. 1216 с.

34. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Geneva, Switzerland, 2010. 121 p.

35. Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции. М., 2012.

36. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. М.: МИА, 2006. 784 с.

«Раз и навсегда» Леваков С.А., Кедрова А.Г., Тазитдинов Р.Х., Ванке Н.С.

1. Vercellini P. et al. // Hum. Reprod. 2009. Vol. 15. P. 177–188.

2. Koga K. et al. // Hum. Reprod. 2006. Vol. 21. P. 2171–2174.

3. Леваков С.А., Кедрова А.Г., Ванке Н.С., Тазитдинов Р.Х. Клиническая картина и противорецидивная терапия у пациенток с эндометриоидными кистами яичников. М., 2013.

4. Кулаков В.И., Манухина И.Б., Савельева Г.М. Гинекология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 355–380, 798–799.

5. Баскаков В.П., Цвелёв Ю.В., Кира Е.В. Эндометриоидная болезнь. СПб., 2002. С. 136–141.

6. Сидорова И.С., Коган Е.А., Зайратьянц О.В., Унанян А.Л., Леваков С.А. Новый взгляд на природу эндометриоза // Акушерство и гинекология. 2002. №3. С. 32–38.

7. Sinaii N., Plumb K., Cotton L. et al. Differences in characteristics of 1000 women with endometriosis based on extent of disease // Fertil. Steril. 2008. №89. P. 538–545.

8. Husby G.K., Haugen R.S., Moen M.H. Diagnostic delay in women with pain and endometriosis // Acta. Obstet. Gynecol. Scand. 2003. Jul. Vol. 82 (7). P. 649–653.

9. Arruda M.S., Petta C.A., Abrão 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. Apr. Vol. 18 (4). P. 756–759.

10. Hudelist G., Fritzer N., Thomas A., Niehues C., Oppelt P., Haas D., Tammaa A., Salzer H. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences // Hum. Reprod. 2012. Dec. Vol. 27 (12). P. 3412–3416.

11. Wheeler J.M. Epidemiology of endometriosis-associated infertility // J. Reprod. Med. 1989. Jan. Vol. 34 (1). P. 41–46.

12. Hübner M., Ponsold K. The synthetic approach to sts 557 — structure activity relationships in 17 alpha-ch2x-substituted 19-nortestosterone derivatives // Exp. Clin. Endocrinol. 1983 Feb. Vol. 81 (2). P. 109–114.

13. Леваков С.А., Хамошина М.Б. Эндометриоз: мировой прорыв в медикаментозном лечении. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2012. С. 1–2.

14. Кузнецова И.В., Кононалов В.А. Пролонгированные режимы приема комбинированных оральных контрацептивов в лечении генитального эндометриоза // Русский медицинский журнал. 2009. №16. С. 1053–1056.

15. Banno K., Kisu I., Yanokura M., Tsuji K., Masuda K., Ueki A., Kobayashi Y., Yamagami W., Nomura H., Susumu N., Aoki D. Progestin therapy for endometrial cancer: the potential of fourth-generation progestin (review) // Int. J. Oncol. 2012. Jun. Vol. 40 (6). P. 1755–1762.

16. Yutaka S., Takashi T., Shizuka M., Kiyoshi M., Tohru K., Masaki I., Satoru K. Dienogest, a synthetic progestin, inhibits the proliferation of immortalized human endometrial epithelial cells with suppression of cyclin D1 gene expression // Molecular Human Reproduction. 2009. Vol. 15. №10. P. 693–701.

17. Umene K., Banno K., Kisu I., Yanokura M., Nogami Y., Tsuji K., Masuda K., Ueki A., Kobayashi Y., Yamagami W., Tominaga E., Susumu N., Aoki D. New candidate therapeutic agents for endometrial cancer: potential for clinical practice (review) // Oncol. Rep. 2013. Mar. Vol. 29 (3). P. 855–860.

18. Katsuki Y., Shibutani Y., Aoki D., Nozawa S. Dienogest, a novel synthetic steroid, overcomes hormone-dependent cancer in a different manner than progestins // Cancer. 1997. Vol. 79. P. 169–176.

19. Nakamura M., Katsuki Y., Shibutani Y., Oikawa T. Dienogest, a synthetic steroid, suppresses both embryonic and tumor-cell-induced angiogenesis // Eur. J. Pharmacol. 1999. Vol. 386 P. 33–40.

20. Леваков С.А., Хамошина М.Б. Эндометриоз: мировой прорыв в медикаментозном лечении. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2012. С. 7–10.

21. Trelle S. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis // BMJ. 2011. №342. P. 7086–7097.

22. Леваков С.А., Хамошина М.Б. Эндометриоз: мировой прорыв в медикаментозном лечении. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2012. С. 8–11.

23. Köhler G., Faustmann T.A., Gerlinger C. et al. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2 and 4 mg of dienogest daily for endometriosis // Int. J. Gynaecol. Obstet., 2010. №108. P. 21–25.

24. Davis L.J., Kennedy S.S., Moore J., Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis // Cochrane Database Syst Rev., 2007. №3:CD001019.

25. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Абдуллаева Р.Г., Лебедева М.Г. Гормональная контрацепция — лечение и профилактика репродуктивных нарушений у девушек-подростков // Доктор.ру. 2008. С. 54–58.

«Точное попадание» Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И.

1. Кузнецова И.В. Гиперпластические процессы эндометрия. М., 2009. С. 48

2. Кузнецова И.В. Гиперпластические процессы эндометрия // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2007. Т. 6. №5. С. 68–77.

3. Прилепская В.Н. Новые возможности и перспективы современной контрацепции // Проблемы репродукции. 2009. Т. 5. С. 59–61.

4. Шешукова Н.А., Макаров И.О., Фомина М.Н. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение // Акуш. и гин. 2011. №4. С. 16-21.

5. New candidate therapeutic agents for endometrial cancer: Potential for clinical practice (Review) / K. Banno [et al.] // Oncol. Rep. 2013. Mar. Vol. 29 (3). P. 855–860.

6. Relapse of endometrial hyperplasia after conservative treatment; a cohort study with long-term follow-up/ Gallos I.D. [et al.] // Hum. Reprod. Oxf. Engl. 201.

7. Long-term use of continuous-combined estrogen-progestin hormone therapy and risk of endometrial cancer/ A.I. Phipps [et al.] // Cancer Causes Control. 2011. Vol. 22. №12. P. 1639–1646.

8. Vecchia C. La. Oral contraceptives and cancer: An update // Drug Saf. 2001. Vol. 24. P. 741–754.

9. Effect of contraceptives on aldosterone/renin ratio may vary according to the components of contraceptive, renin assay method, and possibly route of administration/ A.H. Ahmed [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 96. №6. P. 1797–1804.

10. Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И., Исаева Л.В., Богатырёва Л.Н. Комбинированный метод лечения рецидивирующих гиперпластических процессов эндометрия у женщин с метаболическим синдромом // Уральский медицинский журнал. 2011. №4 (82). С. 72–75.

11. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. М.: Медицинское информационное агентство, 2000. 768 с.

12. White W.B., Hanes V., Mallareddy M., Chauhan V. Effects of the hormone therapy, drospirenone and 17-beta estradiol, on early morning blood pressure in postmenopausal women with hypertension // J. Am. Soc. Hypertens. 2008. Jan-Feb. Vol. 2 (1). P. 20–27.

13. Pimenta E. Hypertension in women // Hypertens. Res. 2011. Vol. 35. №2. P. 148–152.

14. Mallareddy M., Hanes V., White W.B. Drospirenone, a new progestogen, for postmenopausal women with hypertension // Drugs Aging. 2007. Vol. 24 (6). P. 453–466.

15. Effect of estradiol-drospirenone hormone treatment on myocardial perfusion reserve in postmenopausal women with angina pectoris/ J. Knuuti [et al.] // Am. J. Cardiol. 2007. Vol. 99. №12. P. 1648–1652.

16. Oral contraceptive use, iron stores and vascular endothelial function in healthy women/ J. Friedman [et al.] // Contraception. 2011. Vol. 84. №3. P. 285–290.

17. A combined oral contraceptive containing drospirenone changes neither endothelial function nor hemodynamic parameters in healthy young women: a prospective clinical trial/ C.R.G. Giribela [et al.] // Contraception. 2012. Vol. 86. №1. P. 35–41.

18. Combined oral contraceptive containing drospirenone does not modify 24-h ambulatory blood pressure but increases heart rate in healthy young women: prospective study/ A. Cagnacci [et al.] // Contraception. 2012.

19. Опухоли женской репродуктивной системы / под ред. М.И. Давыдова и др. М.: МИА, 2007. С. 228–254.

«Идеал первичного натяжения» Маклецова С.А., Симоновская Х.Ю.

1. Hunt T.K. Disorders of wound healing // World J. Surg. 1980. Vol. 4. P. 271–277.

2. Селихова М.С., Точка опоры женского здоровья // Status praesens. 2011. №3 [6]. С. 15–18

3. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: StatusPraesens, 2011. с.

4. Мальцева Л.И., Коган Я.Э. Особенности инфицирования в раннем послеродовом периоде у женщин из группы риска по пуэрперальным инфекционным осложнениям: Матер. Всерос. форума «Мать и дитя», Москва, 2–6 октября 2007 г. С. 153.

5. Остроменский В.В., Атласов В.О., Долгов Г.В. Дифференцированный подход к предоперационной подготовке влагалища у пациенток с плановым оперативным родоразрешением // Гинекология. 2011. Т. 13 №1.

6. Селихова М.С. Отчет о проведении клинического исследования на тему «Изучение эффективности и безопасности различных схем применения препарата "Депантол" для ведения послеродового периода у женщин с травмами мягких родовых путей». Волгоград, 2009.

7. Surgical management of pelvic organ prolapse in women / C. Maher [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. Online. 2013. Vol. 4. P. CD004014.

8. Chow D., Rodríguez L.V. Epidemiology and prevalence of pelvic organ prolapse // Curr. Opin. Urol. 2013.

9. Memon H.U., Handa V.L. Vaginal childbirth and pelvic floor disorders // Womens Health. 2013. Vol. 9. №3. P. 265–277.

10. Reinke J.M., Sorg H. Wound Repair and Regeneration // Eur. Surg. Res. 2012. Vol. 49. №1. P. 35–43.

11. Greenberg J.A., Clark R.M. Advances in Suture Material for Obstetric and Gynecologic Surgery // Rev. Obstet. Gynecol. 2009. №2 (3). P. 146–158.

12. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs for Wounds: Pain Relief or Excessive Scar Formation? / W.-H. Su [et al.] // Mediators Inflamm. 2010. Vol. 2010. P. 1–8.

13. Xu F., Zhang C., Graves D.T. Abnormal Cell Responses and Role of TNF — in Impaired Diabetic Wound Healing // Biomed Res. Int. 2013. Vol. 2013. P. 1–9.

14. Current Aspects in the Pathophysiology and Treatment of Chronic Wounds in Diabetes Mellitus / E. Tsourdi [et al.] // Biomed Res. Int. 2013. Vol. 2013. P. 1–6.

15. The regenerative potential of fibroblasts in a new diabetes-induced delayed humanised wound healing model / L. Martínez-Santamaría [et al.] // Exp. Dermatol. 2013. Vol. 22. №3. P. 195–201.

16. [Pathophysiology of healing] / M.P. Armendáriz [et al.] // Rev. Enfermería Barc. Spain. 2013. Vol. 36. №2. P. 10–18.

17. Khaskheli M., Baloch S., Baloch A.S. Obstetrical trauma to the genital tract following vaginal delivery // J. Coll. Physicians Surg. — Pak. Jcpsp. 2012. Vol. 22. №2. P. 95–97.

18. Перинеология / под ред. В.Е. Радзинского. М.: РУДН, 2011. 726 с.

19. Шляпников М.Е., Арутюнян К.Н., Кривошеева Г.Н., Вырыпаева Л.А., Кондратьева Н.Я., Кияшко И.С., Мовсисян С.М., Гольфман М.Р. Профилактика раневой инфекции после самопроизвольных родов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2009. Т. 8. №4. С. 23–27.

20. Udompataikul M., Limpa-o-vart D. Comparative trial of 5% dexpanthenol in water-in-oil formulation with 1% hydrocortisone ointment in the treatment of childhood atopic dermatitis: a pilot study // J. Drugs Dermatol. Jdd. 2012. T. 11. № 3. C. 366–374.

21. Heise R., Skazik C., Marquardt Y., Czaja K., Sebastian K., Kurschat P., Gan L., Denecke B., Ekanayake-Bohlig S., Wilhelm K.P., Merk H.F., Baron J.M. Dexpanthenol modulates gene expression in skin wound healing in vivo // Skin Pharmacol Physiol. 2012. Vol. 25 (5). P. 241–248.

22. Селихова М.С., Белан Э.Б., Котовская М.В. и др. Оптимизация ведения послеродового периода у родильниц с родовым травматизмом // Акушерство и гинекология. 2011. №7–2. С. 63–66.

23. Селихова М.С., Котовская М.В., Кугутова Л.Н. Родовой травматизм и репродуктивное здоровье женщины // Акушерство и гинекология. 2010. №5. С. 55–58.

24. Перинеология. Опущение и выпадение половых органов: учеб. пособие. М.: РУДН, 2008. 256 с.

25. Особенности ведения послеоперационного периода у пациенток с пролапсом гениталий / Вдовин С.В. [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8. №1. С. 47–50.

26. Оптимизация ведения послеоперационного периода у пациенток после пластических операций в гинекологии / Вдовин С.В. [и др.] // Акушерство и гинекология. 2012. № 4–1. С. 79–82.

27. Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э., Жданова М.С. Оптимизация методов лечения, направленных на улучшение процессов коллагенообразования у женщин с дисплазией соединительной ткани // Вестн. РУДН. Серия «Медицина. Акушерство и гинекология». 2009. №5. С. 76–81.

28. Радзинский В.Е., Петрова В.Д., Хамошина М.Б., Салимова Л.Я., Руднёва О.Д., Архипова М.П., Строни Р. Оптимизация заживления ран после хирургических вмешательств // Акушерство и гинекология. 2011. №1. С. 89–94.

29. Радзинский В.Е. Перинеология. — М.: МИА, 2006.

30. Вдовин С.В. Особенности ведения послеоперационного периода у пациенток с пролапсом гениталий // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012. Vol. 8, № 1. P. 47–50.

31. Сашкина А.Е. Комплексное восстановительное лечение женщин после пластических операций на шейке матки: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2009. 93 с.

32. Кононова И.Н., Обоскалова Т.А., Ворошилина Е.С., Кузина Т.В. Эффективность реабилитационных мероприятий после деструктивных методов терапии у женщин с патологией шейки матки, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией// Акушерство и гинекология. 2012. №2. С. 86–89.

«Смотреть фактам в лицо» Хамошина М.Б., Руднева О. Д.

1. Костин И.Н. Резервы снижения репродуктивных потерь в Российской Федерации: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2012. 48 с.

2. Хамошина М.Б. Региональные особенности репродуктивного здоровья девушек-подростков Приморского края: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2005. 49 с.

3. Семятов С.М. Репродуктивное здоровье девушек-подростков московского мегаполиса в современных социально-экономических и экологических условиях: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2009. 54 с.

4. World Health Organization. Selected practice recommendations for contraceptive use. Geneva, Switzerland, 2004.

5. Минздрав РФ, Департамент анализа, прогноза, развития здравоохранения и медицинской науки. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. 2012.

6. Мозговой штурм «Почему далеко не все российские врачи назначают гормональную контрацепцию?» // М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2012. № 1 [7]. С. 66–72.

7. Распространённость гинекологических заболеваний у девушек-подростков по данным профилактических осмотров / Мать и дитя: матер. III регионал. науч. форума. М., 2009. С. 294–295.

8. Яглов В.В. Особенности выбора пероральной гормональной контрацепции // Гинекология. 2011. Т. 13. №5. С. 16–20.

9. Клиническая гинекология: Избр. лекции / под ред. В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2007. С. 212–218.

10. Руководство по контрацепции / под ред. В.Н. Прилепской. Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 444 с.

11. http://www.acog.org/Resources%20And%20Publications/Committee%20Opinions/Committee%20on%20Adolescent%20Health%20Care/Adolescents%20and%20Long-Acting%20Reversible%20Contraception.aspx

12. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Назарова Н.М. и др. Гормональная контрацепция. Руководство / под ред. В.Н. Прилепской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 256 с.

13. Аборт — проблема национальной безопасности страны // Охрана репродуктивного здоровья — будущее России: матер. Всерос. конф. с международ. участием, посв. десятилетию кафедры акушерства и гинекологии медицинского ф-та Белгородского государственного университета. Белгород, 2010. С. 165–167.

14. Гормональная контрацепция — лечение и профилактика репродуктивных нарушений у девушек-подростков / Радзинский В.Е. [и др.] // Доктор.Ру. 2008. №6. С. 4–14.

15. Department of Reproductive Health, World Health Organization. WHO Medical eligibility criteria for contraceptive use, 2010. 121 p.

16. Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции. М., 2012.

17. RCOG, Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. UK medical eligibility criteria for contraceptive use, 2009.

18. Effect of contraceptives on aldosterone/renin ratio may vary according to the components of contraceptive, renin assay method, and possibly route of administration/ A.H. Ahmed [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 96. №6. P. 1797–1804.

19. Low-dose estrogen and drospirenone combination: effects on glycosylatedinemic metabolism and other cardiovascular risk factors in healthy postmenopausal women / P. Villa [et al.] // Fertil. Steril. 2011. Vol. 95. №1. P. 158–163.

20. Tan J.K., Ediriweera C. Efficacy and safety of combined ethinyl estradiol/drospirenone oral contraceptives in the treatment of acne // Int. J. Womens. Health. 2010. Vol. 1. P. 213–221.

21. Treatment of moderate acne vulgaris using a combined oral contraceptive containing ethinylestradiol 20 µg plus drospirenone 3mg administered in a 24/4 regimen: a pooled analysis/ W. Koltun [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2011. Vol. 155. №2. P. 171–175.

22. Dinger J., Minh T.D., Buttmann N., Bardenheuer K. Effectiveness of oral contraceptive pills in a large US. cohort comparing progestogen and regimen // Obstet. Gynecol. 2011. Vol. 117. P. 33–40.

23. Comparison of a 24-day and a 21-day pill regimen for the novel combined oral contraceptive, nomegestrol acetate and 17-estradiol (NOMAC/E2): a double-blind, randomized study / S. Christin-Maitre [et al.] // Human Reproduction. 2011. Vol. 26. №6. P. 1338–1347.

«Поросль инноваций» Унанян А.Л., Сидорова И.С., Коссович Ю.М., Бабурин Д.В.

1. http://www.newscientist.com/article/mg21729104.100-gene-therapy-cures-leukaemia-in-eight-days.html

2. Влияние блокады ДНК метилтрансферазы на пролиферацию и формирование гиперплазии в матке / Гунин А.Г. [и др.] // Проблемы репродукции. 2009. №2. С. 18–23.

3. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неотложная гинекология. М.: Медицинское информационное агентство, 2000. 592 с.

4. Тихомиров А.Л., Леденкова А.А. Актуальность применения комбинированных оральных контрацептивов в пролонгированном режиме // Акушерство, гинекология и репродукция. 2012. №3. С. 18–22.

5. Казубская Т.П. Генетические основы этиологической гетерогенности злокачественных новообразований: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2010. 36 с.

6. Эпидемиология гормонозависимых новообразований в России и результаты научных исследований по их диагностике и лечению / Чиссов В.И. [и др.] // Сибирск. онкол. журн. 2002. №3–4. С. 109–114.

7. Кузнецова И.В., Коновалов В.А., Тихоновская И.В. Влияние пролонгированного применения комбинированного орального контрацептива Линдинет на менструальный цикл при назначении с контрацептивной или лечебной целью // Гинекология. 2009. №3. С. 23–26.

8. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. Монография / Киселев В.И. [и др.]. М.: Медпрактика-М, 2011. 468 с.

9. Кузнецова И.В. Возможности терапии гиперпластических процессов эндометрия // Трудный пациент. 2010. №1–2. С. 18–22.

10. Землякова В.В. Исследование метилирования ряда генов, вовлеченных в канцерогенез, в различных типах опухолей: автореф. дисс. ... канд. биол. наук. М., 2003. 123 с.

11. Патогенетические аспекты гиперпластических процессов в эндометрии у женщин с метаболическим синдромом / Дубровина С.О. [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. 2008. Т. 8. №3. С. 41–44.

12. Алексеев Б.Я., Шегай П.В. Таргетная терапия распространённого рака почки // Онкоурология. 2007. №4. С. 6–11.

13. Таргетная терапия рака молочной железы (новые направления) / Семиглазов В.Ф. [и др.] // Фарматека. 2011. №7. С. 14–20.

14. Плиева Э.Г. Оптимизация лечения больных репродуктивного периода с ГПЭ: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1997. 24 с.

15. Экспрессия рецепторов эндометрия к эстрогенам и прогестерону при бесплодии, обусловленном хроническим эндометритом / Котиков А.Р. [и др.] // Проблемы репродукции. 2006. №2. С. 7–10.

16. Relapse of endometrial hyperplasia after conservative treatment; a cohort study with long-term follow-up/ Gallos I.D. [et al.] // Hum. Reprod. 2013.

17. Vecchia C. La. Oral contraceptives and cancer: An update // Drug Safety. 2001. Vol. 24. P. 741–754.

18. Sulak P.J., Kuehl T.J., Ortiz M. Acceptance of altering the standard 21-day/7-day oral contraceptive regimen to delay menses and reduce hormone withdrawal symptoms // Am. J. Obstet. Gynecol. 2002. Vol. 186. P. 1142–9.

19. Thomas S.L., Ellerstone C. Nuisanceor natural and healthy: should monthly menstruation be optional for women // Lancet. 2001. Vol. 355. P. 922–24.

20. Kuhl H. Long-cycle treatment with oral contraceptives // Drugs. 2004. Vol. 64 (21). P. 2447–2462.

21. Steinauer J., Autry A.M. Extended cycle combined hormonal contraception // Obstet Gynecol Clin North Am. 2007. Vol. 34. P. 43–55.

22. Таргетная (целевая) терапия рака молочной железы. Миф или реальность / Иванов В.Г [и др.] // Рус. мед. журн. Онкология. 2007. Т. 15. №14. С. 1118–1123.

23. Therapeutic targeting of the TNF superfamily: a promising treatment for advanced endometrial adenocarcinoma/ Thangaraju S. [et al.] // Gynecol. Oncol. 2012. Vol. 127. № 2. P. 426–432.

24. Клинышкова Т.В., Фролова Н.Б., Мозговой С.И. Клинико-морфологическое обоснование оптимизации лечения больных с гиперплазией эндометрия // Российский вестник акушера-гинеколога. 2010. №3. С. 16–20.

25. Metformin promotes progesterone receptor expression via inhibition of mammalian target of rapamycin (mTOR) in endometrial cancer cells / Xie Y. [et al.] // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2011. Vol. 126. №3–5. P. 113–120.

26. Reverse of progestin-resistant atypical endometrial hyperplasia by metformin and oral contraceptives/ Shen Z. [et al.] // Obstet Gynecol. 2008. Vol. 112. № 2 Pt 2. P. 465–467.

27. Treatment of atypical endometrial hyperplasia with an insulin-sensitizing agent/ Session D.R. [et al.] // Gynecol. Endocrinol. 2003. Vol. 17. № 5. P. 405–407.

28. Лихтенштейн А.В., Киселева Н.П. Метилирование ДНК и канцерогенез // Биохимия. 2001. Т. 66. №3. С. 293–317.

29. The human DNA methylatransferases (DNMTs) 1, 3a and 3b: coordinate mRNA expression in normal tissues and overexpression in tumors/ Robertson K.D. [et al.] // Nucleic Acids Res. 1999. Vol. 27. P. 2291–2298.

30. Alterations in DNA methylation: a fundamental aspect of neoplasia / Baylin S.B. [et al.] // Adv. Cancer Res. 1998. Vol. 72. P. 141–196.

31. CpG Island Methylator Phenotype in Colorectal Cancer / Toyota M. [et al.] // PNAS USA. 1999. Vol. 96. P. 8681–8686.

32. Epigeneticmediated upregulation of progesterone receptor B gene in endometrial cancer cell lines / Xiong Y. [et al.] // Gynecol. Oncol. 2005. Vol. 96. P. 710–714.

33. Methylation of the estrogen receptor gene CpG island marks loss of estrogen receptor expression in human breast cancer cells / Ottaviano Y.L. [et al.] // Cancer. Res. 1994. Vol. 54. №10. P. 2552–2555.

34. Methylation of the oestrogen receptor CpG island links ageing and neoplasia in human colon/ Issa J.P. [et al.] // Nat. Genet. 1994. Vol. 7. № 4. P. 536–540.

35. Аномальное метилирование генов-супрессоров опухолевого роста и микросателлитная нестабильность в предраковых состояниях шейки матки / Кекеева Т.В. [и др.] // Молекулярная биология. 2006. Т. 40. №2. С. 194–199.

«Всё в наших руках» Рябинкина Т.С., Катаева О.А.

1. Молочные железы и гинекологические болезни: от общности патогенетических воззрений к практическим решениям. Возможности лечения женщин с сочетанием миомы матки и доброкачественных дисплазий молочных желёз / В.Е. Радзинский, И.М. Ордиянц, М.Н. Масленникова, Е.А. Павлова. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2013. 16 с.

2. Потявина Е.В., Вершинина С. Болезни молочной железы. Современные методы лечения. СПб: Крылов, 2009. С. 21.

3. Хасханова Л.Х. Прогнозирование, ранняя диагностика и лечение нераковых заболеваний молочных желёз после хирургического лечения гинекологических заболеваний: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2003. 47 с.

4. Алеев И.А. Готовы ли акушеры-гинекологи лечить заболевания молочных желёз? Коллегиальное обсуждение проблемы // StatusPraesens. 2012. №4 (10). С. 70–76.

5. Su D., Pasalich M., Lee A.H., Binns C.W. Ovarian cancer risk is reduced by prolonged lactation: a case-control study in southern China // Am. J. Clin. Nutr. 2013. Jan 2.

6. Колушев О.В. Профилактика дисгормональных заболеваний молочных желез после искусственного прерывания беременности: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2004. С. 97.

7. Зинеева С.С. Влияние стимуляции суперовуляции на состояние молочных желёз при использовании экстракорпорального оплодотворения: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2007. 102 с.

8. Алеев И.А. Готовы ли гинекологи лечить заболевания молочных желёз? Коллегиальное обсуждение ситуации // StatusPraesens, 2012. №4 (10). С. 70–76.

9. Kubista E., Müller G., Spona J. Treatment of mastopathies with cyclic mastodynia. Clinical results and hormonal profiles // Rev. Fr. Gynecol. Obstet. 1987. Apr. Vol. 82 (4). P. 221–227.

10. 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.

11. Сметник В.П., Бутарева Л.Б. Опыт применения препарата «Циклодинон» («Агнукастон») у пациенток с недостаточностью функции жёлтого тела и гиперпролактинемией // Пробл. репродукции. 2005. №5. С. 1–4.

12. Kilicdag E.B., Tarim E., Bagis T., Erkanli S., Aslan E., Ozsahin K., Kuscu E. Fructus agni casti and bromocriptine for treatment of hyperprolactinemia and mastalgia // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2004. Jun. Vol. 85 (3). P. 292–293.

«Над пропастью: правила поведения» Куликов А.В., Беломестнов С.Р., Кузнецов Н.Н.

1. Bates S.M., Greer I.A., Pabinger I., Sofaer S., Hirsh J. American College of Chest Physicians. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) // Chest. 2008 Jun. Vol. 133. Suppl 6. P. 844S–886S.

2. James A. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice bulletin no. 123: thromboembolism in pregnancy // Obstet. Gynecol. 2011. Sep. Vol. 118 (3). P. 718–729.

3. Lussana F., Coppens M., Cattaneo M., Middeldorp S. Pregnancy-related venous thromboembolism: Risk and the effect of thromboprophylaxis // Thromb. Res. 2012. Jun. Vol. 129 (6). P. 673–680.

4. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium Green-top Guideline No. 37a November 2009.

5. Bates S.M., Greer I.A., Middeldorp S., Veenstra D.L., Prabulos A.-M., Vandvik P.O. VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed / American College of Chest Physicians // Evidence-Based Clinical Practice Guidelines Chest. February 2012. Vol. 141. Suppl 2. P. e691S—e736S.

6. Tooher R., Gates S., Dowswell T., Davis L.J. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period // Cochrane Database Syst. Rev. 2010. May 12. Issue 5.

7. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений // Флебология. 2010. Т.4. №2. С. 6–27.

8. Макацария А.Д. Системные синдромы в акушерско-гинекологической клинике. М.: Медицинское информационное агентство, 2010. 888 с.

9. Акушерство: национальное руководство / под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1200 с.

10. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Inherited thrombophilias in pregnancy. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); 2010 Apr. 11 p. (Practice bulletin; №111).

11. James A.H. Pregnancy and thrombotic risk // Crit. Care Med. 2010. Feb. Vol. 38. Suppl 2. P. S57–63.

12. Sultan A.A., West J., Tata L.J., Fleming K.M., Nelson-Piercy C., Grainge M.J. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study // Br. J. Haematol. 2012. Feb. Vol. 156 (3). P. 366–373.

13. Conard J., Horellou M.H., Samama M.M. American College of Chest Physicians (ACCP). Pregnancy and venous thromboembolism. North-American and European guidelines. American College of Chest Physicians // J. Mal. Vasc. 2009. Nov. Vol. 34 (5). P. 300–313.

14. Bagaria S.J., Bagaria V.B. Strategies for Diagnosis and Prevention of Venous Thromboembolism during Pregnancy // J. Pregnancy. 2011. (2011:206858. Epub 2011 Jul 21.)

15. Bates S.M. Pregnancy-associated venous thromboembolism: prevention and treatment // Semin. Hematol. 2011. Oct. Vol. 48 (4). P. 271–284.

16. High risk pregnancy. Management options /ed. D.K. James, P.J. Steer et al. 4th-ed. Mosby Elsevier Inc., 2011. 1475 s.

17. McLintock C., Brighton T., Chunilal S., Dekker G., McDonnell N., McRae S., Muller P., Tran H., Walters B.N., Young L. Councils of the Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand; Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. Recommendations for the prevention of pregnancy-associated venous thromboembolism // Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. 2012. Feb. Vol. 52 (1). P. 3–13.

18. Pajor A. Thromboembolism and antithrombotic management in pregnancy // Orv Hetil. 2011. May 22. Vol. 152 (21). P. 815–821.

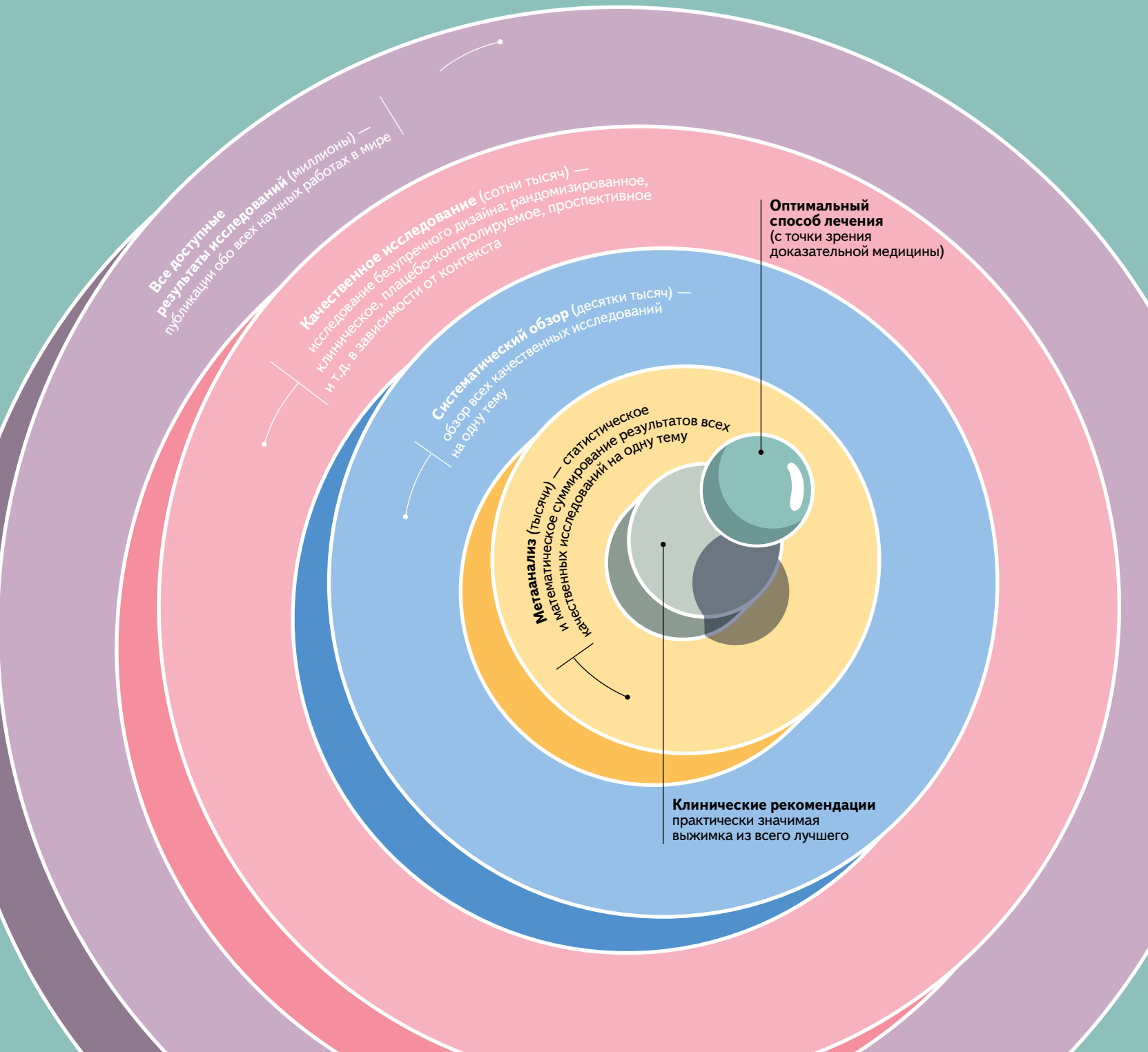
19. American College of Obstetricians and Gynecologists Thromboembolism in Pregnancy Practice Bulletin Number 123, September 2011.

20. Chan W.S. Venous thromboembolism in pregnancy. Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. 2010. Dec. Vol. 8 (12). P. 1731–1740.

21. Gray G., Nelson-Piercy C. Thromboembolic disorders in obstetrics // Best Pract. Res Clin. Obstet. Gynaecol. 2012. Feb. Vol. 26 (1). P. 53–64.

22. Kesteven P., Hanley J., Loughney A.D. Pregnancy-associated venous thrombosis // Phlebology. 2012. Vol. 27. Suppl 2. P. 73–80.

23. Horlocker T.T., Wedel D.J., Rowlingson J.C., Enneking F.K., Kopp S.L., Benzon H.T., Brown D.L., Heit J.A., Mulroy M.F., Rosenquist R.W., Tryba M., Yuan C.S. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition) // Reg. Anesth. Pain Med. 2010. Jan-Feb. Vol. 35 (1). P. 64–101.

Пирамида доказательной медицины

Современным и просвещённым врачам известно, что доказательная медицина представляет собой систему мирового отсева самых важных, актуальных и качественно выполненных научных исследований. Только этим путём, через пирамиду доказательной медицины научные выводы могут быстро попадать в реальные врачебные назначения. Клинические рекомендации — вершина этой пирамиды, в них содержится самая соль передовой медицинской науки. Чтобы сформировать клинические рекомендации, в рамках существующей системы отсева работает, без преувеличения, половина научного мира.