

StatusPraesens

гинекология акушерство бесплодный брак

#5 [22] 11 / 2014 / StatusPraesens

тема
№
номера

Эволюционная гинекология — портал в будущее

ISSN 2074-2347
9 772074 234773
14005

Молочная железа — нормальная анатомия XXI века • Грипп и беременность • Вагинальные выделения — эксперты о спорном
• Патогенез эндометриоза: просто о сложном • Вторичная аменорея — рецепты успеха • CIN и эндокринная гинекология: новые
опции лечения • Поливитамины для беременных: новые аргументы? • Клинический протокол: синдром гиперстимуляции яичников



Дорогие коллеги!

Я не погрешу против истины, если скажу, что акушерство и гинекология как профессиональная сфера привлекают лучших. Эта специальность требует от каждого своего представителя высочайшего интеллекта, больших душевных сил, физической выносливости и особых волевых качеств.

Мы должны быть постоянно в курсе новостей отрасли и медицины в целом, следить за появлением профессиональной информации, обогащая свой интеллектуальный запас. Да и без душевной теплоты немислимо представить себе ежедневное общение с беременными и пациентками гинекологического профиля. Порой и физических сил необходимо немало, особенно во время суточного дежурства.

И тем больше гордости за профессию, за наших коллег, когда при всех трудностях, суете и напряжённости мы остаёмся душевно богатыми, человечными, способными сопереживать и заряжать окружающих своими положительными эмоциями и радостным стремлением к жизни.

Приятно сознавать, что на страницах каждого выпуска журнала StatusPraesens каждый читатель может найти и основу для профессионального роста — проверенную и качественную информацию, — и повод улыбнуться.

Зав. кафедрой
акушерства и гинекологии №1
Воронежской государственной медицинской
академии им. Н.Н. Бурденко,
докт. мед. наук,
проф. **И.Н. Коротких**

status

гинекология акушерство

#5 [22]

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



Главный редактор: проф. Виктор Евсеевич Радзинский

Директор журнала: канд. мед. наук Светлана Александровна Маклецова

Креативный директор: Виталий Кристал (vit@liu.ru)

Арт-директор: Алиса Володина

Научные эксперты: канд. мед. наук Игорь Александрович Алеев, Ольга Дмитриевна Руднева

Выпускающий редактор: Наталья Лёвкина

Заместитель руководителя редакции: Ольга Александровна Катаева

Ответственные редакторы номера: Юлия Альбертовна Бриль,

Татьяна Анатольевна Добрецова

Вёрстка: Юлия Скучоткина, Роман Рябов

Инфографика: Вадим Ильин, Александр Киреев, Валерий Кудяев, Александр Киселёв

Корректор: Елена Сосегова

Руководитель отдела по сотрудничеству с индустрией: Юлия Серёгина (ys@praesens.ru)

Медицинские и литературные редакторы: Ольга Руднева, Ирина Ипастова,

Татьяна Добрецова, Татьяна Рябинкина, Юлия Бриль, Римма Аветисян, Ольга Катаева,

Хильда Симоновская, Ольга Вершинская

Отдел подписки: Камила Метлицкая (kk@praesens.ru)

Учредитель журнала 000 «Медиабюро Статус презенс» (121615, Москва, Рублёвское шоссе, д. 14, корп. 3, оф. 64). Торговая марка и торговое имя StatusPraesens являются исключительной собственностью 000 «Статус презенс» / Издатель журнала. Журнал печатается и распространяется 000 «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 5000 экз. Цена свободная / Подписано в печать — 30 ноября 2014 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) 346 3902. E-mail: status@praesens.ru. Интернет-представительство: www.statuspraesens.ru / Отпечатано в ЗАО «Алмаз-Пресс», Адрес: 109548, Москва, ул. Шосейная, д. 40 / 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. Фотография на обложке Kullayev Dmitry/Shutterstock.com. В журнале использованы фотоматериалы фотобанков Shutterstock, Лори, iStock.

© 000 «Статус презенс»

© 000 «Медиабюро Статус презенс»

© Оригинальная идея проекта: Радзинский В.Е., Маклецова С.А., Кристал В.Г.

raeSen

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Радзинский Виктор Евсеевич

Засл. деятель науки РФ, докт. мед. наук, проф., 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)
Гагаев Челеби Гасанович (Москва)
Газазян Марина Григорьевна (Курск)
Галина Татьяна Владимировна (Москва)
Гаспаров Александр Сергеевич (Москва)
Гончаревская Зоя Леонидовна (Москва)
Григорьева Елена Евгеньевна (Барнаул)
Гриджик Александр Леонидович (Москва)
Гус Александр Иосифович (Москва)
Доброхотова Юлия Эдуардовна (Москва)
Евтушенко Ирина Дмитриевна (Томск)
Жаркин Николай Александрович (Волгоград)
Занько Сергей Николаевич (Витебск, Беларусь)
Захарова Нина Ивановна (Московская обл.)
Иванов Игорь Исаакович (Симферополь)
Каминский Вячеслав Владимирович (Киев, Украина)
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)
Ордянец Ирина Михайловна (Москва)
Пасман Наталья Михайловна (Новосибирск)
Пекарев Олег Григорьевич (Новосибирск)
Пенжоян Григорий Артёмович (Краснодар)
Пестрикова Татьяна Юрьевна (Хабаровск)
Подзолкова Наталия Михайловна (Москва)
Посисеева Любовь Валентиновна (Москва)
Прилепская Вера Николаевна (Москва)
Протопопова Наталья Владимировна (Иркутск)
Рыжков Валерий Владимирович (Ставрополь)
Рымашевский Александр Николаевич (Ростов-на-Дону)
Савельева Галина Михайловна (Москва)
Савельева Ирина Сергеевна (Москва)
Салов Игорь Аркадьевич (Саратов)
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 (Нью-Йорк, США)
Хамадьянов Ульфат Рахимьянович (Уфа)
Хамошина Марина Борисовна (Москва)
Хомасуридзе Арчил Георгиевич (Тбилиси, Грузия)
Цхай Виталий Борисович (Красноярск)
Шалина Раиса Ивановна (Москва)
Шварёв Евгений Григорьевич (Астрахань)

statusPra

гинекология акушерство беременность

СОДЕРЖАНИЕ НОМЕРА

7 СЛОВО ГЛАВНОГО
РЕДАКТОРА

10 НОВОСТИ

13 VIA SCIENTIARUM

Новая анатомия молочной железы

Клиническая анатомия молочной железы и сосково-ареолярного комплекса

А.А. Сотников, О.Л. Осипова

22

Экстракт клюквы у беременных с инфекциями мочевых путей: вопросы эффективности и безопасности

Информационное письмо

В.Е. Радзинский, Т.В. Хапова, А.С. Оленев, А.В. Соловьёва

24

Грипп у беременных: уроки жизни и смерти

Предотвращение пандемии гриппа у беременных: непреходящая актуальность

Т.Е. Белокрыницкая, Д.А. Тарбаева, А.Ю. Трубицына

37 CONTRA-VERSION

Эндометриоз: головоломка репродуктивного здоровья

Патогенетическое обоснование медикаментозного лечения эндометриоза

И.Г. Шестакова, Т.А. Добрецова

46

Молочные берега

Молочная кислота и вагинальная микроэкология: новые данные для практического применения

Т.Н. Бебнева, Т.А. Добрецова, О.И. Летяева

57 ЧТО И ТРЕБОВАЛОСЬ ДОКАЗАТЬ



Поливитамины беременным? Нужны!

Первичная профилактика врождённых пороков развития

А. Верецкий

Любопытно, что частота ДНТ действительно коррелирует с социально-экономическим статусом: для семей с высоким уровнем дохода характерен низкий риск нарушений нервной трубки плода, тогда как у малообеспеченных матерей угроза развития аномалии выше среднего. Именно здесь важную роль играет полноценное питание или — при невозможности разнообразить рацион — своевременный приём мультивитаминных комплексов с содержанием фолиевой кислоты (для формирования профилактических концентраций фолатов в крови требуется 3–4 мес).



69 ДИСКУССИОННЫЙ КЛУБ

Вагинальные выделения: когда в товарищах согласие... есть

Дискуссия гинеколога и дерматовенеролога

М.А. Гомберг, С.И. Роговская

8ф

Эндокринные аспекты цервикального канцерогенеза

Возможности гормональной терапии в комплексном лечении
преинвазивных цервикальных заболеваний

И.П. Аминова

Нарушение гормонального гомеостаза — ещё одна составляющая цервикального канцерогенеза. Дисбаланс половых гормонов с уменьшением эстрогеновых влияний негативно отражается на микроэкологии влагалища: в условиях дефицита эстрогенов гликоген, <...> в клетках вагинального эпителия не накапливается.

89 РАБОТА НАД ОШИБКАМИ

Стержень преткновения

Лечение вторичной аменореи у пациенток молодого возраста
А.Г. Кедрова

96 ОСТОРОЖНО: АБОРТ!

Ветер перемен. Разум победит?

Медикаментозный аборт в России: реалии и перспективы
Г.Б. Дикке

103 КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ

Синдром гиперстимуляции яичников: неотложные состояния

Клинические рекомендации по интенсивной терапии синдрома гиперстимуляции яичников
А.В. Куликов и др.

Теоретически, согласно закону Старлинга, лечебная тактика в виде инфузии синтетических (гидрокси-этилкрахмала, ГЭК) и природных (альбуминов) коллоидов в сочетании с коррекцией гипонатриемии кристаллоидами могла бы способствовать сохранению жидкости во внутрисосудистом пространстве и уменьшать потерю воды в различные полости. Однако на практике эти мероприятия далеко не всегда оказывают эффект...



111 CASUISTICA

Ошибка: невнимательность или некомпетентность?

Клинический разбор случая запущенного рака молочной железы
А.Г. Кедрова

116 ЛИТЕРАТУРА И ИСТОЧНИКИ

об эволюции в профессии и революции в сознании

Проф. В.Е. Радзинский о реалиях дня сегодняшнего
и перспективах на будущее



Главный редактор
проф. Виктор Радзинский

Прозвучавшее 4 декабря послание президента России Федеральному собранию очень чётко определило современное состояние дел и необходимые изменения в здравоохранении. Первый и самый важный постулат заключается в том, что страховая медицина до сих пор в стране не заработала, — это требует дальнейшего совершенствования организации системы в целом, особенно в условиях одноканального, преимущественно государственного финансирования. И второе — это те требования, которые общество и государство выдвигают к современному здравоохранению. Речь идёт о достижении планируемых индикаторов цивилизованности медицинской помощи в стране, о том, что изменение содержания работы врача повлечёт за собой и изменение форм. Об этих и множестве других проблем отрасли, о возможностях решения задач этических, экономических, социальных — в этом выпуске журнала, который носит говорящее название «Эволюционная — гинекология: портал в будущее».

На страницах журнала мы неоднократно поднимали тему дифференцированности оказания стационарной и амбулаторной помощи. Эта проблема весьма часто фигурирует в процессе подготовки иностранных студентов, например, в стенах РУДН и других медицинских вузов. У себя на родине эти специалисты сталкиваются с несоответствием подходов, привитых им в наших образовательных учреждениях. К примеру, решение вопроса об observational отделениях сейчас отдано на откуп главным врачам — в их власти определить, что действительно необходимо для оптимизации работы родильного дома, а чем можно поступить не в ущерб качеству медицинской помощи, снизив затраты на содержание самой организации. А вот отделений патологии беременных нигде в мире нет и не предвидится, поскольку за рубежом пациенток госпитализируют в акушерские отделения для родоразрешения либо с кровотечением, либо в связи с начавшимися родами. Наболевший вопрос: так называемая плацентарная недостаточность, особенно в контексте того, когда на её фоне рождаются дети весом более 3,5 кг. В мировой практике нет примеров её лечения, да и, откровенно говоря, лечить нечем. И ещё один

[Мировая медицина отказалась от 10-дневной госпитализации послеоперационных пациентов в хирургических отделениях. А у нас пока до сих пор есть эти нелепые дни.]

момент — лишняя госпитализация, о чём достаточно убедительно говорится в этом выпуске журнала. Изменение подходов к стационарной помощи уже началось: мировая медицина отказалась от 10-дневной госпитализации послеоперационных пациентов в хирургических отделениях. А у нас пока до сих пор есть эти «нелепые» дни, которые должны соответствовать МЭСам.



У нас с вами есть мощное оружие, бесспорно инновационный Приказ №572н, куда включены современные перинатальные технологии, подразумевающие раннюю выписку. Но есть и помехи, недосказанности в этом документе. Их устранение можно начать с решения вопроса о длительности пребывания женщины в родильном доме. Сегодня нет нужды держать мать и новорождённого четверо суток лишь для того, чтобы сделать прививку БЦЖ. Надо чётко решить, на уровне Минздрава: есть у нас **педиатрическая служба** или её фактически нет? Если есть, то БЦЖ-вакцинацию к месячному возрасту должна осуществлять именно она. И в подтверждение этому уже есть отечественные научные обоснования и мировой практический опыт. Почему бы в уже существующее правило обязательного патронажа новорождённого на вторые сутки после выписки из роддома не включить взятие крови? Достаточно просто обучить средний медицинский персонал брать кровь так, чтобы не было гнойно-воспалительных осложнений. И тогда отпадёт необходимость в строительстве ещё десятков перинатальных центров и родильных домов.

То же самое относится к количеству посещений беременной врача акушера-гинеколога. Во всём мире, если нет дополнительных показаний, таких визитов всего четыре. И хорошо! Меньше обследований, меньше необоснованных назначений этих пресловутых 12–13 медикаментов для каждой беременной. Уже видно, какие резервы открываются для стационарной службы. Но мы должны быть уверены в том, что её функции возьмёт на себя **служба амбулаторная**. Готова она к этому сегодня? Нет. Из-за перегруженности приёма беременными врач не имеет возможности уделить внимание послеопера-



© Pressmaster / Shutterstock.com

[Почему бы в уже существующее правило обязательного патронажа новорождённого на вторые сутки после выписки из роддома не включить взятие крови?]

ционной пациентке, тем более — после радикальных операций; не может в нужный момент оказаться у постели родильницы. А ведь если разобраться, то многие функции вполне могут взять на себя акушерки. Например, если нет осложнений, она вполне может посещать беременных. Экстрагенитальные заболевания, как написано в 572-м приказе, также необходимо лечить в профильных отделениях, но и тут для реализации задуманного необходима достаточная политическая воля руководителей службы.



В последнее время мы наблюдаем некоторые позитивные сдвиги в российском здравоохранении: улучшилась материально-техническая база родовспомогательных учреждений и первичного амбулаторного звена, появились инновационные лекарственные препараты и технологии. И это в самом деле открывает перспективы для будущего, однако многие проблемы репродуктивной

медицины в современном мире далеки от окончательного решения. В их числе состояние амбулаторно-поликлинического звена. В идеале в его учреждениях должны быть доступны все виды помощи, в том числе хирургической, в условиях дневного стационара — до 90%. Госпитализация в ранние сроки беременности с диагнозом «угрожающий выкидыш», выставленным всего лишь на основании тянущих болей или неприятных ощущений внизу живота, пациентке пользу не только не приносит, но и вредит. При этом возрастает риск тромбоэмболических осложнений, развития гнойно-септических заболеваний, нарушается социальная адаптация женщины — она признаёт себя больной, а не беременной.



В январе 2012 года участники национального проекта США «Микробиом человека» опубликовали результаты первой попытки переписи микроорганизмов здоровых людей. Результат

обескураживает: около 10 тыс. видов микробов так или иначе связаны с организмом человека. При этом, по данным ВОЗ, 75% противомикробных препаратов в мире назначают неправильно, что угнетает жизнедеятельность естественной человеческой микробиоты. Таким образом, без определения истинного генеза заболевания, адекватной и оправданной антимикробной терапии, а также без восстановления нормоценоза влагалища, кишечника, мочевыделительной системы вылечить воспаление репродуктивных органов невозможно. Необоснованное применение противомикробных препаратов с целью изгнания «плохого» микроба (увы, до сих пор не побеждённое в сознании наших соотечественников) — это путь к извращению нормобиоценоза влагалища и созданию «пустого места», немедленно заселяемого более вирулентными, чем прежде, микроорганизмами. Отсюда новая идеология: не стерильность влагалища, а восстановление его микробиоты — основного барьера на пути восходящей инфекции!

Не проходит и недели, чтобы в мире не появилась очередная статья о молочнокислых бактериях. И вот потрясающая новость, статья опубликована в конце сентября: женщины с высоким титром (10^8 – 10^9 КОЕ/мл) лактобактерий во влагалище имеют более высокий коэффициент интеллекта. Очевидно, что лактобактерии сами по себе не влияют на IQ, в каких единицах его ни измерять. Эта находка сродни информации о связи интеллекта и грудного вскармливания: известно, что дети, которых матери кормят грудью более полугода, имеют к возрасту 9–15 лет намного более высокий IQ, чем их сверстники, пребывавшие на смешанном и искусственном вскармливании. Молоко тоже не вырабатывает интеллект, но женщины, практикующие грудное вскармливание, наверняка и сами прогрессивнее, чем те, кто отказывается по различным причинам от этого. Точно так же женщины с высоким интеллектом готовы подвергнуть сомнению целесообразность применения противомикробных средств, нарушающих биоценоз и кислотность влагалищного содержимого.



Не менее важной и до сих пор нерешённой проблемой остаётся аборт. Несомненным достижением следует признать внедрение в России рекомендуемой ВОЗ методики медикаментозного аборта с помощью только одной таблетки мифепристона 200 мг. Эта технология прерывания беременности конкурентоспособна по отношению к хирургическому аборту, однако уменьшает количество послеабортных осложнений на 95–98% и обеспечивает сохранение репродуктивного здоровья.

Из этого же ряда и проблема крайне низкой приверженности россиянок контрацепции, развитие которой сопровождается появлением новых прогестагенов. Их фармакологические свойства позволили проявить весь лечебно-профилактический потенциал комбинированных препаратов и даже замахнуться на решение множества проблем женского здоровья: предупредить аборт и непланируемую беременность, обеспечить гормональную реабилитацию после перенесённых гинекологических заболеваний, повысить эффективность прегравидарной подготовки, воздействовать на основные звенья патогенеза ряда нейроэндокринных заболеваний (аномальные маточные кровотечения, дисменорея, предменструальный синдром, гипопострогенизм, гиперандрог-

енизм), улучшить внешность и повысить качество жизни пациенток.



Серьёзной проблемой остаётся качество оказания гинекологической помощи. Прежде всего это касается лечения и профилактики воспалительных и псевдовоспалительных дистрофических процессов в эндометрии. Необоснованная антибиотикотерапия вместо системного лечения на основе дифференциальной диагностики ухудшает здоровье пациенток.

[Женщины с высоким интеллектом готовы подвергнуть сомнению целесообразность применения противомикробных средств, нарушающих биоценоз влагалища.]

Оценка возможностей лечения пролиферативных процессов эндометрия, консервативной терапии миомы матки, аденомиоза и их сочетания, показавших свою эффективность, по информации Кокрейновской базы данных, способна увеличить число органосохраняющих операций. В приоритете — методы офисной гистероскопии и аспирационной биопсии вместо диагностических выскабливаний: информативность та же при отсутствии диссеминации ракового процесса в эндометрии плюс экономия средств на лечение в стационаре.



Дорогие коллеги, по большому счёту, мы с вами — участники события, которое случилось впервые в истории человечества: роды у женщины с пересаженной маткой. Впервые в истории это произошло 7 октября 2014 года в Швеции. Это результат внедрения в практику высочайших медицинских технологий. С одной стороны, вроде и нет технических сложностей, однако, с другой, технологии вживления матки, наступления и вынашивания в ней беременности — это, разумеется, «высший пилотаж», открытие XXI века. Надеемся, что такие же инновации в ближайшее время позволят нам решить и другие проблемы. В текущем, 2014 году у нас появился повод для празднования: ООН подтвердила — материнская смертность снизилась, «откатившись» назад за 300-тысячный порог (в начале века, в 2000 году её показатель был на уровне 590 тыс.). И это наша общая победа.

Мы боремся и будем ратовать за то, чтобы общие усилия врачей, рационализация акушерской и гинекологической помощи и в дальнейшем обеспечивали успех в решении тех мировых проблем репродуктивной медицины, которые до сих пор не решены. На этом пути всем нам желаю больших успехов. **SP**

Н О В О С Т И

Маточный фактор бесплодия преодолён?

До недавнего времени абсолютной формой женского бесплодия оставалось отсутствие матки — причина infertility около 0,5% женской популяции. Однако осенью 2014 года мировые СМИ распространили сенсационную новость: впервые у пациентки **после трансплантации матки** родился живой ребёнок. Открытие новой страницы в репродуктологии стало возможным благодаря многолетней работе группы шведских учёных под руководством М. Брэннстрёма (M. Brännström), профессора из Университета Гётеборга. С 1999 года они изучали методику трансплантации матки и отработывали хирургическую технику на животных.

После успешной апробации метода на грызунах и нечеловекообразных приматах для аллогенной трансплантации органа была отобрана группа пациенток

И вот одна из участниц эксперимента — больная с синдромом Майера—Рокитанского—Кюстера—Хаузера (врождённое отсутствие матки и верхнего отдела влагалища) — уже принимает поздравления **в связи с рождением сына**. В 2013 году ей была пересажена матка от живого донора — 61-летней матери пациентки, которая к тому времени уже имела двоих детей. Послеоперационный период прошёл без осложнений, а через 43 дня после трансплантации у женщины наступила первая менструация, а затем установился регулярный цикл длительностью от 26 до 36 дней (в среднем 32 дня).

Через год после трансплантации женщине удалось забеременеть в результате первой подсадки в матку одного из 11 криоконсервированных эмбрионов. Во время гестации и дважды до неё у пациентки возникали эпизоды реакции отторжения трансплантата лёгкой степени, для купирования которых был назначен курс иммуносуп-

сечения. Показаниями к досрочным родам послужили преэклампсия и отклонения сердечного ритма плода от нормальных значений. Масса новорождённого соответствовала гестационному сроку, оценка по шкале Апгар была удовлетворительной на 1-й и 5-й минутах после рождения соответственно. Родильницу выписали на 3-й день после операции, а ребёнка — на 10-й в полном здравии¹⁻⁶.

Исследование на этом не закончено: после успешно выполненной трансплантации в нём принимают участие ещё шесть женщин из девяти. У двух пациенток возникли послеоперационные осложнения, потребовавшие удаления органа: в одном — персистирующая внутриматочная инфекция, а в другом — острый двусторонний тромбоз трансплантированных маточных артерий.

Конечно же, это был не единственный эксперимент подобного рода, но в других исследованиях не удалось добиться рождения живого ребёнка после аллогенной трансплантации матки (в Саудовской Аравии, Турции). Однако успешный опыт, пусть пока единственный, многим другим бесплодным женщинам во всём мире даёт надежду испытать радость вынашивания и рождения собственного ребёнка⁴⁻⁶.

Интересно отметить, что иногда сами больные подсказывают врачам научное направление развития. Именно так было и в этом случае: в 1998 году молодая женщина из Австралии после удаления матки по поводу злокачественного новообразования поинтересовалась у проф. М. Брэннстрёма, нельзя ли ей пересадить матку от матери. Эта идея послужила толчком к началу многолетней работы команды шведских врачей.

[Пока единственный, но успешный опыт дарит надежду бесплодным женщинам во всём мире испытать радость вынашивания и рождения собственного ребёнка.]

с маточной формой бесплодия, но с нормальной яичниковой функцией (n=9). Донорами выступали матери пациенток, а также другие родственницы и близкие подруги. Процедура пересадки матки не предусматривает восстановления целостности маточных труб, поэтому перед операцией семейные пары вступали в цикл ЭКО, а полученные эмбрионы подвергались криоконсервации.

прессивной терапии в минимальных дозах (использовали такролимус, азатиоприн, глюкокортикоиды). При этом показатели роста и развития плода, а также кровотоков в маточных артериях и сосудах пуповины оставались в пределах нормы во время всей беременности.

Женщина была родоразрешена на 32-й неделе путём операции кесарева

Однако этот научный успех, к сожалению, пока не решает однозначно проблемы бесплодия. Во-первых, сохраняются трудности, связанные с этическими аспектами аллогенной трансплантации матки, поскольку окончательно не решена проблема донорства. На данный момент принятые моральные нормы отражены в Монреальских критериях этической возможности трансплантации матки (2013)^{2,7,8}. Во-вторых, пересадка матки не относится к жизненно необходимым вмешательствам, а значит, серьёзной проблемой для многих бесплодных семейных пар может стать финансовый фактор. В-третьих, пересаженная матка — «временный орган», который удаляют после одной/двух успешных беременностей или через 3 года после пересадки для минимизации вреда здоровью женщины от иммуноподавляющей терапии. И, наконец, в-четвёртых, никто ещё точно не знает отдалённых последствий для ребёнка от иммуносупрессивной терапии у матери.

Исправить ошибку природы!

Атрезия влагалища (агенезия Мюллера, синдром Майера—Рокитанского—Кюстера—Хаузера) — довольно редкий врождённый порок развития (1:4500), который может оставаться недиагностированным вплоть до становления менструальной функции. До недавнего времени при агенезии Мюллера выполняли два вида операций — удаление матки при её неполноценности либо кольпопоз (преимущественно из кишечной трубки). Однако учёные из Института регенеративной медицины Северной Каролины дали шанс пациенткам с этим редким заболеванием на полноценную жизнь. В лабораторных условиях они «вырастили» искусственные органы из собственных клеток четырёх будущих реципиенток и затем успешно имплантировали им полностью функционирующую вагину. Спустя 6 мес после операции молодые женщины, помимо нормальной менструальной функции, имели возможность полноценной сексуальной жизни.

Руководитель научной исследовательской группы Энтони Атала (Antony J. Atala) сообщает о том, что искусственно выращенное и пересаженное влагалище физиологически вполне состоятельно: пациентки с трансплантированным органом при интимной близости способны испытывать сексуальное возбуждение и оргазм. Две молодые женщины из четырёх участниц имеют абсолютно нормальную матку и сохранённый овариально-менструальный цикл, а значит, уверен эксперт, ничто не может помешать их беременности. Однако возможны ли роды через естественные половые пути после операции — этот вопрос пока остаётся открытым.

Сами пациентки — участницы эксперимента — воодушевлены произошедшими с ними переменами и убеждены, что теперь и другие девушки с той же проблемой могут обрести уверенность в возможности излечения от этого редкого заболевания. Специалисты смотрят на успешные результаты операций ещё и под другим «прицелом» и видят основной целевой группой для подобных вмешательств женщин, перенёсших серьёзные травмы влагалища или инвалидизирующие операции. **SP**

Библиографию см. на с. 116—119.



© Vadim Sadovski / Shutterstock.com

Для библиографических ссылок

- Сотников А.А., Осипова О.Л. Клиническая анатомия молочной железы и сосково-ареолярного комплекса // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2014. — №5 [22]. — С. 13–20.
- Рагзинский В.Е., Хапова Т.В., Оленев А.С., Соловьёва А.В. Экстракт клюквы у беременных с инфекциями мочевых путей: вопросы эффективности и безопасности // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2014. — №5 [22]. — С. 22–23.
- Белокриницкая Т.Е., Тарбаева Д.А., Трубицына А.Ю. Предотвращение пандемии гриппа у беременных: непреходящая актуальность // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2014. — №5 [22]. — С. 24–31.

**via
scien
tia
rum**

НОВАЯ АНАТОМИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Клиническая анатомия молочной железы
и сосково-ареолярного комплекса



Авторы: Алексей Алексеевич **Сотников**, проф., докт. мед. наук, заведующий кафедрой топографической анатомии и оперативной хирургии с курсом микрохирургии Сибирского государственного медицинского университета;
Ольга Леонидовна **Осипова**, канд. мед. наук, ассистент той же кафедры (Томск)

Копирайтинг: Юлия Бриль

Природное предназначение женщины — продолжение рода, и выполнение этой функции напрямую связано с молочной железой. Даже латинский термин *mamma* происходит от первого слова ребёнка. Однако с незапамятных времён и женскую привлекательность ассоциируют с формой и размером груди. Сегодня это основная причина, подталкивающая наших современниц в отделение реконструктивно-пластической хирургии, причём оперативные вмешательства на молочной железе занимают в настоящее время одно из первых мест в клинической практике. Волей-неволей в памяти возникает известная поговорка о том, что у кого-то супчик жидковат, а у кого-то бриллианты мелковаты. Недовольство женщины внешним видом собственной груди может разгореться из-за несоответствия эстетическим идеалам вследствие асимметрии, аплазии молочных желёз или радикальной мастэктомии, что тоже, увы, не редкость.

Любая операция на молочной железе существенно отражается на самооценке и качестве жизни пациенток. Однако развитие осложнений после хирургических манипуляций на молочной железе — далеко не редкое явление, что связано прежде всего с недостаточно изученными и противоречивыми данными по клинической анатомии этого органа. Так, снижение чувствительности соска при эндопротезировании молочной железы отмечают у 40% пациенток, а частота некрозов при свободной пересадке

сосково-ареолярного комплекса (САК) варьирует в широких пределах — от 8,9 до 98% — в зависимости от техники операции.

Не только оперативные осложнения становятся следствием анатомических неточностей и разногласий специалистов. Подготовка к успешной лактации и ведение кормящих женщин — не менее «дремучая» область врачебных знаний, нередко наполненная мифами и легендами даже в профессиональной медицинской среде.

[Доскональное знание врачом кровоснабжения соска, ареолы и молочной железы в целом, их иннервации, лимфообращения, строения органа — важнейшее условие благополучного исхода манипуляций на этом важном для любой женщины органе.]

Опасные мифы лактационного периода

Миф №1

Перед родами грудь следует готовить к кормлению, например, растиранием жёстким полотенцем, чтобы кожа молочных желёз (а точнее, сосков) загрубела и не было трещин.

Увы, не огрубление кожи спасает от трещин, а меланин — защитный фактор, предохраняющий кожу от микротравматизации. Вообще количество меланина в области САК в 2 раза превышает его содержание в других участках кожи, а во время беременности его запас в околососковой зоне резко увеличивается. За несколько месяцев грудного кормления кожа ареолы частично утрачивает меланин, в результате чего весь САК приобретает неравномерную окраску. А усиленное растирание кожи грубыми волокнами лишь напрасно удалит пигмент с защитным действием из зоны, которая становится особенно уязвимой при вскармливании ребёнка.

Миф №2

Выводные протоки молочной железы в проекции ареолы имеют синусы, в которых должно накапливаться молоко между кормлениями, поэтому при частых прикладываниях к груди ребёнок останется голодным, так как молоко не успеет накопиться.

Млечные протоки на всём протяжении могут расширяться, в том числе и на своих дистальных участках, открывающихся выводным отверстием на соске. Именно такие расширения исследователи прошлого обозначили термином «молочный синус». Однако современные анатомы, изучающие морфологию молочной железы, убеждены — молочных синусов как таковых нет, а значит, нет и резервуаров для накопления молока.

Миф №3

Лактостаз в добавочной доле молочной железы или её нагрубание — безальтернативная необходимость прекратить лактацию.

Становление лактации у некоторых женщин, имеющих дополнительные доли, действительно может сопровождаться серьёзными затруднениями. В добавочных долях обычно секретируется немного молока, но если всё же возникает нагрубание, то обычные меры борьбы с ним (аккуратный массаж, холодные компрессы) вполне эффективны. Постепенно ингибирующий фактор справится с ситуацией, и секреция там угаснет сама по себе.

Миф №4

Секреторные клетки молочной железы разрушаются во время лактации, поэтому продолжительное кормление одного ребёнка ставит под угрозу кормление последующих (дескать, молока не будет, потому что все лактоциты разрушатся).

На самом же деле от верхушек апокриновых (а точнее, макроапокриновых) железистых лактоцитов буквально «отшнуровывается» капля молока без повреждения целостности мембраны. Далее в железистых клетках происходит физиологическая регенерация, и они восстанавливают своё исходное состояние. И, конечно, при этом никакой массовой гибели лактоцитов не происходит.

Как всё начиналось...

Молочные железы начинают формироваться очень рано, в 4 нед гестации, когда у эмбриона закладываются две параллельные примитивные молочные полосы (от подмышечных впадин до паховой области). В 12–16 нед происходит дифференциация специализированных клеток молочных линий в гладкую мышечную ткань ареолы и соска. В III триместре беременности ткани будущего железистого тела активно пролиферируют с построением в конечном итоге разветвлённой сети альвеол. Все эти процессы поддерживаются материнскими гормонами, которые попадают и в фетальное кровообращение. Между 32-й и 40-й неделями беременности дольковые структуры железы плода вырабатывают молозиво. Кстати, его выделение может продолжаться у новорождённых некоторое время (вне зависимости от пола). Такое молоко в народе прозвали «ведьминым».

В детском и подростковом возрасте молочные железы продолжают своё развитие. В пубертате (обычно в 10–12 лет) под действием эстрогенов, пролактина и соматотропного гормона у девочек начинается активный рост железы: пролиферируют и разветвляются протоки, булавовидно утолщаются терминальные окончания и формируются зачатки альвеол (ацинусов), что связано с началом функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. В течение каждого последующего менструального цикла (овуляторного) под действием пиков овариальных стероидов (в первую очередь прогестерона) структуры молочной железы созревают: в течение фолликулярной фазы и овуляторного периода происходят пролиферация и активный рост протоков, достигая максимума в конце лютеиновой фазы, а затем наблюдается некоторый регресс изменений, однако никогда при этом ткани органа не возвращаются к исходному состоянию. Травмы, операции, лучевое облучение в препубертатный период могут предопределить недоразвитие груди (гипоплазию), что в будущем негативно скажется на лактации.

Окончательное становление лактационной функции молочной железы

происходит во время беременности. Как матка, так и молочная железа претерпевают драматические изменения во время беременности и в послеродовой период. Форма молочной железы, её размер, «круг обязанностей» в разные периоды женской жизни подвергаются колоссальным трансформациям: и анатомическим, и функциональным.

Топография известна!

В зрелом возрасте нормальная молочная железа располагается на передней поверхности грудной стенки между III и VI–VII рёбрами по вертикали и между краем грудины и передней подмышечной линией по горизонтали. Окружают молочную железу два листка поверхностной фасции (поверхностный и глубокий) — *fascia pectoralis superficialis*, которые тем самым образуют для железы своеобразную капсулу. Поверхностный листок, покрывающий паренхиму молочной железы снаружи, расположен близко к дерме (практически сливаясь с ней) и крепко связан с подкожной клетчаткой и кожей посредством прочных соединительнотканых пластинок — *ligg. suspensoria mammaria*, называемых связками Купера (A.P. Cooper, 1840). Это своего рода соединительнотканые перегородки и тяжи, протянутые от кожи через железистую ткань к глубокому листку фасции молочной железы и разделяющие ткань молочной железы на отдельные фрагменты. Эти тяжи выполняют также поддерживающую функцию, вплетаясь в волокна поверхностной фасции, которая сверху прикрепляется к передней поверхности ключицы, удерживая молочную железу. Глубокий листок поверхностной фасции покрывает заднюю поверхность железы. Между ним и фасцией, покрывающей большую грудную и переднюю зубчатую мышцы (*m. pectoralis major* et *m. serratus anterior*), находится свободное ретромаммарное пространство Шассиньяка (Chassagniac), заполненное клетчаткой и рыхлой соединительной тканью, вследствие чего железа легко смещается по отношению к грудной стенке.



© Argument / iStock

Сверхштатные органы

Вдоль молочных линий на всём протяжении (но чаще всего в подмышечных впадинах) могут располагаться дополнительные одиночные или парные соски (полителия) и даже молочные железы (полимастия). При **полителии** соски находятся на разных стадиях развития и могут иметь вид от небольшого «родимого пятна» (или даже пучка волос у мужчин) до вполне оформленного сосково-ареолярного комплекса, хотя полноценной стадии развития добавочные соски достигают относительно редко. Больше всего проблем для диагностики доставляют дополнительные соски на животе или в пахово-бедренной складке. К секрети молока они, естественно, никакого отношения не имеют, а кроме того, не обладают и эрогенной чувствительностью.

Кстати, в человеческой популяции существуют народности, для которых полителия — вполне привычное явление. Так, женщины из племени навахо (США) часто имеют полноценно развитые соски, расположенные в подмышечных впадинах.

Полимастия, или псевдомамма, отличается от полителии наличием железистой ткани. Это довольно редкая находка по сравнению с полителией. При такой аномалии молочные железы обычно не достигают значительных размеров, однако во время лактации способны выделять секрет.

Добавочные доли чаще всего располагаются по наружному краю большой грудной мышцы и в подмышечных впадинах. Во время лактации они также значительно нагрубают и становятся болезненными.

Амастия — одно- или двухсторонняя атрофия молочных желёз. Некоторые авторы считают, что амастия ассоциирована с недоразвитием яичников и иными пороками.

Анатомические аномалии могут стать причиной диагностических ошибок или затруднений при лактации. Однако гораздо более серьёзное осложнение «лишних» молочных желёз или их долей — развитие в них доброкачественных и злокачественных новообразований.

Что в теле?

Основу молочной железы составляет собственно железистое тело, которое окружено слоем жировой ткани. Именно последняя определяет индивидуальные особенности размера и формы груди. Жира под соском и ареолой нет, есть только плотный и богатый сосудами слой соединительной ткани, который окружает млечные ходы. Кстати, некоторые исследователи считают, что у женщин иннервация этой зоны довольно бедна, а её высокая эрогенность обусловлена чрезвычайно развитым сосудистым компонентом.

Железистое тело имеет плоскую округлую форму диаметром 10–12 см, толщиной 2–3 см и состоит из 15–20 долей, отделённых друг от друга соединительной тканью. Доли, в свою очередь, содержат несколько долек, а дольки — 20–40 альвеол (ацинусов). Во время лактации альвеолы значительно увеличиваются в размерах (в 1,5–2 раза) и содержат жидкость с жировыми включениями — это и есть готовое альвеолярное молоко. **Долька представляет собой структурно-функциональную единицу молочной железы** и включает в себя ацинусы и протоки.

Внутри молочной железы сеть протоков древовидно разветвляется. Их терминальные (проксимальные) концы, бу-

лавовидно утолщённые, окружены ацинусами. Каждая доля имеет выводной проток, направляющийся к соску. Протоки, сужаясь, пронизывают сосок и открываются на его поверхности выводным отверстием. Молочных отверстий на поверхности соска 8–15 — меньше, чем долей, практически в 2 раза, так как в дистальных отделах некоторые протоки сливаются между собой.

Молоко синтезируется в альвеолах в среднем со скоростью 17–33 мл/ч, откуда в результате сокращения гладкомышечных клеток (под влиянием окситоцина) попадает в протоки. Если ребёнок сосёт неэффективно или недостаточно часто, то срабатывает механизм обратной связи — под действием ингибирующего лактацию фактора скорость и количество секретируемого молока снижаются.

Жировая капсула молочной железы (*capsula adiposa mammae*) пронизана множеством соединительнотканых перегородок, которые одним своим концом прикрепляются к коже, а другим — к окружающей железу соединительной ткани и поверхностной грудной фасции.

Незнакомые сосуды

Кровоснабжение молочной железы осуществляют четыре основных источника:

- **боковая грудная артерия** (*a. thoracica lateralis*) — участвует в кровоснабжении кожи переднебоковой поверхности грудной стенки в области латерального, частично — верхнего и нижнего квадрантов молочной железы, а также латерального квадранта САК. Кроме кожных веточек *a. thoracica lateralis* образует мышечные веточки, кровоснабжающие переднюю зубчатую, большую и малую грудные мышцы (*m. serratus anterior*, *m. pectoralis major* et *m. pectoralis minor*), и, кроме того, паренхиматозные веточки, которые разветвляются преимущественно в латеральном квадранте молочной железы и САК (рис. 2);
- **грудноакромиальная артерия** (*a. thoracoacromialis*) — её грудные ветви делятся на мышечные, паренхиматозные и кожные веточки: мышечные кровоснабжают *m. pectoralis minor* et *major* и анастомозируют с мышечными ветвями *a. thoracica lateralis*, паренхиматозные и кожные кровоснабжают верхний квадрант молочной железы. **До области САК ни кожные, ни паренхиматозные перфоранты грудноакромиальной артерии не доходят** (рис. 3);
- **передние межрёберные ветви** внутренней грудной артерии (*rr. intercostales anteriores a. thoracicae internae*) участвуют в кровоснабжении задних отделов молочной железы, широко анастомозируя с веточками *a. thoracica lateralis* et *interna*;
- **внутренняя грудная артерия** (*a. thoracica interna*).

Последний источник кровоснабжения следует осветить более подробно. *A. thoracica interna* кровоснабжает все четыре квадранта молочной железы и САК, а также переднебоковую поверхность брюшной стенки (зона *a. musculophrenica* и *a. epigastrica superior*). Результаты макропрепарирования *a. thoracica interna* показали, что в каждом межрёберном промежутке от артерии отходят **прободающие перфоранты**. Первый и второй перфоранты *a. thoracica interna* про-

Квадранты по Сотникову

В топографической анатомии молочную железу принято разделять на четыре квадранта условной линией, проведённой через сосок по вертикали и горизонтали с образованием верхнего наружного, верхнего внутреннего, нижнего наружного и нижнего внутреннего квадрантов. Однако автор настоящей статьи ещё в 1977 году предложил условно выделять квадранты в молочной железе и сосково-ареолярном комплексе не по общепринятой методике, а по диагонали, проведя линии также через сосок. Такой подход к делению на четыре квадранта: верхний, нижний, медиальный и латеральный (рис. 1), — по мнению автора, удобнее при изучении источников кровоснабжения и путей лимфатического оттока от молочной железы, соска и околососковой области. А глубокое понимание этих топографических особенностей помогает врачам легче ориентироваться в клинических ситуациях.

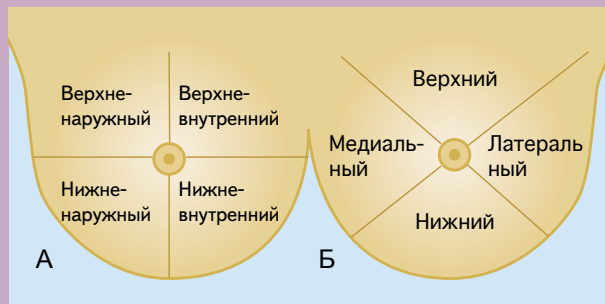


Рис. 1. Деление молочной железы на квадранты:

А — по общепринятой методике, Б — по А.А. Сотникову (1977)

ходят через наружные и внутренние межрёберные мышцы (*m. intercostalis externa et interna*) с третьего по шестой межрёберные промежутки, «пронизывают» капсулу молочной железы и образуют паренхиматозные веточки. Третий и четвёртый перфоранты *a. thoracica interna* в виде мышечных ветвей анастомозируют с одноимёнными веточками *a. thoracoacromialis* и *a. thoracica lateralis*, а также паренхиматозные и кожные веточки, которые разветвляются в медиальном и верхнем квадрантах молочной железы. Шестой перфорант внутренней грудной артерии образует веточки, анастомозирующие с веточками от *a. musculophrenica* и *a. thoracica lateralis*, и тем самым участвует в кровоснабжении нижних отделов медиального, нижнего и частично латерального квадрантов молочной железы (рис. 4).

Особый интерес представляют данные, полученные в результате макропрепарирования **пятого перфоранта** *a. thoracica interna*. Авторы настоящей статьи обнаружили его во всех исследуемых материалах, предоставив, по сути, хирургам и онкологам мощное знание относительно новой анатомии молочной железы. Именно пятый перфорант непосредственно питает область ареолы и соска, а следовательно, его максимальное сохранение при оперативных манипуляциях может существенно сократить частоту некрозов САК.

После прободения капсулы молочной железы пятый перфорант делится на две веточки. Его первая веточка «тянется» по медиальному квадранту молочной железы и принимает непосредственное участие в кровоснабжении *m. pectoralis major*, а вторая — пронизывает паренхиму медиального квадранта молочной железы и вступает непосредственно в САК. Этот сосуд был назван *a. papillae mammae* (рис. 5). Таким образом, **молочная железа имеет двойное кровоснабжение**: поверхностные (кожные) и глубокие (паренхиматозные) сосудистые сети от четырёх основных артериальных стволов. Эти **две сосудистые системы связаны между собой многочисленными анастомозами**. Артериальные источники молочной железы локализованы с учётом квадрантов: верхний квадрант перфузирует *a. thoracoacromialis*, латеральный — *a. thoracica lateralis*,

медиальный — *a. thoracica interna*, а нижний — анастомозы от межрёберных сосудов, *a. musculophrenica*, *a. thoracica lateralis et a. thoracica interna*.

Отток венозной крови от молочной железы, соска и ареолы происходит по поверхностным и глубоким венозным сосудам. Поверхностная (кожно-подкожная) венозная сеть образуется путём слияния многочисленных венозных веточек, начинающихся от соска. Далее веточки, концентрически окружая ареолу, распространяются от неё в радиальном направлении, максимально скапливаясь в области верхнего и медиального квадрантов молочной железы. Поверхностные вены сливаются

в более крупные веточки, большая часть которых впадает в венозную систему *v. thoracica interna*, *v. thoracica lateralis* и частично — в *v. thoracoacromialis*. Глубокая (паренхиматозная) венозная сеть формируется путём слияния паренхиматозных венозных перфорантов и венозных сосудов прилежащих мышц. Мелкие вены от области САК и паренхимы молочной железы, прилежащей к области ареолы, впадают в пятый перфорант *v. thoracica interna*, который во всех изученных случаях сопровождается *a. papillae mammae*. Эту веточку САК авторы настоящей статьи предложили называть, по аналогии с артериальной, *v. papillae mammae*.

[Максимальное сохранение при операциях пятого перфоранта *a. thoracica interna* позволит существенно сократить частоту некрозов САК.]

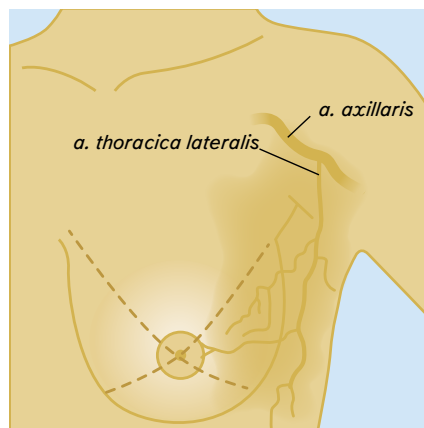


Рис. 2. Область кровоснабжения *a. thoracica lateralis*.

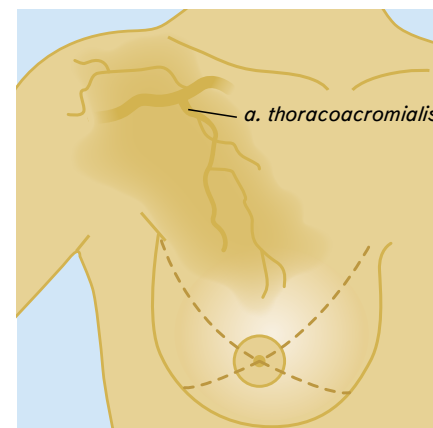


Рис. 3. Зона кровоснабжения *a. thoracoacromialis*.

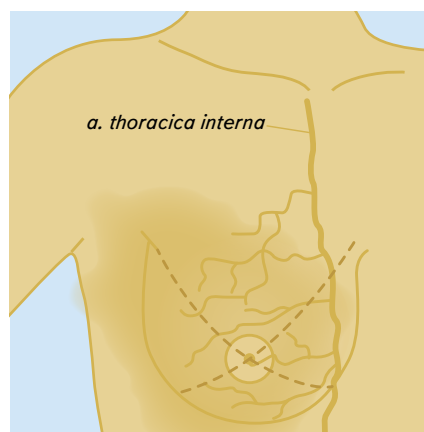


Рис. 4. Область кровоснабжения *a. thoracica interna*.

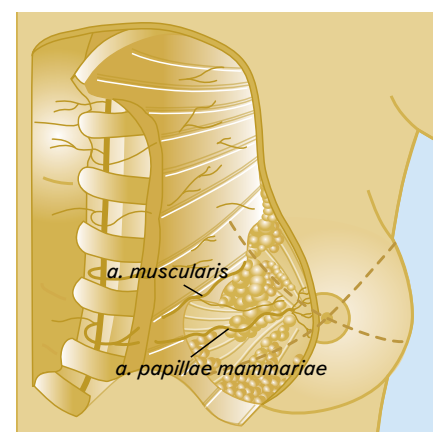


Рис. 5. Ветви пятого перфоранта *a. thoracica interna*.

«Настороженные» узлы

Лимфатическая система молочной железы представлена внутри- и внеорганными сетями лимфатических капилляров, сосудов и узлов. Внутриоргannую лимфатическую сеть железы составляют следующие лимфатические сплетения:

- поверхностное (внутри- и подкожное);
- глубокое — паренхиматозное (или железистое);
- фасциальное (или ретромаммарное).

Эти лимфатические сплетения объединены сетью широко разветвлённых анастомозов. Внутрикожное сплетение начинается в глубоких слоях дермы ареолы, соска и кожи молочной железы и сливается со сплетением подковожно-жирового слоя молочной железы в субареолярное сплетение Саппея (M.P.C. Sappey, 1852). От сплетения Саппея отходят крупные лимфатические сосуды, которые сконцентрированы в основном в области медиального и латерального квадрантов молочной железы. Эти сосуды несут лимфу в направлении подмышечной впадины и в цепочку

парастеральных лимфатических узлов соответственно.

Глубокое (паренхиматозное) лимфатическое сплетение в своём начале имеет вид щелей, выстланных эндотелиальными клетками. Из этих щелей постепенно формируются мелкие лимфатические сосуды, залегающие как внутри, так и вокруг долек молочной железы. Располагаясь вблизи ацинусов, сосуды дают начало внутри-, меж- и околодольковым лимфатическим сплетениям. Лимфатические сосуды, исходящие от этих сплетений, формируют две различные системы. Внутридольковые лимфатические сплетения незначительны, но активно развиваются во время беременности и лактации, когда происходит усиленное разрастание долек молочной железы, вплоть до появления новых. Сформировавшееся внутридольковое лимфатическое сплетение посылает лимфатические сосуды, которые располагаются в радиальном направлении параллельно млечным протокам, кровеносным сосудам и нервам, впадая в субареолярное сплетение Саппея. Поэтому **отток лимфы при лактации всегда идёт через сплетение Саппея**. После завершения периода лактации внутридольковые лимфатические сосуды постепенно редуцируются, оставляя преобладающее влияние дренажной функции меж- и околодольковым лимфатическим сосудам. Из этого следует, что лимфатический отток в молочных железах вне лактации будет происходить по глубокому лимфатическому сплетению, минуя сосок.

Ретромаммарное (фасциальное) лимфатическое сплетение (*plexus lymphaticus retromammarius*) расположено между глубоким (задним) листком поверхностной фасции и поверхностным листком грудной фасции. Это сплетение не принимает значительного участия в лимфодренаже молочной железы, но служит неотъемлемой частью альтернативного маршрута в случае обструкции главных путей оттока лимфы. Лимфатические сосуды фасциального сплетения пробивают грудную фасцию и *m. pectoralis major* и направляются в сторону подмышечной впадины. Этот транспекторальный дренажный путь также известен как маршрут Грозмана (Groszman's pathway), роль сторожевых лимфатических узлов которого берут на

[Лимфа от САК поступает в парастеральные лимфоузлы и только при их блокаде (например, раковым эмболом) — в подмышечный лимфатический коллектор.]



себя межпекторальные (узлы Роттера) и субпекторальные, расположенные цепочкой вдоль *v. thoracoacromialis*. Часть транспекторальных лимфатических сосудов устремляются к подключичным и надключичным лимфоузлам, минуя узлы подмышечной области. Иногда лимфатический отток от ретромаммарного сплетения может идти по задней поверхности межрёберных промежутков к межрёберным лимфоузлам, расположенным на головках рёбер и тел позвонков, обуславливая их метастатическое поражение.

Внеорганный лимфатический система молочной железы представлена отводящими лимфатическими сосудами и несколькими группами регионарных лимфатических узлов. Выделяют группы подмышечных лимфатических узлов (нижние, средние и верхние), подключичных лимфатических узлов, парастеральных лимфатических узлов, надключичных и верхнешейных лимфатических узлов.

В здоровой молочной железе лимфатический отток происходит согласно её условному делению на квадранты (рис. 6):

- от верхнего квадранта лимфа оттекает в систему подмышечно-подключичных и надключичных лимфатических узлов;
- латеральный квадрант осуществляет дренаж лимфы в подмышечно-подлопаточную систему лимфатических узлов;
- от медиального квадранта молочной железы и САК лимфа направляется в цепочку парастеральных лимфатических узлов и частично по межрёберным лимфатическим сосудам в задние межрёберные узлы, в вертебральные узлы и в узлы заднего средостения;
- от нижнего квадранта лимфа направляется через эпигастральную область в предбрюшинную клетчатку. Лимфатическая сеть предбрюшинной клетчатки связана анастомозами с лимфатическими сосудами средостения, коронарной связки печени, а также с поверхностными паховыми лимфатическими узлами. Это так называемый **путь Герота** (1897).

В связи с наличием обширно развитых коллекторов лимфатических сплетений и сети регионарных лимфатических узлов лимфоотток от молочной железы в патологических условиях происходит по нескольким путям, что определяет **значительную вариабельность зон лимфогенного метастазирования**. Пути метастазирования при РМЖ могут стать также лимфатические сосуды и узлы отдалённых от молочной железы регионов. Это означает, что не вся лимфа молочной железы проходит через подмышечные узлы, которые при поражении метастазами оперативно удаляются с относительной точностью. Например, многие годы считали, что отток лимфы от соска и ареолы происходит только в подмышечный лимфатический коллектор. Однако результаты отдельных научных исследований продемонстрировали, что лимфа от САК поступает в парастеральные лимфоузлы, а именно в лимфатический узел, расположенный в области пятого межрёберного промежутка, и только их блокада (например, раковым эмболом) разворачивает ток «живой воды» нашего организма в подмышечный лимфатический коллектор. Косвенным доказательством истинности таких выводов служат неудачи в выявлении лимфогенных метастазов при раке Педжета у 89,3% больных, — вероятно, отдалённые очаги в лимфоузлах окологрудной клетчатки просто не ищут. Для того чтобы подтвердить выявленный путь оттока лим-

фы от САК, авторы настоящей статьи провели обзорную лимфосцинтиграфию с использованием гамма-камеры. В качестве лимфотропного радиофармпрепарата был применён «Технесит», меченный радиоактивным модифицированным технецием ^{99m}Tc , с активностью 37 МБк. Препарат разводили изотоническим раствором хлорида натрия до объёма 1 мл и вводили внутридермально в область ареолы в две точки (границы деления латерального и медиального квадрантов САК по диагонали). В лимфатических узлах появление радиофармпрепарата регистрировали уже через 15 мин после его введения. Обзорную сцинтиграфию выполняли на гамма-камере Siemens через 15 мин и 3 ч после введения радиофармпрепарата. На сцинтиграммах определяли наличие депо радиофармпрепарата в месте его первоначаль-

[Отток лимфы в период лактации всегда идёт через субареолярное сплетение (аппея).]

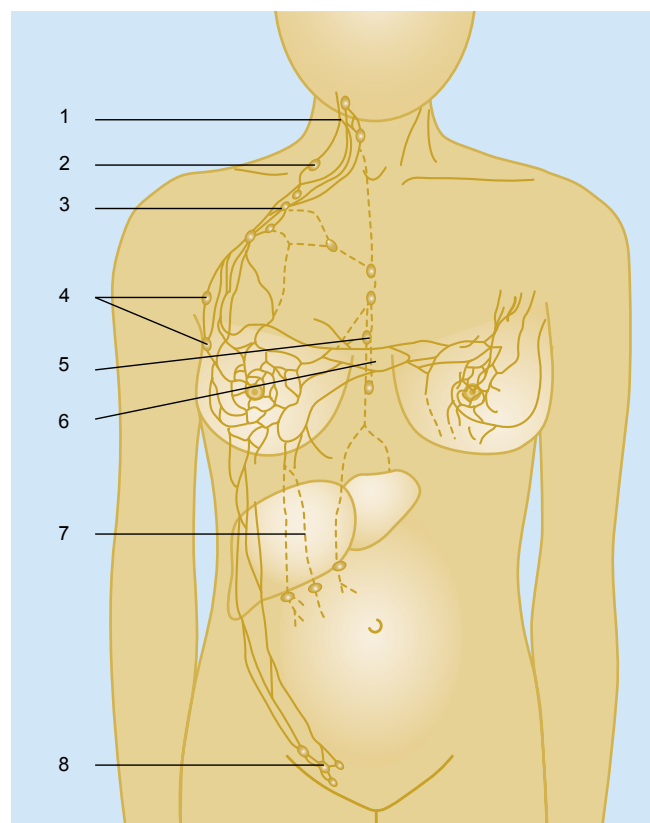


Рис. 6. Схема путей лимфатического оттока от молочной железы. Верхний квадрант: 1 — глубокие шейные лимфоузлы, 2 — надключичные лимфоузлы, 3 — подключичные лимфоузлы; латеральный квадрант: 4 — подмышечные лимфоузлы; медиальный квадрант: 5 — парастеральные лимфоузлы, 6 — перекрёстные лимфатические пути, соединяющие лимфатические системы обеих молочных желёз; нижний квадрант: 7 — лимфатические сосуды, ведущие в брюшную полость, 8 — поверхностные паховые лимфатические узлы.

ного введения, а также очаги накопления в «сторожевых» лимфатических узлах. Во всех образцах радиофармпрепарат накапливался в парастеральном лимфатическом узле, расположенном в области пятого межрёберного промежутка. От пятого парастерального узла лимфа оттекала в вышележащие парастеральные узлы, а затем в группы под- и надключичных лимфатических узлов (рис. 7).

[Анатомия человека, как и любая другая наука, не стоит на месте, и открытия в этой сверхконсервативной сфере продолжают и сейчас.]

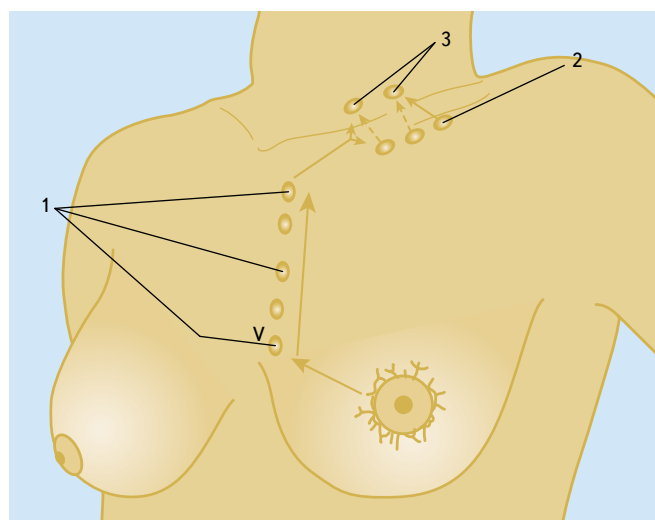


Рис. 7. Сторожевой лимфатический узел сосково-ареолярного комплекса. 1 — парастеральные лимфатические узлы; 2 — подключичные лимфатические узлы; 3 — надключичные лимфатические узлы; V — сторожевой лимфоузел.

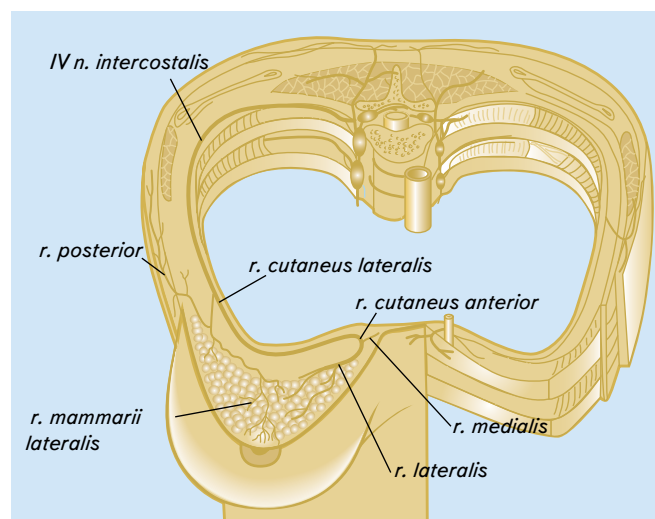


Рис. 8. Топография нервного ствола сосково-ареолярного комплекса.

Чувствительная компонента

Иннервация кожи, покрывающей молочную железу, осуществляется из трёх основных источников.

- Латеральный квадрант молочной железы иннервируется *rr. mammarii laterales* (передние веточки от *r. cutaneus lateralis* с III—VII межрёберных нервов).
- Медиальный квадрант — *rr. mammarii laterales* (латеральные веточки от *r. cutaneus anterior* со II—VI межрёберных нервов).
- Верхний квадрант получает чувствительную иннервацию от ветвей надключичного нерва (медиальные, латеральные и промежуточные веточки), исходящих из шейно-плечевого сплетения (III и IV корешки затылочного сплетения).
- Нижний квадрант молочной железы иннервируется от *rr. mammarii laterales et mediales* соответственно.

Нервы участвуют в процессе выделения молока, обеспечивают подвижность и чувствительность молочных желёз. Их можно обнаружить вокруг протоков, сосудов и железистых элементов; они проходят в железистые пузырьки, оканчиваясь в виде комочков и кисточек. Наибольшая густота нервных сплетений наблюдается в области соска и ареолы, что обеспечивает их высокую чувствительность. Сенсорную иннервацию САК осуществляют *rr. mammarii laterales et mediales* от ветвей III, IV и V межрёберных нервов. Непосредственно чувствительность самого соска обеспечивает переднелатеральная кожная веточка от IV межрёберного нерва. Этот нерв на уровне средней подмышечной линии прободает межрёберные мышцы и делится на две чувствительные веточки: заднюю и переднюю. Передняя веточка продолжает идти на уровне четвёртого межрёберья под фасцией *m. serratus anterior* до наружного края *m. pectoralis major*, затем прободает эту мышцу и, располагаясь под её фасцией, доходит до уровня срединно-ключичной линии. После того как веточка достигает проекции срединно-ключичной линии, она круто разворачивается кпереди под углом в 90° и, пронизывая фасцию молочной железы, входит в её паренхиму, следуя напрямую к области САК. Эту веточку авторы предложили назвать *n. papillae mammariae* (рис. 8).



Многие врачи уверенно используют старые учебники по анатомии, ошибочно полагая неизменность учения о строении тела на макроуровне. «Всё давно известно» — уверены они.

Однако анатомия человека, как и любая другая наука, не стоит на месте, и открытия в этой сверхконсервативной сфере продолжают и сейчас. Именно поэтому педантичное следование данным, представленным в атласах и анатомических руководствах 40—50-летней давности, зачастую не только неоправданно, но даже опасно. Статистика операционных осложнений лишь подтверждает аксиому, что доскональное знание врачом кровоснабжения соска, ареолы и молочной железы в целом, их иннервации, лимфообращения, строения органа — важнейшее условие благополучного исхода манипуляций на этом важном для любой женщины органе. **SP**

Темы следующего номера:

Преждевременные роды: опыт регионов • Витамин D — новый гормон? • Существует ли водитель ритма в родах? • Спорим о *Mycoplasma genitalium* • Роды в детстве: как предотвратить подростковую беременность • Рецептивность эндометрия • Как правильно «читать» КТГ? • Гемолитическая болезнь новорождённых: не допустить трагедии

С 2014 года в журнале *StatusPraesens* мы регулярно публикуем клинические случаи, разборы случаев материнской смертности, а также клинические протоколы.

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.

[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 (ПАО), г. Москва
	БИК: 044525716, К/С: 30101810100000000716
	Плательщик (Ф.И.О.):
	Адрес плательщика:
	Назначение платежа: Журнал StatusPraesens (укажите номер)
	Сумма платежа: 200 руб. (НДС не облагается, уведомление от 14.01.13 г., №3387А)
Кассир	Плательщик (подпись):
	Дата: « » 201_ г.
Квитанция	ООО «Статус презенс контент» (наименование получателя платежа)
	ИНН/КПП: 7701984958/770101001
	Номер р/с получателя: 40702810700000019553
	Наименование банка получателя: ВТБ 24 (ПАО), г. Москва
	БИК: 044525716, К/С: 30101810100000000716
	Плательщик (Ф.И.О.):
	Адрес плательщика:
	Назначение платежа: Журнал StatusPraesens (укажите номер)
	Сумма платежа: 200 руб. (НДС не облагается, уведомление от 14.01.13 г., №3387А)
Кассир	Плательщик (подпись):
	Дата: « » 201_ г.

Экстракт клюквы у беременных с инфекциями мочевых путей: вопросы эффективности и безопасности

Информационное письмо

Авторы научного исследования: Виктор Евсеевич Радзинский, засл. деятель науки РФ, докт. мед. наук, зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН; Татьяна Вячеславовна Хапова, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины РУДН; Антон Сергеевич Оленев, канд. мед. наук, зам. главного врача филиала №2 ГКБ №24; Алина Викторовна Соловьёва, проф. кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины РУДН

Автор: Юлия Бриль

Инфекции мочевыводящих путей у беременных — грозный фактор риска невынашивания и преждевременных родов, поэтому необходимость лечебных мероприятий **даже при бессимптомной бактериурии** не вызывает сомнений^{1–3}. Тем не менее во время гестации важно учитывать и эффективность, и безопасность лекарственного средства для беременной и плода, в связи с чем следует максимально использовать возможности относительно «мягких» препаратов, и в первую очередь — средств растительного происхождения.

На острие мировых дискуссий

Терапевтические эффекты клюквы при мочевых инфекциях известны давно — отечественная медицина насчитывает более чем 100-летний опыт её использования, и даже автор первого в СССР справочника по лекарственным растениям, применяемым в акушерстве и гинекологии, проф. В.Е. Радзинский активно рекомендует клюкву болотную (другое название — журавиха) в лечебных и профилактических программах преодоления инфекций мочевыводящих путей⁴.

Однако в 2013 году систематический обзор Г. Данте (G. Dante) поставил под сомнение эффективность клюквы при лечении мочевых инфекций у беременных. Изучив более 500 публикаций по этой теме, автор сделал безальтернативный вывод о бесполезности подобного лечебного мероприятия.

Несмотря на убедительность указанного обзора, наблюдаемая врачами клиническая результативность до на-

стоящего времени не даёт возможности поставить окончательную точку в дискуссиях, вынуждая исследователей искать и находить новые доказательства клинической результативности. В частности, в ответ на вышеописанный систематический обзор с конца 2013 года стали появляться новые публикации, акцентирующие внимание на альтернативных механизмах действия экстракта клюквы, а именно на подавлении адгезии уропатогенов⁵. Сегодня указанное действие можно считать доказанным, — вероятно, именно с ним связана эффективность клюквы крупноплодной в лечении инфекций мочевыводящих путей⁶.

Российское исследование

В связи с выводом на российский рынок нового средства «Журавит» на основе экстракта клюквы кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов в 2013–2014 годах в продолжение контраверсионного процесса выступила организатором многоцентрового исследования «Оценка эффективности, безопасности и переносимости экстракта клюквы в мягких капсулах "Журавит"* для профилактики и в составе комплексной терапии инфекций мочевыводящих путей у женщин в период беременности» в 12 городах России.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 195 беременных в возрасте от 20 до 44 лет (треть из них 25–29 лет) с разными сроками гестации.

У большей части беременных (62,1%) перед включением в исследование отмечали **обострение уроинфекции** в I–II триместрах или лабораторно выявили **бессимптомную бактериурию**. Из заболеваний мочевыводящей системы чаще всего диагностировали хронический пиелонефрит.

* «Журавит» — биологически активная добавка к пище производства «Мегана Фарма АО» [Польша].

[Во время гестации следует максимально использовать возможности относительно «мягких» препаратов, в первую очередь — средств растительного происхождения.]

В структуре экстрагенитальных болезней преобладали желудочно-кишечные расстройства, артериальная гипертензия, поражение щитовидной железы, а также сахарный диабет 1-го типа; из гинекологических преобладали ВЗОМТ.

После курса антибиотикотерапии женщины продолжали **лечение препаратом «Журавит»** по 1 капсуле 1 раз в день в течение месяца. Остальным пациенткам с хроническими инфекциями мочевыводящих путей и их частыми обострениями до гестации назначили профилактический приём препарата с I–II триместра до родов.

Результаты

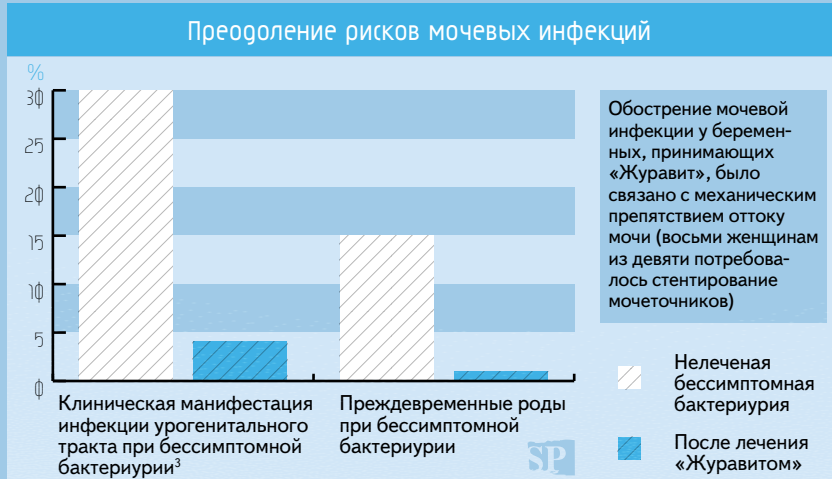
Наиболее частым возбудителем инфекций мочевыводящих путей была *E. coli* (64,6%); реже в посеве мочи обнаруживали два микробных агента и более (7,7%).

Исследование показало, что профилактические мероприятия и комплексная терапия с включением «Журавита» эффективны в предупреждении обострений инфекций мочевых путей.

После комплексного лечения с использованием «Журавита» первой манифестации заболевания на рецидив инфекции уrogenитального тракта указали лишь **девять пациенток** (4,6%). Важно, что обострение у них было обусловлено нарушением оттока мочи в связи с механическими препятствиями: восьми больным (4,1%) потребовалось стентирование мочеточников.

У женщин, принимавших растительный препарат на основе клюквенного экстракта до окончания гестации (n=191), исходы беременности были следующими: своевременные роды — 188 женщин (96,4%), преждевременные роды — две участницы исследования (1%). У одной пациентки (0,5%) с сахарным диабетом 1-го типа и врождёнными пороками у плода произошёл поздний выкидыш на сроке гестации 21–22 нед.

При приёме средства у 11 пациенток (5,6%) возникли побочные эффекты, связанные с желудочно-кишечными расстройствами (изжога,



боли в желудке, тошнота/рвота и диарея). У восьми беременных (4,1%) с побочными явлениями до гестации был хронический гастрит, у четырёх (2,1%) — хронический холецистит и заболевания желчевыводящих путей.

Выводы

Подводя **промежуточные итоги продолжающейся дискуссии** относительно эффективности экстракта клюквы, можно сделать следующие выводы.

1. В комплексе лечебных и превентивных мер, направленных на предупреждение рецидивов уроинфекций, экстракт клюквы (в том числе «Жура-

мендовать в составе комплексной терапии на всех сроках гестации средство на основе экстракта клюквы^{5,7,8}. Экстракт клюквы хорошо сочетается с другими фармакопрепаратами — антибиотиками, спазмолитиками, антигипертензивными средствами⁹.

Таким образом, препарат на основе экстракта клюквы «Журавит» можно считать удачным выбором из числа **фитотерапевтических средств** для профилактики и комплексной терапии инфекций мочевыделительной системы у беременных.

Изучение механизмов действия экстракта клюквы при уроинфекции в настоящее время продолжается, и све-

[Антиаггезивный и противовоспалительный эффекты, безопасность для матери и плода позволяют рекомендовать средство на основе экстракта клюквы в составе комплексной терапии на всех сроках гестации.]

жит» может занять достойное место благодаря **антиаггезивному влиянию** на основные патогены. Для успешной профилактики обострений необходим длительный (не менее 3–4 мес) приём препарата непрерывным курсом вплоть до родоразрешения.

2. Антиаггезивный и противовоспалительный эффекты, безопасность для матери и плода позволяют реко-

мендовать в составе комплексной терапии на всех сроках гестации средство на основе экстракта клюквы^{5,7,8}. Экстракт клюквы хорошо сочетается с другими фармакопрепаратами — антибиотиками, спазмолитиками, антигипертензивными средствами⁹.

мендовать в составе комплексной терапии на всех сроках гестации средство на основе экстракта клюквы в составе комплексной терапии на всех сроках гестации.

Библиографию см. на с. 116–119.



грипп у беременных: уроки жизни и смерти

Предотвращение пандемии гриппа у беременных:
непреходящая актуальность*



Авторы: Татьяна Евгеньевна **Белокриницкая**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФПК и ППС Читинской ГМА; Долгорма Александровна **Тарбаева**, канд. мед. наук, ассистент той же кафедры; Анна Юрьевна **Трубицына**, канд. мед. наук, ассистент той же кафедры (Чита)

Копирайтинг: Татьяна Рябинкина

Печальные итоги пандемии гриппа зимой 2009/10 года, в том числе у беременных, до сих пор ещё полностью не подведены. Данных о количестве погибших беременных или родильниц во время той пандемии Росстат не даёт. В сети можно найти лишь информацию по другим странам или по ряду российских регионов. Цельной же статистической картины у нас нет, однако есть отдельные сообщения специалистов.

Так, сообщается, что в общей популяции погибли 0,5% заболевших; среди беременных смертей было в 2–6 раз больше — 0,12–0,3%. На пике пандемии в отдельных регионах России заболели 14–27,9% всех беременных, состоящих на диспансерном учёте, причём тяжесть инфекции у них превосходила таковую у других контингентов больных^{1–3}.

* статья исправленная и дополненная (первая публикация — журнал StatusPraesens, №4 (21) / 2014).

Омрачённый пандемией 2009 год в нашей стране отличился большим скачком материнской смертности. Сравним: 2008-й — 387 погибших, 2012-й — 252, а 2009-й унёс 459 жизней⁴. Согласно критериям ВОЗ, такую пандемию относят к тяжёлой. Готовы ли мы к возможному повторению этой ситуации, если грипп опять начнёт распространяться в условиях мягкой отепельной зимы? Какие уроки сегодня мы готовы извлечь из прошлого опыта, весьма и весьма печального?

Минувшие пандемии гриппа начала и середины прошлого века сопровождались более высокой заболеваемостью и смертностью беременных по сравнению с остальной популяцией женского населения. Например, во время пандемии гриппа 1918 года материнская летальность составила 27%⁵, а в Миннесоте в 1957 году почти половина умерших женщин репродуктивного возраста были беременны⁶. И это совершенно неслучайно, поскольку одно из естественных следствий нормально протекающей беременности — повышенная восприимчивость к различным инфектам из-за вполне физиологических изменений иммунной, дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Связано это с несколькими причинами. Во-первых, иммуносупрессия материнского организма (за счёт повышения уровня кортизола, эстрогенов, прогестерона, ХГЧ) направлена прежде всего на сохранение и развитие аллоантигенного плода и нарастает со сроком гестации, но вместе с тем сопровождается угнетением активности Т-клеточного звена⁷ иммунитета, что предрасполагает к инфекциям, в том числе и к вирусным.

Во-вторых, прогрессируют анатомо-функциональные изменения в органах респираторной системы: в условиях повышенной потребности в кислороде (на 15–25%) нарастает частота дыхания, однако при этом уменьшаются лёгочный резерв и функциональный остаточный объём. По мере увеличения плодово-мемориальной диафрагма «поднимается» и вместе с тем углубляется рёберно-диафрагмальный синус, что сопровождается одышкой у половины беременных. Совокупность всех этих физиологических изменений обуславливает высокую уязвимость дыхательной системы у беременных перед респираторными

заболеваниями и большое число лёгочных осложнений. После родов или аборта организму требуется около 2 нед на постепенное восстановление иммунной, дыхательной и сердечно-сосудистой систем, следовательно, женщины этой группы также имеют повышенный риск «подхватить» грипп и другие инфекционные заболевания⁸.

Таким образом, даже нормальная гестация несколько затрудняет функционирование лёгких⁹. Неудивительно, что именно беременные во время эпидемии гриппа — общепризнанная группа риска осложнённого течения этого инфекционного заболевания.

Статистика проигранной битвы

В 2009 году одним из первых на территории России «удар» пандемии гриппа ощутил на себе Забайкальский край — здесь было отмечено превышение порогового уровня заразившихся этим инфекционным заболеванием у населения. В период с 5 октября по 31 декабря 2009 года из 8570 беременных, состоящих на учёте в женских консультациях, грипп диагностировали у 2394 женщин (27,9%), т.е. более чем у четверти. Значение этого показателя существенно превосходило аналогичное в общей популяции жителей Забайкальского края (11,8%, $p < 0,05$). В дальнейшем число заболевших сезонным

в том периоде составили группу высочайшего риска тяжёлого течения гриппа и его осложнений, например, заболеваемость пневмониями у них превышала в 2,5 раза общепопуляционную (для сравнения — 9,4 против 3,8%), причём у 9% женщин с пневмониями было зарегистрировано состояние крайней степени тяжести, у 91% — состояние тяжёлое или средней тяжести. В среднем летальность в этой группе пациенток была выше, чем в популяции, в 2,4 раза (0,12 и 0,05% соответственно, $p < 0,05$), а на пике пандемии, несмотря на соблюдение рекомендаций CDC и ВОЗ (2009), материнская смертность по краю достигала 0,36% (три случая)¹⁰.

Уже в октябре, согласно распоряжению Министерства здравоохранения Забайкальского края, было проведено перепрофилирование коек краевой клинической больницы для лечения и родоразрешения беременных с осложнёнными формами гриппа и ОРВИ. Более того, министром здравоохранения Забайкальского края Б.П. Сормоловым и ректором Читинской государственной медицинской академии профессором А.В. Говориным был разработан «Клинический протокол по лечению гриппа и его осложнений у беременных» (от 06.11.2009), после внедрения которого в крае больше не было материнских летальных исходов¹¹.

С конца ноября 2010 года в России вновь был зарегистрирован рост распространения гриппа и ОРВИ, пик которого пришёлся на 5-ю неделю

[Совокупность физиологических изменений у беременных предопределяет высокую уязвимость их дыхательной системы перед респираторными заболеваниями и большое число лёгочных осложнений.]

гриппом и гриппом А[Н1N1]09 стремительно возрастало, «перекрыв» эпидемический порог почти девятикратно (в 8,7 раза). В разгар пандемии максимальный показатель ежедневного прироста заболеваемости в регионе среди всех взрослых составил 67%, а среди беременных достиг 111,4%. И с первых же дней вирусного нашествия именно женщины во время гестации или в послеродо-

2011 года (31.01–06.02.2011). В тот период превышение недельных эпидемических порогов заболеваемости отмечали в семидесяти субъектах Российской Федерации, а средний интенсивный показатель заболеваемости гриппом и ОРВИ по стране составил 137,5 на 10 тыс. населения. Наиболее интенсивным эпидемический процесс был в Центральном, Уральском

и Северо-Западном (192,6, 162,8 и 143,3 на 10 тыс. населения соответственно) федеральных округах. Снижение частоты случаев гриппа и ОРВИ началось с 6-й недели 2011 года, и к началу апреля эпидемический подъём завершился практически во всех регионах России. За этот период гриппом переболели около 3,8% населения страны. Частота же гриппа у беременных во время эпидемии 2011 года в 1,4 раза превышала общепопуляционную (5,4 против 3,8%)¹².

Интересно отметить, что эпидемия гриппа и ОРВИ в 2010–2011 годах хотя и имела смешанную этиологию, но преимущественно была связана с циркуляцией вируса гриппа A[H₁N₁]09 (вторая волна эпидемического цикла вируса A1N1). Вирусологический мониторинг с 4-й по 9-ю неделю 2011 года выявил этого инфекционного агента у 20–26% больных острыми респираторными заболеваниями, а в отдельных субъектах Российской Федерации — у 50%. Начиная с 10-й недели интенсивность циркуляции вируса A[H₁N₁]09 снизилась до 2,8%¹².

В структуре возбудителей респираторных инфекций во время эпидемии 2011 года у беременных преобладали парагрипп 2-го типа (52,1%), затем (в порядке ранжирования) грипп A[H₁N₁]swine — 6,3%, метапневмовирус — 4%, парагрипп 1-го типа — 1,4%. Необходимо отметить, что в виде моноинфекции парагрипп 3-го типа идентифицировали только у беременных (1,4%), а респираторный синцитиовирус — только у небеременных (2%).

[В разгар эпидемии 2009 года врачи не имели утверждённых протоколов лечения гриппа у беременных и профилактики инфекционного заболевания.]

Микст-инфекцию у беременных диагностировали реже, например, сочетание парагриппа 2-го типа с респираторным синцитиовирусом — в 1,4% случаев (4,7% в популяции небеременных женщин), парагриппа 1-го и 2-го типов — в 4,2% (3,6%). Другие сочетания респираторных вирусов были идентифицированы только у небеременных женщин, например, метапневмовирус с парагриппом 2-го типа (2%), метапневмовирус с парагриппом 1-го типа (2,7%), парагрипп 1-го и 3-го типов (2,7%), парагрипп 2-го и 3-го типов (2,7%).

В разгар эпидемии 2009 года на фоне повышения общей заболеваемости гриппом, частоты пневмоний и летальных исходов у беременных врачи не имели утверждённых протоколов лечения этой группы больных и профилактики инфекционного заболевания. Однако вторую волну эпидемического цикла вируса A[H₁N₁] в 2011 году органы здравоохранения встретили во всеоружии. Региональный «Клинический протокол по лечению гриппа и его осложнений у беременных», разработанный в период разгара первой атаки опасного вируса, а также грамотные организационные меры позволили защитить от инфекции эту группу женщин.

Заболевшие: кто они?

Читинские специалисты (в том числе и авторы настоящей статьи) разработали специальную анкету и провели ретроспективное интервьюирование и анализ медицинской документации 682 беременных, состоявших на диспансерном учёте в женских консультациях города и перенёсших грипп в горячий период 2009 года. У 95 человек грипп A[H₁N₁]09 был подтверждён вирусологически. У остальных 587 вирусологические исследования не проводили, однако диагноз им был выставлен вполне легитимно — все заболевшие имели сходные симптомы и клинические проявления и не выезжали за пределы Забайкальского края в доэпидемический период и во время пандемии, а значит, диагноз «пандемический грипп» у них был правомочен. В соответствии с рекомендациями действующего на тот момент главного санитарного врача России Г.Г. Онищенко, побывавшего в начале эпидемии в Забайкальском крае, в условиях массовой заболеваемости населения при наличии больного с подтверждённым гриппом A[H₁N₁]09 в семье или небольшом коллективе не проводить типирование вируса другим заболевшим (Распоряжение Министерства здравоохранения Забайкальского края от 05.11.2009 г. №1027 «О диагностике заболеваний в условиях эпидемии гриппа»).

В контрольную группу сплошным методом были отобраны 400 беременных, сопоставимых по паритету и возрасту, не болевших пандемическим гриппом.

Возраст беременных, заразившихся гриппом, варьировал от 18 до 37 лет, в среднем — 25,5 года, как и в контрольной группе. Чаще всего болели женщины в III триместре — 52% (354/682). Во II триместре заболевшие составили 41% (278/682), в I — 7% (50/682).

На фоне пандемического подъёма заболеваемости в октябре 2009 года, согласно распоряжению Минздрава Забайкальского края, в Чите были прекращены посещения беременными женских консультаций¹³. В разгар пандемии участковые акушеры-гинекологи и акушерки, ориентируясь на специально разработанный опросник, проводили ежедневный мониторинг состояния беременных по мобильным и стационарным телефонам. По данным проведённого исследования, информацию о профилактических мерах именно от врачей амбулаторного звена получили 68,5% беременных, тогда как 28,5% опирались на сведения из интернета и средств массовой информации, а 3% слушали советы родственников и друзей.

Благодаря врачам и акушеркам женских консультаций все опрошенные были своевременно проинформированы о симптомах гриппа А, а также о необходимости срочно обращаться за медицинской помощью при первых его проявлениях, за счёт чего 76% заболевших беременных обратились за медицинской помощью уже в первые сутки после возникновения симптоматики. В течение вторых суток к врачам пришли 3%, третьих — 16% опрошенных, а в более поздние сроки — 5% женщин.

При оценке источников инфицирования беременных установлено, что у 47% заражение произошло в общественных местах, у 23% — на работе, у 8% — от членов семьи; ещё 22% респонденток затруднились с ответом.

Кто рискует больше всех

При анализе факторов риска для беременных заболеть гриппом было установлено, что большинство пациенток ежегодно переносили ОРЗ (70 vs 16%; $p < 0,001$, см. таблицу). Из экстрагенитальных патологических состояний у каждой пятой заболевшей гриппом (20%) зарегистрированы болезни органов дыхания и у стольких же — сердечно-сосудистой системы (по обоим параметрам — 20 vs 3%; $p < 0,05$). Инфекции, передаваемые половым путём, отмечены в анамнезе у 13% заболевших гриппом (в контроле — 4%; $p < 0,05$), курили — 33%, что почти в 6 раз больше, чем в контрольной группе (6%). Из заболевших вирусно-бактериальной пневмонией курили 59,2% женщин, в группах со среднетяжёлым гриппом и контрольной: 26 и 24% ($p_{1,2} = 0,000$) соответственно.

При оценке типов конституции женщин выявлено, что заболевшие и здоровые отличались по частоте нарушений массы тела до беременности:

- нормальный индекс массы тела (ИМТ) — 43 и 78% соответственно;
- дефицит массы тела (ИМТ менее 18 кг/м^2) — 33 vs 14%;
- избыток массы тела (ИМТ более 25 кг/м^2) — 24 vs 8% ($p < 0,05$).

При анализе социального статуса было отмечено превалирование неработающих женщин: в группе больных вирусно-бактериальной пневмонией — 50%, среднетяжёлым гриппом — 33% ($p = 0,011$), в группе незаболевших беременных — 26% ($p = 0,0002$). У неорганизованных заболевших грипп имел тяжёлое течение в 2,8 раза чаще (ОШ=2,8; 95% ДИ 1,04–4,39). Логично предположить, что немалую роль в развитии заболевания играет хронический социальный стресс и связанное с ним психоэмоциональное напряжение (беременность вне брака, низкий материальный достаток, отсутствие постоянной работы).

Профилактику гриппа проводили меньше половины тех беременных, у которых реализовалась вирусная инфекция (48 vs 68%; $p < 0,05$). В основной группе беременных маски с профи-



© JIRO / Black

[Из экстрагенитальных состояний у каждой пятой беременной, заболевшей гриппом (20%), зарегистрированы болезни органов дыхания и у стольких же — сердечно-сосудистой системы.]

лактической целью носили 35 против 68% тех, кто не заболел. Регулярность использования этих средств защиты также различалась:

- регулярно — 1,7% заболевших vs 20,5% группы контроля;
- относительно регулярно — 70 vs 73,5%;
- нерегулярно — 28,2 vs 6%.

В целом из числа беременных, заболевших пандемическим гриппом в Чите на исходе 2009 года, у 51% заболевание протекало в лёгкой форме, средней степени тяжести — у 39%, тяжёлой степени — у 10% женщин. Летальных исходов, связанных с гриппом, у беременных горожанок не было.

После гриппа, перенесённого на 5–6-й неделях гестации, 0,44% женщин (3/682) прервали беременность искусственным абортom в сроке до 12 нед из-за выявленных пороков разви-

тия плода (гастрошизис, гидроцефалия, аномалии конечностей; в контрольной группе — ни одного случая; $p = 0,000$). У 1,32% женщин в острый период заболевания в сроке до 12 нед произошли самопроизвольные выкидыши (в контрольной группе выкидышей не было; $p = 0,000$).

У женщин, перенёвших грипп на 7–8-й неделях гестации, 0,29% беременностей прерваны на 21–22-й неделях в связи с пороками развития плода (две беременности: сходные аномалии лицевого черепа, деформации конечностей, умеренная гидроцефалия, *spina bifida*; в контрольной группе ни одного случая; $p = 0,000$). В разгар пандемии гриппа и в раннем постэпидемическом периоде у заболевших отмечено повышение частоты преждевременных родов — 10% (в контрольной группе — 1,5%; $p < 0,01$).

Фармпрофилактика: наглядный результат

Фармакологическая профилактика гриппа у беременных в период эпидемии подразумевала обязательное информированное согласие и включала:

- умифеновир — 200 мг дважды в неделю в течение 3 нед; после контакта с источником инфекции — 200 мг раз в день в течение 10–14 дней;
- интерферон альфа-2b: назальный спрей — по 3 впрыска в каждый носовой ход 5–6 раз в день (разовая доза — 3000 МЕ, суточная — 15 000–18 000 МЕ) в течение 2 нед (разрешён к применению в течение всего периода беременности); суппозитории — 150 000 МЕ дважды в день (суточная доза — 300 000 МЕ) в течение 5 сут^{11,14}.

Как выяснилось, заболевшие беременные гораздо реже применяли те или иные профилактические средства, чем те, кто избежал инфекции. Так, в основной группе интерферон альфа-2b в каплях использовали почти в 3 раза меньше респонденток (12 vs 30%), в свечах — в 2 раза меньше (3 vs 6%), а умифеновир — почти в 7 раз (4 vs 27%).

Установлено, что все беременные, применявшие умифеновир, переболели гриппом в лёгкой форме, в их числе не было ни одной пациентки со среднетяжёлым и тяжёлым

течением вирусной инфекции. Интерферон в назальных каплях использовали 17% беременных, заболевших лёгкой формой гриппа, 8% — среднетяжёлой и 3% — тяжёлой формой. Интерферон в виде ректальных свечей применяли 6% беременных с заболеванием в лёгкой форме; 1% — со среднетяжёлым течением, а среди заболевших в тяжёлой форме его не использовал никто.

Важно, что ни у одной беременной, получавшей профилактику гриппа умифеновиром и интерфероном обеих форм выпуска, независимо от того, заболели они или избежали инфекции, впоследствии не было аномалий развития плода. Напротив, те беременные, которые отказались от фармпрофилактики и переболели, рисковали больше: у 0,73% развились грубые аномалии плода (у пяти из 682).

Поскольку интерферон альфа-2b в дозе 300 000 МЕ/сут показал низкую эффективность в профилактике гриппа у беременных, во вторую эпидемию пандемического цикла, зимой 2010/11 года, 132 пациенткам, имевшим от двух до четырёх факторов риска (курение, заболевания органов дыхательной системы и/или частые ОРВИ в анамнезе, ожирение/дефицит массы тела, инфекции, передаваемые половым путём), он был назначен в дозе 500 000 ЕД дважды в день в течение 5 сут (суточная доза — 1 млн МЕ). Группу сравнения составили 88 беременных, которые получали его в прежней дозе в течение 5 сут. Результаты показали, что

[После гриппа, перенесённого на 5–6-й неделях гестации, 0,44% женщин (3/682) прервали беременность искусственным абортom в сроке до 12 нед из-за выявленных пороков развития плода (гастрошизис, гидроцефалия, аномалии конечностей).]



1 млн МЕ в сутки у пациенток высокой степени риска приводит к снижению заболеваемости гриппом почти в 3 раза: 20% (31/152) против 59% (52/88). Даже у пациенток, получавших препарат в повышенной дозе, не было зарегистрировано аномалий развития плода, и проспективное наблюдение детей от матерей сравниваемых групп в течение первого года жизни не выявило значимых различий по физическому развитию и уровню заболеваемости.

Кого не удалось спасти

Материнская смертность и акушерские случаи, едва не завершившиеся летальным исходом — near-miss, — служат предметом систематического изучения в большинстве стран мира¹⁵. Вполне обоснованно следуя примерам международного профессионального подхода, в Чите и Забайкальском крае была проанализирована динамика состояния трёх беременных, погибших вследствие пандемии гриппа A[H₁N₁]09, а также 18 едва не погибших пациенток по сравнению с группой контроля — её составили 100 женщин с неосложнёнными формами гриппа и среднетяжёлым течением инфекции¹⁶.

Средний возраст умерших беременных составил 24,6 года, сроки гестации приходились на II и III триместры: у одной — 24–25 нед и у двух — 31–32 нед. Заболевание в среднем продолжалось 12 сут, из которых в стационаре они находились около 8,3 дня, а до обращения в ЛПУ пытались справиться с болезнью с помощью самолечения. Таким образом, у всех отмечена запоздавшая госпитализация — более 5 сут от начала заболевания.

Искусственную вентиляцию лёгких проводили от нескольких часов до 4 сут. У двух из трёх пациенток возникли осложнения лёгочной реанимации (ларинготрахеобронхит), в связи с чем была выполнена трахеостомия.

У заболевших клинически были отмечены выраженные дыхательная недостаточность и интоксикация. Грипп у всех пациенток начинался бурно, с лихорадки до 38–40 °С и озноба, головной боли. Синдром интоксикации был чрезвычайно выраженным: рвота, менингеальные явления, возбуждение,

[Заболевшие беременные гораздо реже использовали профилактические средства, чем те, кто избежал инфекции: например, интерферон альфа-2b в каплях — почти в 3 раза меньше.]

судороги, сонливость, спутанное сознание. В дальнейшем признаки дыхательной недостаточности нарастали, прогрессировала одышка, был отмечен резко выраженный цианоз слизистых оболочек, акроцианоз. Всех больных беспокоили сухой кашель и боль за грудиной. Зарегистрирован геморрагический синдром: кровохарканье, лёгочное и носовое кровотечения, геморрагии на коже. Со стороны сердца: тахикардия, падение артериального давления вплоть до коллапса, глухость тонов сердца, аритмия, боль в сердце.

Рентгенографическое исследование показало усиление сосудистого рисунка в лёгких, двусторонние массивные «облаковидные» инфильтраты по всем полям, расширение корней лёгких.

Морфологически верифицирована пневмония гнойно-геморрагического характера, вызванная ассоциацией вируса A[H₁N₁]09 и таких бактерий, как *Staphylococcus aureus* (у двух)

и *Streptococcus pneumoniae* (у одной пациентки).

При аутопсиях и последующем патоморфологическом исследовании отмечены макро- и микроскопические признаки тяжелейшей полиорганной недостаточности следующих видов.

- Дыхательная (субтотальное или тотальное диффузное альвеолярное поражение или острый респираторный дистресс-синдром).
- Церебральная (отёк и диапедезные кровоизлияния в головном мозге).
- Сердечно-сосудистая (субэпикардальные кровоизлияния, миокардит).
- Печёночная (увеличение органа в размерах, напряжённая капсула).
- Почечная (увеличение органов в размерах, напряжённая капсула, острый тубулярный некроз, у двоих — миоглобинурийный на фоне рабдомиолиза).
- Плацентарная недостаточность.

Отличия заболевших беременных от избежавших инфекции

Показатели		Заболевшие, %	Избежавшие инфекции, %
Органы дыхания	Ежегодные острые респираторные заболевания	70	16
	Хронические болезни	20	3
	Курение	33	6
Болезни сердца и сосудов		20	3
Инфекции, передаваемые половым путём		13	4
Масса тела	Дефицит	33	14
	Избыток	24	8
Профилактика гриппа		48	68
Ношение масок		35	68
Интерферон	Назальные капли	12	30
	Суппозитории	3	6
Умифеновир		4	27

Примечание. Все показатели имеют статистически значимые отличия.

Согласно данным анамнеза и результатам патоморфологического исследования аутопсийных материалов, у всех умерших беременных были сочетанные и сопутствующие заболевания: от одной до трёх нозологических единиц. Так, у всех трёх погибших женщин выявлено ожирение II—III степени, у двух — заболевание щитовидной железы (нетоксический коллоидный зоб), у двух — болезни почек (субто-

В шаге от гибели

Состояние всех беременных, едва не умерших от вирусно-бактериальной пневмонии при гриппе A[H₁N₁]09, оценивали как тяжёлое и крайне тяжёлое. Средний возраст составил 23 года (от 17 до 34 лет), что было сопоставимо с группой больных с неосложнённым течением заболевания (26 лет; от 18 до 32). Важно отметить, что из едва не

[При аутопсиях и последующем патоморфологическом исследовании отмечены макро- и микроскопические признаки тяжелейшей полиорганной недостаточности у погибших женщин.]

тальный нефросклероз, в анамнезе — эклампсия, солитарная киста почки). У всех погибших отмечено сочетание нескольких факторов риска (ожирение, болезни почек и щитовидной железы), а непосредственной причиной смерти стал инфекционно-токсический шок с гиалиновой пневмопатией.

умерших от гриппа беременных половина (50%) были в III, 44,4% — во II и только одна женщина — в I триместре. В группе контроля, где находились больные неосложнёнными формами гриппа, статистика показала несколько другие, хотя и похожие цифры: 42% — III, 50% — II и 8% — I триместр.

В целом это подтверждает результаты наблюдений, известных и многократно публикуемых ещё с начала XX века, — чем выше срок беременности, тем больше рискует пациентка^{5, 21–23}.

Согласно статистике Забайкальского края, во II и III триместрах шанс заболеть тяжёлым гриппом по сравнению с I триместром выше в 8,8–10 раз, а неосложнённым — в 5–6,2 раза. Фактором риска осложнений гриппа выступает беременность сама по себе, причём более всего — во II и III триместрах, так как в этот период активно происходят основные гестационные процессы: физиологическая иммуносупрессия, адаптивные изменения в эндокринной, дыхательной и сердечно-сосудистой системах.

Средний койко-день у женщин, едва не умерших от пневмонии, составил 25 сут, тогда как при неосложнённом гриппе — в 3 раза меньше (около 8 сут; $p=0,000$). При заключительном рентгенологическом исследовании получены следующие результаты: полное обратное развитие воспаления лёгочной ткани с нормализацией её структуры зарегистрировано у 44% больных (восемь из 18), постпневмонические изменения в виде диффузного пневмосклероза отмечены у 56% (10 из 18; $p=0,505$). Всем беременным этой группы потребовалось лечение в отделениях интенсивной терапии в течение примерно 7 сут (от 4,6 до 9 сут).

Первые клинические симптомы заболевания у едва не погибших от гриппа беременных возникли остро и развивались стремительно. Пиретическую лихорадку (выше 39 °C) с первых часов заболевания у беременных группы near-miss регистрировали в 15 раз чаще, чем у пациенток со среднетяжёлым течением инфекции — у тех температура тела чаще поднималась до фебрильных значений. При тяжёлых формах инфекции в 8,8 раза чаще отмечали озноб, в 5,1 раза — миалгию. Артралгия была выявлена только в осложнённых случаях. Различий по частоте жалоб на головную боль между группами не было. Острый ринит, как правило, выступал свидетельством неосложнённого течения. Типичный для пандемического гриппа кашель в группе больных с тяжёлым течением был сухим, непродуктивным, а при не-

Вакцинопрофилактика при беременности: можно и нужно

Вакцинацию **беременных** против гриппа субъединичными и сплит-вакцинами* в ряде стран Европы и Америки планомерно проводят вот уже более 20 лет, и иммунная эффективность такого подхода достигает 85%. Так, вероятность, что беременная «подхватит» инфекцию при контакте с больным человеком, серьёзно снижается. Более того, поствакцинальная защита действует и трансплацентарно на плод¹⁷.

Результаты ряда научных исследований показали положительный эффект вакцинопрофилактики гриппа непосредственно во время беременности — сокращение заболеваемости, значительное ослабление течения, снижение материнской заболеваемости и смертности¹⁸. Медицинский совет Нидерландов указывает, что для предотвращения только одной госпитализации беременной во время эпидемии сезонного гриппа необходимо вакцинировать около 1500 здоровых женщин. Тем не менее точки зрения экспертов по вопросам необходимости и целесообразности вакцинации во время гестации диаметрально противоположны. Так, существует мнение, что достаточных доказательств необходимости и эффективности вакцинации беременных против гриппа нет^{19,20}.

* Субъединичные вакцины содержат лишь отдельные компоненты патогенного микроорганизма. Сплит-вакцины (расщеплённые) содержат разрушенные инактивированные вирионы гриппа, т.е. как поверхностные, так и внутренние белки вируса. Высокая степень очистки исключает наличие в составе вакцины вирусных липидов и белков куриного эмбриона.

осложнённом течении — малопродуктивным. Характерны для гриппа A[H₁N₁]09 оказались диспептические расстройства — тошнота/рвота и диарея, которые примерно в 2 раза чаще отмечали у едва не погибших беременных.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы у беременных группы near-miss — это тахикардия, снижение артериального давления вплоть до коллапса, глухость тонов сердца и изменения на ЭКГ (нарушения процессов реполяризации, миокардит).

Пневмония развивалась в среднем на 4-е сутки от начала заболевания, сопровождалась одышкой и болью в грудной

[У беременных, принимавших для профилактики гриппа умифеновир и интерферон, впоследствии не было аномалий развития плода.]

клетке при дыхании. Рентгенографические изменения в лёгких у едва не умерших женщин были однотипными: усиление сосудистого рисунка, сливные инфильтративные изменения преимущественно интерстициального типа, расширение корней лёгких. У большинства женщин (77,7%, 14 из 18) пневмония носила двусторонний характер, у трети (шесть из 18) — диагностировано субтотальное поражение лёгких.

В гемограммах у беременных из группы near-miss выраженную лейкопению (менее $4,0 \times 10^9/\text{л}$) наблюдали в 8 раз

чаще, чем в группе среднетяжёлого течения гриппа. Обнаружение лейкоцитоза со сдвигом лейкоцитарной формулы влево в 1,9 раза чаще говорило в пользу осложнённого течения гриппа. Кроме того, у пациенток в группе near-miss в 7,6 и 11 раз чаще отмечены тромбоцитопения (до $150 \times 10^9/\text{л}$) и анемия. Увеличение СОЭ — неспецифический симптом, тем не менее его частота была в 4,5 раза выше у пациенток с тяжёлой формой инфекции.

Гиперкоагуляция была в 4,2 раза более характерна для тяжёлой формы гриппа, а вот маркер рабдомиолиза — увеличение уровня креатинфосфокиназы (КФК) — отмечен исключительно у больных с гриппозными пневмониями, тогда как при неосложнённом течении гриппа её уровень находился в пределах нормы ($p=0,163$). У всех больных, едва не погибших от гриппа, выявлен геморрагический синдром, который в острой и в более поздних стадиях заболевания проявлялся кровохарканьем, лёгочными и носовыми кровотечениями, геморрагиями на коже.

При крайне тяжёлом течении пневмонии развивались как лёгочные, так и внелёгочные осложнения. Более чем у трети женщин группы near-miss (38,9%, семь из 18) на фоне двустороннего и субтотального поражения лёгких возник острый респираторный дистресс-синдром. Среди внелёгочных осложнений у беременных, едва не умерших от гриппа, отмечали такие опаснейшие заболевания, как миокардит, наблюдаемый у 22,2% (четырёх из 18) обследованных, септический шок — у 27,8% (а это пять женщин из 18), а также синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови у 16,7% (т.е. у трёх из 18).



Повторение пандемии 2009–2010 годов стало бы большой трагедией для нашей страны, но, к счастью, даже из таких грустных страниц недавнего прошлого можно извлекать полезный опыт. И среди наиболее действенных мер по предотвращению печальных исходов (для женщин, врачей, руководителей здравоохранения) — использование утверждённого протокола по ведению и профилактике гриппа и ОРВИ у беременных*.

Ещё до наступления наиболее эпидемически опасного сезона в каждом регионе желательно проработать и утвердить как сам протокол, так и план экстренного перепрофилирования одного из лечебных учреждений под нужды инфицированных беременных. Именно в этом учреждении необходимо будет концентрировать высококвалифицированных специалистов, располагающих достаточным опытом, потому что на «обучение методом проб и ошибок» не будет ни времени, ни моральных прав. А вопрос о том, что опаснее — грипп или его медикаментозная профилактика, — стоять больше не должен. Более 150 умерших женщин — слишком веский аргумент, чтобы не принимать его в расчёт. **SP**

* Доступен на сайте: <http://praesens.ru/assets/files/Protokolny/gripp.pdf>.



благодарность, ставшая традицией



Одним из самых трогательных и поистине душевных событий VII Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» стало вручение Премии с говорящим названием «Репродуктивное завтра России» — уже третье в истории «Сочинских контраверсий». Это ни много и ни мало, но уже ставшая реальностью добрая традиция признавать заслуги коллег. Кому, как не практикующим врачам, лучше всего известна цена каждого профессионального успеха? И тем приятнее, что под эгидой журнала «StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак» при поддержке венгерской фармацевтической компании «Гедеон Рихтер» 7 сентября 2014 года на главной сцене Зимнего театра Сочи состоялась торжественная церемония награждения лауреатов Премии. В этом году восьмёрку победителей попечительский совет выбирал из 32 заявок, поступивших буквально из всех регионов России. Задача оказалась не из лёгких, но это стало ещё одним доказательством того, что в нашей профессии есть немало достойных специалистов.

У этого праздника была совершенно особенная атмосфера: никто из присутствовавших в зале не остался равнодушным к тому, что происходило на сцене. Слова каждого номинанта звучали по-особенному тепло и искренне. Это была не просто благодарственная речь победителей, а скорее частица души каждого участника проекта, открывающая завесу тайны мастерства, трудный путь к успеху и радость сопричастности большому делу охраны здоровья женщины и ребёнка.

Зал то затихал, то буквально «взрывался» овациями. Ученики стоя аплодировали своим наставникам, коллеги встречали лауреатов тёплыми объятиями. Не погрешим против истины, если скажем, что на глазах у участников и гостей церемонии были слёзы. Даже наш главный редактор, проф. В.Е. Радзинский, украдкой смахнув по-мужски скупую слезу, заметил, что каждая Премия — особая история и результат многих и многих дней кропотливого труда российских акушеров-гинекологов, представляющих широчайшую географию страны.



Засл. врач РФ В.И. Крестинина (Курск)



Проф. С.Ю. Калинин (Москва)



Канд. мед. наук Г.В. Якорнова (Екатеринбург)



Р.Г. Багомедов (Махачкала)

Премии были вручены в нескольких номинациях

- «Первый врач» — ведущий научный сотрудник, старший ординатор палаты интенсивной терапии, канд. мед. наук **Якорнова** Галина Валерьевна (Екатеринбург).
- «Наставник» — руководитель Тюменского перинатального центра, главный акушер-гинеколог Департамента здравоохранения Тюменской области, докт. мед. наук, засл. врач РФ, зав. кафедрой ФПК и ППС Тюменской медицинской академии **Кукарская** Ирина Ивановна (Тюмень).
- «Роды без боли» — зав. отделением анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии Махачкалинского родильного дома №2, врач анестезиолог-реаниматолог высшей категории, «отличник здравоохранения Республики Дагестан» **Багомедов** Руслан Гусейнович (Махачкала).
- «Добрые руки» — династия Поспеловых. Мама и сын. Засл. врач РФ **Поспелова** Наталья Андреевна и зав. родовым отделением городской больницы №9, канд. мед. наук **Поспелов** Игорь Игоревич (Сочи).
- «Призвание — врач» — докт. мед. наук, проф. **Калинченко** Светлана Юрьевна (Москва).
- «На страже женского здоровья» — главный врач Межмуниципального центра перинатальной медицины **Филиппова** Светлана Николаевна (Чистополь).
- «Несущие свет» — проф. кафедры акушерства и гинекологии Нижегородской государственной медицинской академии, засл. врач РФ, докт. мед. наук **Качалина** Татьяна Симоновна (Нижний Новгород).
- «Подвижничество» — главный врач Курского областного перинатального центра, засл. врач РФ **Крестинина** Валентина Ивановна (Курск).

В качестве награды все лауреаты вновь получили авторские статуэтки, изготовленные специально для этого проекта известным скульптором из Санкт-Петербурга **Светланой Мельниченко**. В каждой скульптуре — своя особая энергетика, удивительно гармонирующая с самой сутью номинации.

Премия проходила
при поддержке



ГЕДЕОН РИХТЕР

А нам на память остались искренние и такие драгоценные слова лауреатов.

«...Я плачу только от счастья. Сегодня, стоя на этой сцене, я плачу». **Проф. С.Ю. Калинин**

«Желаю всем коллегам: чтоб днём, чтоб легко и просто чтоб без осложнений рожали ваши пациентки». **Канд. мед. наук И.И. Поспелов**

«Хочу поделиться с вами своим девизом: учитель, научи ученика, чтобы было у кого учиться...» **Докт. мед. наук Т.С. Качалина**

«Для меня эта статуэтка равнозначна "Оскару"... Давайте двигаться не только вперёд, но и вверх по лестнице». **Засл. врач РФ В.И. Крестинина**

Непередаваемое ощущение общности, профессиональной гордости и праздника. И понимание, что это — всерьёз и надолго: такие мероприятия нужны, поскольку достойные представители акушерства и гинекологии в нашей стране были, есть и будут.



Засл. врач РФ Н.А. Поспелова, канд. мед. наук И.И. Поспелов (Сочи)



Засл. врач РФ, докт. мед. наук Т.С. Качалина (Нижний Новгород)



VII Общероссийский
научно-практический семинар
6-9 сентября
2014 Сочи



РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ РОССИИ

версии и контраверсии



Директор Зимнего театра В.В. Мишарин (Сочи)



Засл. врач РФ, докт. мед. наук И.И. Кукарская (Тюмень)



С.Н. Филиппова (Чистополь)



РЕПРОДУКТИВНОЕ

РОССИИ 2014

Фотоотчёт о мероприятии можно увидеть
на [сайте www.praesens.ru](http://www.praesens.ru).



Contra- version

Для библиографических ссылок

• Шестакова И.Г., Добрецова Т.А. Патогенетическое обоснование медикаментозного лечения эндометриоза // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2014. — №5 (22). — С. 37—45. • Бебнева Т.Н., Добрецова Т.А., Летяева О.И. Молочная кислота и вагинальная микроэкология: новые данные для практического применения // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2014. — №5 (22). — С. 46—55.

эндометриоз: головоломка репродуктивного здоровья

Патогенетическое обоснование медикаментозного лечения
эндометриоза



Авторы: Ирина Геннадьевна Шестакова, канд. мед. наук, доц. кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПК МР РУДН; Татьяна Анатольевна Добрецова, StatusPraesens (Москва)

Ни одно заболевание женской репродуктивной системы не имеет столько красочных названий, ярко иллюстрирующих современное состояние проблемы в отношении эндометриоза. Болезнь теорий. Болезнь-загадка. Болезнь-головоломка. Вот только немногие эпитеты, описывающие заболевание, поражающее каждую десятую женщину мира. Несмотря на многочисленные исследования, до сих пор до конца не выяснены ни его этиология, ни патогенез и, как следствие, исчерпывающе не обоснованы окончательные методы лечения. И хотя Глобальный консенсус по ведению больных эндометриоидной болезнью, принятый в 2013 году Всемирным обществом по эндометриозу, казалось бы, подвёл в некоторой степени черту под спорами по поводу лечения заболевания, обозначив консервативную терапию в качестве приоритетной, многие вопросы так и остались открытыми.

В их числе — основы патогенеза, без чёткого понимания которых любой из вариантов лечения будет подвергаться сомнению. Более того, такие знания действительно нужны практикующему врачу, и прежде всего потому, что современные женщины предпочитают **понимать** целесообразность терапии, а это — основа по-настоящему высокой комплаентности.

История человечества складывается не только из завоеваний и открытий. Огромное влияние на **развитие цивилизации** оказывают болезни. Для каждой исторической эпохи характерен свой определённый набор недугов, и во все времена отличало их то, что человек был бессилён в борьбе с «модными» заболеваниями.

Современный мир — не исключение. Рука об руку с научным развитием человечества шагают **болезни XXI века**, возникновение которых большинство исследователей связывают с тем, что образ жизни людей за последнее столетие кардинально изменился. Не обошла «цивилизация» стороной и женскую репродуктивную систему, и сегодня

[Рука об руку с научным развитием человечества шагают болезни XXI века, возникновение которых большинство исследователей связывают с тем, что образ жизни людей за последнее столетие кардинально изменился.]

«чрезвычайно моден» эндометриоз, в копилку эпитетов которого в начале XXI века добавлено ещё одно название — «**болезнь карьеристок**». И надо сказать, этому есть объяснение.

Эволюция и женская эмансипация: противостояние задач

Термин «пандемия» применим не только к инфекционным заболеваниям. Один из таких «гордо шагающих по земному шару» недугов — эндометриоз, поскольку в последнее десятилетие отмечен стремительный рост его распространённости. Так, в период с 1999 по 2009 год частота эндометриоза только в России возросла на 72,9%¹. Такая нерадостная тенденция характерна и для других стран. Сегодня во всём мире этим заболеванием² страдают почти 200 млн женщин*. Однако ещё 100 лет назад ситуация была совершенно иная. По обобщённым данным, **до 1926 года** в мировой практике было описано **всего 1300** случаев эндометриоза. Что же послужило стимулом к распространению болезни?

[Если предположить, что «посевы» менструирующего эндометрия происходят ежемесячно, то малый таз гипотетически должен заполняться эндометриоидными гетеротопиями, как поле одуванчиками.]

С точки зрения эволюционного смысла организм женщины предназначен прежде всего для реализации репродуктивной функции. Так было всегда. Однако начало прошлого века ознаменовало собой новую эру для всех женщин — **эру эмансипации**. Женщины сбросили «семейное иго», переоделись в брюки и даже сели за штурвал самолёта (как, например, сделала ещё в 1938 году легендарная лётчица В.С. Гризодубова). Вполне понятно,

что ни о какой череде беременностей и родов не могло быть и речи.

Такой вызов природа не оставила без ответа. Сегодня накоплены многочисленные данные, подтверждающие, что количество менструаций в течение детородного периода коррелирует с такими болезнями женской репродуктивной системы, как миома матки, эндометриоз, гиперплазия и рак эндометрия, новообразования яичников, дисгормональные заболевания и рак молочных желёз. Все эти патологические состояния объединяет одно — не предусмотренная природой нагрузка на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось женщины³.

Ретроградные менструации?

Первые попытки раскрыть патогенез заболевания были предприняты в 1921 году англичанином Джоном Сэмпсоном (John Sampson), и позже, в 1927 году, учёный предложил объяснение механизмов возникновения эндометриоидных гетеротопий. Согласно теории Сэмпсона, во время менструации фрагменты эндометрия **ретроградно попадают**

того, частая локализация эндометриоидных гетеротопий и спаек в области дугласова пространства послужила ещё одним свидетельством в пользу концепции Сэмпсона, потому что, по мнению исследователя, **под силой земного притяжения** кровь затекает в прямокишечно-маточный «карман».

В целом теория ретроградной менструации не лишена рационального зерна. Для начала XX века это был действительно огромный прорыв в понимании эндометриоза: Сэмпсон первым попытался приоткрыть занавес над основами патогенеза. Существующие на сегодняшний день другие концепции в некоторой степени представляют **настройку над «фундаментом»**, заложенным английским исследователем. Однако многие аспекты его теории до сих пор подвергаются критике.

Дискуссии продолжаются

Один из непрояснённых вопросов, к примеру, состоит в том, что с течением времени всё большее количество участков брюшины и органов малого таза должно вовлекаться в патологический процесс. И действительно, если предположить, что «посевы» менструирующего эндометрия происходят ежемесячно, то малый таз гипотетически должен заполняться эндометриоидными гетеротопиями, **как поле одуванчиками**. У пациенток старшей возрастной группы болезнь, по идее, должна была бы выявляться чаще, чем у молодых женщин. Однако это утверждение не нашло практических доказательств.

Дж. Сэмпсон, предвосхищая возможную критику, полагал, что десквамированный эпителий матки способен расти только при определённых условиях, когда, по выражению учёного, **«дряхлая» иммунная система** не распознаёт и, следовательно, не уничтожает ретроградно заброшенные клетки эндометрия. Тем не менее кое-в чём исследователь действительно заблуждался: после открытия «шоколадных» кист Сэмпсон был уверен, что эндометриоидные образования яичников сами по себе представляют источник будущих «менструирующих» гетеротопий на

в брюшную полость, где затем прикрепляются и растут в виде «менструирующих» очагов⁴. К этим выводам учёный пришёл после исследования 23 так называемых «шоколадных» (эндометриоидных) кист яичников.

Дж. Сэмпсон расценивал кистозные образования яичников подтверждением того, что маточные трубы «орошают» вытекающей из них менструальной кровью в первую очередь близлежащие органы — яичники. Более

* Проиллюстрировать, насколько это много, поможет незамысловатый пример. Существуют данные, что у человека в среднем 250 знакомых женщин. Таким образом, каждый из нас общается в среднем с 25 больными эндометриозом.

брюшине⁵, поэтому гипотезу врождённых факторов эндометриоза учёный категорически отвергал.

Идеи Сэмпсона, существующие почти столетие, объясняют заболевание лишь отчасти. В пользу его теории свидетельствуют опыты, в которых десквамированный эндометрий прикреплялся к брюшине и уклонялся от эрадикации клетками иммунной системы⁶. Исследователи середины XX века продемонстрировали уникальную «выживаемость» отторгнутого эндометрия: менструальную кровь помещали в разрезы кожи рук пациенток с диагнозом «эндометриоз», которым уже было запланировано оперативное лечение. Действительно, в месте инъекции **трансплантированный эндометрий** развивался в менструирующие гетеротопии. Тем не менее постулаты Сэмпсона не могут пролить свет на редкие случаи экстрагенитального эндометриоза или формирования гетеротопий вне функционирующей матки, например у девочек-подростков до менархе и даже у мужчин⁷.

По современным воззрениям, патогенез эндометриоза напоминает сложно организованную структуру, состоящую из ярко освещённых и тёмных фрагментов. Сегодня очевидно одно — это **многофакторное заболевание**, в возникновении которого задействованы многообразные и чрезвычайно сложные механизмы клеточного регулирования. Новые данные о разных аспектах патогенеза этого заболевания множатся с невероятной быстротой. Доступные на сегодня представления о патогенезе эндометриоза опираются прежде всего на **отдельные** патофизиологические механизмы, **детали головоломки**, которых, по сути, четыре.

1. Избыточная пролиферация.
2. Нефизиологичный ангиогенез.
3. Неадекватный иммунный ответ на местном уровне.
4. Асептическое воспаление.

Деталь №1. Проллиферация

В норме заброшенные в брюшную полость эндометриальные клетки лизируются **макрофагами**, которые с тщательностью «маньяков» блюдут клеточное постоянство внутренней среды. В большинстве случаев удача сопутствует иммунной системе: 90% женщин ежемесячно подвергаются ретроградной атаке менструирующего эндометрия, но лишь у 10% из них развивается эндометриоз. Это наводит на вполне логичную мысль о том, что существуют некие механизмы, обеспечивающие имплантацию десквамированного эндометрия, а не его закономерную элиминацию из организма. Вот тут и выходит на первый план **краеугольный камень патогенеза** заболевания — высочайшая выживаемость эндометриоидных гетеротопий. Почему клетки, предназначенные к уничтожению, продолжают жить, но уже в другом качестве?

Открытие новых механизмов имплантации и ангиогенеза позволило по-новому оценить эти процессы применительно к эндометриозу: локализация вне матки и последующая **аномальная пролиферативная активность** эндометриоидных гетеротопий могут иметь «путёвку в жизнь» только при наличии повышенной способности клеток к адгезии и инвазии с последующим включением механизмов автономной пролиферации и её местной гормональной регуляции при обязательном



© donsimon / Shutterstock.com

[Краеугольный камень патогенеза заболевания — выживаемость эндометриоидных гетеротопий. Почему клетки продолжают жить, но уже в другом качестве?]

условии подавления реакций иммунного отторжения. Клетки эктопированного эндометрия под влиянием различных факторов роста, цитокинов и многочисленного семейства металлопротеиназ, обеспечивающих деградацию внеклеточного матрикса, приобретают способность «растворять» компоненты межклеточной среды, чтобы «углубиться» в ткани⁸. В норме такое поведение свойственно эндометрию лишь в одном случае — **во время беременности**.

Теория несостоявшейся беременности. Сходных моментов при эндометриозе и беременности в самом деле немало. Во-первых, чтобы обеспечить успешное погружение бластоцисты, эндометрий инвагинирует в миометрий (то же происходит при аденомиозе). Кстати, именно эндометриальные клетки **«гиржируют»** погружением трофобласта и последующим remodelированием микроокружения эмбриона (и гетеротопий!). Во-вторых, клетки эндометрия активно участвуют в подавлении реакций иммунного отторжения (противовоспалительный,

Th₁-тип иммунного ответа⁹), обеспечивая сохранение беременности (или гетеротопий).

В этой связи поистине инновационной можно считать теорию патогенеза, предложенную А.Л. Тихомировым и соавт. в 2012 году¹⁰. При несостоявшейся беременности, что в популяции происходит достаточно часто*, запрограммированное отторжение эндометрия и продуктов зачатия проходит в «рабочем» режиме — в виде менструации. Однако если предположить, что механизмы остановки ставших ненужными пролиферативных процессов нарушены в силу каких-либо факторов, то вполне возможно развитие одного из сценариев.

Первый: ретроградно заброшенный эндометрий как «отходы» неудавшейся беременности, располагая мощным пролиферативным потенциалом, вполне способен обеспечить себе успешную имплантацию **вне** матки. Второй сценарий: инвагированные в толщу миометрия клетки эндометрия **остаются активными** — и тогда эндометриоидные очаги продолжают свою жизнь уже в теле матки (основа аденомиоза). Третий сценарий: распространение эндометриальных клеток гематогенным или лимфогенным путём может объяснить **экстрагени-тальный** эндометриоз.

В любом случае **пролиферирующий** эндометрий создаёт вокруг себя «активное» микроокружение, что и служит залогом его длительного выживания. И происходит это прежде всего за счёт неоваскуляризации.

* Фертилизация наступает гораздо чаще, чем сами женщины успевают это понять. Однако у 60% так называемая биохимическая беременность прерывается, составляя «чёрный ящик» ранних потерь¹¹.

Деталь №2.

Развитие сосудистой сети

Долгосрочное выживание и быстрый рост эндометриоидного очага самым непосредственным образом зависят от **ангиогенеза** — врастания внутрь очага вновь образующихся сосудов из окружающих тканей, что гарантирует поступление кислорода и питательных веществ¹². Организация новых сосудов путём почкования представляет собой важнейший механизм неоваскуляризации в тканях. Это характерно для «штатных» образований, не имеющих собственных сосудов (например, для жёлтого тела), а также при развитии ангиогенных опухолей.

Роль ангиогенеза в пролиферативных процессах репродуктивной системы женщины, а к таковым можно в норме отнести и **беременность**, очевидна. Эндометриоидные гетеротопии всегда располагают собственными сосудистыми сплетениями той или иной степени выраженности.

Деталь №3.

Ошибки иммунной системы

Однако не только ростовые факторы эндометрия поддерживают жизнеспособность очагов эндометриоза. Избыточный, но **неполноценный** ответ активированных макрофагов, обнаруженных в перитонеальной жидкости, свидетельствует, что в патогенезе заболевания участвуют сбои иммунной за-



[Ретроградно заброшенный эндометрий как «отходы» неудавшейся беременности, располагая мощным пролиферативным потенциалом, вполне способен обеспечить себе успешную имплантацию вне матки. И это новая теория патогенеза.]

щиты. Как показали результаты работы Дж. Шекерез-Барто (J. Szekeres-Bartho) с соавт., для больных эндометриозом характерно **извращение иммунного ответа**: цитокиновый баланс смещён в направлении Th₁-реакции, что стимулирует пролиферацию цитотоксических лимфоцитов⁹.

Вполне вероятно, что именно этим и обусловлено бесплодие при эндометриозе, поскольку для успешной фертилизации и дальнейшего развития эмбриона необходима качественно противоположная направленность иммунитета — по Th₂-пути.

Деталь №4. Незащищающее воспаление

В обязанности естественных защитников — макрофагов — вменён в том числе контроль за состоянием брюшной полости. И если в большинстве случаев утилизация заброшенных клеток эндометрия клетками иммунной системы проходит успешно, то для «очистки» брюшной полости от приобретших пролиферативную мощь эндометриoidных гетеротопий у гистиоцитов сил не хватает. Возникающее **асептическое воспаление** не только усиливает ангиогенез, но и обуславливает прогрессирование болевого синдрома за счёт образующегося в макрофагах и в эктопическом эндометрии **простагландина E₂**¹³.

Аномалии иммунного реагирования вкупе с асептическим воспалением формируют два ведущих симптома при эндометриозе — **боль и бесплодие**¹⁴.

Гормональное неравнодушие

Гормональный дисбаланс большинства исследователей не рассматривают в качестве непосредственной причины формирования эндометриoidных очагов¹⁵, однако различные факторы роста находятся в прямой зависимости от стероидных гормонов, например от **эстрогенов**, обладающих мощным **пролиферативным** потенциалом.

Мистерия об истерии

В научной литературе официальный счёт истории эндометриоза ведут **чуть более 150 лет**, с 1860 года, когда профессор патологической анатомии Венского университета Карл фон Рокитанский (Carl von Rokitansky) впервые описал аденомиоз. Однако, как свидетельствует работа наших американских коллег, заболевание известно ещё с античных времён¹⁶. В публикации 2012 года с говорящим названием «Эндометриоз: древняя болезнь, древнее лечение» исследователи приводят ошеломляющие данные, почерпнутые ими из старинных документов.

Так, в трудах Гиппократы упомянуты гинекологические симптомы, поразительно напоминающие проявления эндометриоза. Врачеватели того времени настоятельно рекомендовали каждой женщине выполнять свою репродуктивную функцию. Тем, кто не следовал этому совету, пророчили страшные последствия — менструацию, доводившую до потери сознания, и **мучительные тазовые боли**. Спасением же от такого наказания доктора античности считали беременность. Кстати, идея жива и по сей день. Доказано, что в некоторых случаях гестация подавляет симптомы эндометриoidной болезни.

Известный римский врач Соран Эфесский, живший в I столетии н.э., описывал большое количество клинических симптомов, очень похожих на проявления эндометриоза, например нарушения менструального цикла, приводившие к бесплодию, болезненные сокращения матки. Синдром получил название «бешенство матки», **«истерия»** (от греч. *hysteria* — бешеный, удушающий*).

В Средние века, когда вера в сверхъестественное достигла своего апогея, многие непонятные болезни, в том числе и эндометриоз, толковались как колдовство и одержимость бесами — выраженность болевого синдрома заставляла несчастных вести себя не всегда адекватно. Женщин с «истерией» (по мнению авторов статьи, больных эндометриозом) подвергали различного рода наказаниям и даже смертной казни. В «умственных» институтах (психиатрической направленности), таких как лондонский госпиталь Св. Марии Вифлеемской, **более известный как Бедлам**, лечили не только пациентов с отклонениями в психике. «Истеричек» (в том числе больных эндометриoidной болезнью) содержали в цепях и смиренной рубашке.

Таким образом, к середине XVII века, несмотря на то что «истерика» указывала на отчётливое органическое нарушение, исходящее от матки, а научное сообщество не отвергало связь заболевания с менструальным циклом, болезнь всё равно классифицировали как психоневрологическое расстройство. Томас Сиденхам (Thomas Sydenham, 1624–1689), известный как «английский Гиппократ», утверждал, что в основе «истерии» заложен психологический аспект, и назвал её **болезнью цивилизации**: заболеванию подвержены в большей степени жители индустриальных городов. Он также считал, что «истерика» — удел высшего класса, «праздных дам», чья жизнь полна безделья и баловства. Авторы статьи выдвинули смелое предположение, что между «истерикой» XVII века и эндометриозом XXI века прослеживается явная параллель.

Лечение «истерии» на протяжении веков соответствовало своему времени. И если в «тёмное» Средневековье преобладали методы, мягко говоря, не отличавшиеся «любовью» к женщинам, то уже в XIX веке терапия болезни отмечена некоторым прогрессом. Так, во французском психиатрическом госпитале Питье-Сальпетриер (Pitié-Salpêtrière Hospital), «цитадели» всемирной медицины той эпохи, «истерик» лечили... **гистерэктомией**. Сегодня такой метод терапии не лишён практической целесообразности (например, при выраженном аденомиозе). Но разве не удивительно, что, не имея знаний о морфологических изменениях при эндометриозе, врачи XIX века эмпирическим путём подобрали не только правильный, но и единственный для того времени способ лечения.

* Происходит от греч. *ὑστέρω* — матка. Находит свое объяснение в прежнем воззрении, что истерия состоит в связи с маткой и свойственна только женскому полу.

[По мнению ведущих экспертов, женщина с эндометриозом должна быть прооперирована по этому поводу лишь однажды.]

Соотношение эстрогенов и прогестерона, а также нарушение циркадного ритма их выработки играет ключевую роль не только в запуске процесса, но и в последующем прогрессировании болезни¹⁷. Для пациенток с эндометриозом характерен очевидный гормональный дисбаланс:

- хаотические пиковые выбросы ФСГ и ЛГ;
- снижение базального уровня прогестерона;
- у многих диагностируют гиперпролактинемию и ослабление андрогенпродуцирующей функции коры надпочечников.

В ряде исследований была показана важная роль метаболитических превращений эстрогенов в генезе пролиферирующих заболеваний репродуктивных органов¹⁸. Под действием ферментов печени группы цитохромов P₄₅₀ происходит конверсия эстрогенов с образованием двух основных метаболитов:

- 2-гидроксистерона (2-OHE₁), обладающего слабым эстрогенным эффектом и не оказывающего пролиферативного действия;
- 16α-гидроксистерона (16α-OHE₁), агрессивного метаболита с онкогенным потенциалом, обладающего в 4 раза большей биологической активностью, чем свободные фракции эстрогенов.

Доказано, что длительное нарушение баланса соотношения 2-OHE₁/16α-OHE₁ в сторону повышения агрессивного метаболита 16α-OHE₁ служит причиной развития эстроген-зависимых пролиферативных заболеваний органов-мишеней, и в том числе эндометриоза.

Эндометриоидные гетеротопии зависимы не только от системной концентрации гормонов. Очаги обладают собственной гормональной активностью — клетки гетеротопий продуцируют эстрогены¹⁹. Всё это говорит о том, что мы имеем дело не с аутоинтрансплантатом, как считали ранее. Эндометриоидные клетки — это функционально трансформированные структуры.

Столь подробный экскурс в современные воззрения на патогенез этого распространённого заболевания позволяет сделать один простой вывод — довольно глубокая изученность патогенеза позволяет надеяться на существование эффективной патогенетической терапии. Средство действительно и полноценно патогенетически обоснованного лечения появилось лишь недавно — в 2011 году.

Медикаментозный марафон

Глобальный консенсус по эндометриозу 2013 года обозначил новый вектор терапии заболевания — по возможности она должна быть консервативной²⁰, т.е. начинать лечить следует медикаментозно, а если в течение полугода такой подход не приносит результатов, только в этом случае следует прибегать к хирургическому вмешательству. Причём лечение должно быть патогенетически обоснованным.

Очевидно, что полный или частичный отказ от хирургии — это удел будущего (однако не далёкого, а ближайшего). До сих пор всё ещё преобладает другая тактика: сначала оперативное лечение, потом — противорецидивная медикаментозная терапия, без которой лечение эндометриоза в современных условиях немыслимо, поскольку риск рецидива эндометриоидных очагов после оперативного вмешательства действительно впечатляет: 15–21% — через 1–2 года, 36–47% — через 5 лет и 50–55% — через 5–7 лет. К тому же повторные операции в случае поражения яичников таят опасность доказанного риска снижения овариального резерва²¹. Таким образом, следует согласиться с мнением ведущих мировых экспертов о том, что женщина с эндометриозом должна быть прооперирована по этому поводу лишь однажды. Повторная операция будет свидетельствовать скорее о недостатках выбранной лечебной стратегии.

В любом случае противорецидивная терапия должна учитывать, что эндометриоз — пожизненная болезнь, поэтому рассчитывать нужно на долгосрочное ведение пациенток, что предполагает высокий уровень комплаентности, который невозможен без чёткого обоснования со стороны врача смысла длительного и часто затратного лечения.

Поскольку ключевое звено в патогенезе эндометриоза составляют относительный/абсолютный гиперэстрогенизм либо недостаточное действие прогестерона, долгое время общепринятыми вариантами лекарственной терапии считали достижение одного из следующих эффектов.

- Временное угнетение функции яичников — состояние псевдоменопаузы. Достигают его с помощью агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона.
- Создание «иллюзии» беременности для гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси путём назначения комбинированных гормональных контрацептивов или различных форм прогестагенов.

Всемирным обществом по эндометриозу для лечения заболевания в целом одобрены пероральные комбинированные гормональные контрацептивы, аГнРГ, левоноргестрелсодержащая внутриматочная система и прогестагены, однако следует помнить, что КОК и ЛНГ-ВМС не имеют зарегистрированных показаний для лечения эндометриоза, в качестве первой линии терапии сегодня мировые рекомендации предлагают фактически единственный препарат прогестагенового ряда — диеногест.

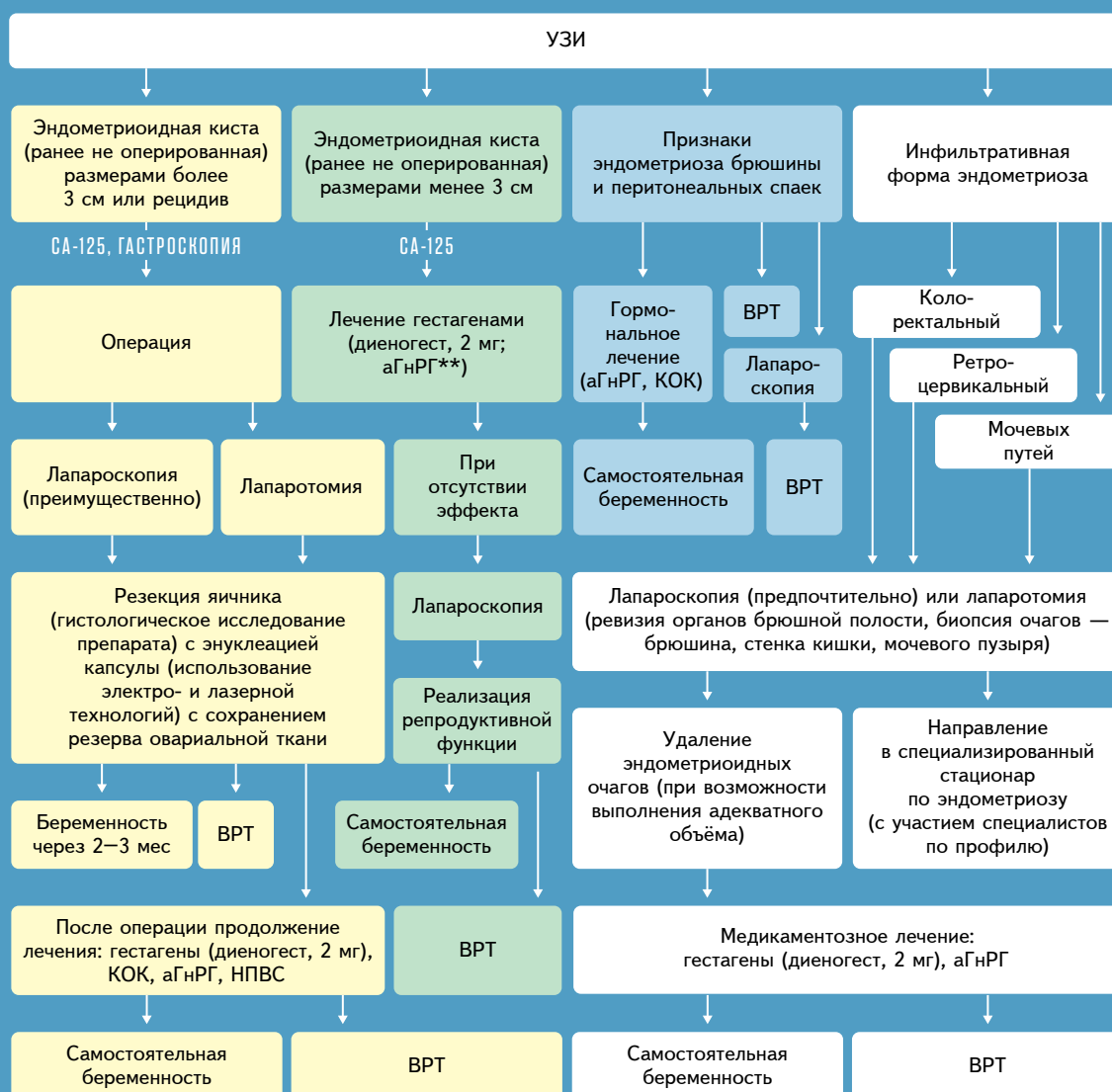
Перезарядка гестагенами — групповые эффекты

Прогестагены в целом за счёт центрального воздействия блокируют гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему и уменьшают секрецию эстрогенов яичниками, что прерывает нездоровую эстрогенную стимуляцию. В результате происходит атрофия не только самого эндометрия, но и эндометриоидных гетеротопий. Препараты этой группы способствуют утилизации уже синтезированных эстрогенов — активируя фермент 17β-гидростероиддегидрогеназу, который превращает эстрадиол в «слабый» эстрон. Это меняет соотношение половых гормонов в сторону гипоэстрогенизма на локальном уровне.

ЭНДОМЕТРИОЗ ПРИ БЕСПЛОДИИ. АЛГОРИТМ*



Анамнез, наличие боли, состояние функций соседних органов,
обследование мужа (спермограмма), оценка уровня половых гормонов
(ЛГ, ФСГ, эстрадиол, прогестерон, АМГ, ТТГ, пролактин)



* Адаптировано из федеральных клинических рекомендаций «Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация» (М., 2013).

** В течение 3 мес при поддержке «возвратной» терапией.



[В многочисленных клинических исследованиях было доказано, что диеногест в дозе 2 мг/сут успешно купирует тазовую боль, связанную с эндометриозом, по сравнению с плацебо.]

Ещё один немаловажный эффект прогестагенов — **подавление синтеза простагландина E_2** , вовлечённого в воспалительные реакции при эндометриозе¹³ (стимулирует выработку факторов роста и усиливает локальный синтез эстрогенов). Результат такого действия — активация апоптоза, подавление клеточной пролиферации и неоваскуляризации. Помимо этого прогестагены угнетают образование матриксных металлопротеиназ, вовлечённых в имплантацию и рост эндометриальной ткани. Если учесть, что **теория нереализованных беременностей** предполагает именно такие механизмы патогенеза эндометриоза в качестве ключевых, назначение прогестагенов как класса препаратов более чем оправдано.

Однако, как выяснилось, за счёт изменения экспрессии разных подтипов рецепторов к прогестерону при эндометриозе 9% женщин не отвечают на

гестагенную терапию²², поэтому прогестагенам чаще предпочитали аГнРГ — несмотря на всю «жесткость» подобного подхода, до недавнего времени во многих случаях это был почти единственный метод остановить прогрессию эндометриоза. Всё изменилось с появлением «чистого» диеногеста (препарат «Визанна»).

Почему диеногест?

Согласно результатам качественных исследований, число которых растёт в геометрической прогрессии, именно эта молекула оказалась **удивительно «заточенной»** как раз под патогенетическую терапию эндометриоза.

Безусловно, диеногест (прогестаген IV поколения) обладает **всеми положительными влияниями своей фармакологической группы**. За счёт селективной актив-

ности 19-нортестостерона и прогестерона он активирует **только прогестероновые рецепторы** и не имеет андрогенного, эстрогенного или глюкокортикоидного действия. Его отличает мощная прогестагенная активность, а также выраженное **антиэстрогенное** воздействие на локальном уровне. Диеногест не имеет этинильного радикала и поэтому метаболически нейтрален, что крайне важно для длительного лечения²³.

При терапии диеногестом надёжный **ановуляторный эффект** обеспечивается за счёт апоптоза гранулёзных клеток доминантного фолликула и сочетается со слабым центральным эффектом (ингибирование ФСГ и ЛГ) при умеренном **уменьшении концентрации системного эстрадиола**²⁴. Диеногест снижает синтез эстрадиола яичниками только в пределах терапевтического «окна», что позволяет избежать симптомов дефицита эстрогенов (приливы жара, вагинальная атрофия, потеря минеральной плотности костной ткани), столь характерных для терапии аГнРГ.

В многочисленных клинических исследованиях было доказано, что диеногест в дозе 2 мг/сут успешно купирует **боль**, связанную с эндометриозом, включая дисменорею, предменструальную боль, диспареунию и диффузную тазовую боль, по сравнению с плацебо²⁵. По данным объективной оценки интенсивности боли, прогестаген продемонстрировал сходную эффективность при прямом сравнении с различными препаратами аГнРГ²⁶.

Что же касается нечувствительности некоторых женщин к терапии прогестагенами, то эта проблема диеногеста не коснулась. Как выяснилось, он **правильным** образом влияет на соотношение изоформ прогестероновых рецепторов α и β , что позволяет диеногесту сохранять клиническую эффективность независимо от индивидуальных генетических различий экспрессии этих рецепторов²⁷.

Лечебное действие диеногеста распространяется сразу на все звенья патогенеза заболевания, поскольку эта молекула оказывает ряд дополнительных эффектов, **в целом не вполне характерных для всей группы прогестагенов**.

Антипролиферативное действие, уникально отличающее диеногест от прочих прогестагенов, тесно связано с мощным модулирующим влиянием, направлен-

ным на изменение экспрессии прогестероновых рецепторов в эндометриоидных гетеротопиях и на снижение резистентности к прогестагенному влиянию²⁸. На локальном уровне **ингибирование провоспалительного каскада** под влиянием диеногеста происходит с помощью прямого угнетения внутриядерного фактора каппа-В, а также опосредованного влияния за счёт снижения выработки эстрадиола в яичниках.

Мощное **противоболевое действие** обусловлено влиянием диеногеста на формирование и функциональный цикл так называемых дендритных «шипики» нервных волокон. Показано, что клетки болевой чувствительности (**ноцицепторы**) воспринимают сигналы от других нейронов, рецепторов или непосредственно от внешних раздражителей²⁹. В проведённых исследованиях было показано, что, в отличие от прогестерона и медроксипрогестерона ацетата, диеногест снижает или полностью подавляет формирование дендритных «шипики» в присутствии провоспалительного стимула. За счёт этого и происходит потенциальное снижение восприимчивости к боли.

Таким образом, диеногест способен комплексно воздействовать на все ключевые звенья патогенеза эндометриоидной болезни. Путём сокращения эстрогеновых влияний и синтеза факторов роста он **подавляет пролиферацию**, теми же механизмами объясняют его **антиангиогенный эффект и противовоспалительное воздействие**.

Подтверждено клинически

Для клинициста главное — иметь **клинические подтверждения** столь подробных патогенетических выкладок. И здесь у диеногеста тоже всё убедительно и доказательно, что и послужило поводом для немедленного включения этого препарата во все клинические рекомендации мира.

Эффективность и безопасность диеногеста в лечении эндометриоза представлены в открытом рандомизированном многоцентровом исследовании 2010 года³⁰. В течение 24 нед 68 пациенток репродуктивного возраста с лапароскопически подтверждённым эндометриозом и выраженным болевым синдромом принимали **диеногест различными схемами**. В первой группе пациентки досрочно закончили испытание, поскольку назначение диеногеста в дозе 1 мг сопровождалось прорывным маточным кровотечением. В двух других группах пациенток, которым назначили по 2 и 4 мг диеногеста, результаты лечения оказались идентичными, но в группе принимавших 4 мг препарата, более выраженными оказались побочные эффекты. Таким образом, было доказано, что диеногест в дозе 2 мг **эффективно уменьшает все виды тазовой боли** у большинства пациенток с эндометриозом.

В том же году рандомизированное исследование 252 женщин в течение 24 нед показало, что лечение диеногестом в дозе 2 мг **не уступает по своей эффективности** терапии лейпролида ацетатом (3,75 мг внутримышечно). Основным «маркером» успешности терапии считали абсолютное изменение интенсивности тазовой боли от базовой линии к окончанию приёма препаратов, что оценивали по визуальной аналоговой шкале. Пероральный путь введения лекарственных средств гораздо удобнее для пациенток в сравнении с парентеральным, что обеспечивало **высокую комплаентность** диеногеста³¹.

Терапия эндометриоза диеногестом в дозе 2 мг достоверно **уменьшает размеры очагов эндометриоидных гетеротопий**. В исследовании 2011 года при повторной лапароскопии у 80% пациенток после 24-недельного лечения либо не визуализировали вовсе, либо выявляли минимальные очаги эндометриоза³⁰.



То, что эндометриоз не «терпит» выжидательной тактики, сегодня уже не вызывает сомнений. Совсем другое дело — диагностика. Как показывают статистические данные, часто до постановки правильного диагноза проходит до 10 лет². Золотым стандартом визуализации эндометриоза остаётся лапароскопический доступ с гистологическим подтверждением. Однако всё чаще и чаще ведущие специалисты в области репродуктивного здоровья ратуют за «бескровный» метод диагностики. Тогда и перспективы полного отказа от оперативного лечения в пользу медикаментозной терапии кажутся более близкими.

Главная сложность заключается в том, чтобы **соотнести степень выраженности симптомов с тяжестью заболевания**, т.е. хотелось бы определять лечебную тактику на основании клинических проявлений. Чтобы преодолеть все эти трудности, а также разработать единые алгоритмы ведения пациенток с этим заболеванием, в 2013 году под эгидой Всемирного общества по эндометриозу стартовал проект «Феном эндометриоза»³², целью которого стали получение и анализ биологических образцов после хирургических вмешательств, чтобы в дальнейшем сопоставить их с **фенотипической симптоматикой**. Это поможет в будущем не только накопить определённый банк знаний для точной диагностики, но и спрогнозировать успешность лечения либо, наоборот, манифестацию и прогрессирование заболевания. Уже получены первые результаты в 34 ведущих клиниках из 16 стран, при том что проект только начался.

[Уникальная молекула — диеногест — способна комплексно воздействовать на все ключевые звенья патогенеза эндометриоидной болезни.]

А пока мы ждём результатов, нам остаётся использовать общепринятую схему «операция + противорецидивная терапия» и уповать на то, что женщина, получив от врача **исчерпывающие аргументы и чётко структурированную информацию**, будет осознанно продолжать медикаментозную терапию столь долго, сколько нужно для обеспечения клинического эффекта и хорошего качества жизни.

Именно здесь — большой блок работы врача: разобравшись с преимуществами того или иного лечения в конкретной клинической ситуации сам, он **может объяснить** пациентке все нюансы назначенной терапии. Без этого комплаентность неосуществима. **SP**

Библиографию см. на с. 116—119.



молочные берега

Молочная кислота и вагинальная микроэкология: новые данные для практического применения



Авторы: Тамара Николаевна **Бебнева**, канд. мед. наук, доц. кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПК МР РУДН (Москва); Татьяна Анатольевна **Добрецова**, StatusPraesens (Москва), Ольга Ивановна **Летяева**, врач-дерматовенеролог, канд. мед. наук, ассистент кафедры дерматовенерологии Южно-Уральского государственного медицинского университета (Челябинск)

Один из важных трендов современного мира — стремление к естественному и натуральному. Не обошла эта мода и медицину. По данным социологического опроса 2014 года, 81% россиян предпочитают лечиться максимально естественными средствами¹. По подсчётам ВОЗ, ежегодно к услугам народной медицины прибегают более 100 млн европейцев². С запросами населения перекликается и новое направление — персонифицированная медицина, которая нацелена на минимизацию лекарственного вмешательства или подразумевает строго индивидуальную терапию.

Яркий пример такого комплексного подхода — современные принципы коррекции нарушений вагинальной микроэкологии. Именно поэтому среди всего многообразия лекарственных средств заслуженное внимание обращено к препаратам, всего лишь создающим условия для роста собственной лактофлоры. Наиболее приближена к идеалу из числа таких натуральных компонентов молочная кислота. Представляя собой естественную составляющую вагинального нормоценоза, она всё увереннее подтверждает свою клиническую эффективность.

Методика закисления среды при вагинальных дисбиозах не нова. В умах клиницистов эта технология восстановления влагалищной микроэкологии выступает хорошей альтернативой применению экзогенных лактобацилл, однако в свете последних научных данных использование именно ацидификаторов (в первую очередь молочной кислоты), по всей вероятности, может иметь свои преимущества, поскольку лишено многих недостатков в сравнении с методикой дотации лактобактериями, в числе которых — вполне понятный недоучёт требований персонифицированной медицины.

Во-первых, даже внутри одного вида лактобациллярного семейства микрофлора влагалища отличается гетерогенностью. Как люди не похожи друг на друга, так и их микробиомы качественно различаются между собой. Это означает, что для каждой женщины характерны только определённые, «сроднившиеся» с ней штаммы молочнокислых бактерий. Это, кстати, объясняет тот факт, что эубиотические культуры, привносимые во влагалище извне, надолго «не задерживаются» в вагинальном биотопе. Обеспечив кратковременную защиту, они создают благоприятные условия для развития полезных бактерий, а затем элиминируются, уступив место автохтонным (эндемичным) лактобациллам, как, например, было недавно показано в российском исследовании LACTABEST, когда через 60 дней после привнесения *L. acidophilus* их не обнаруживали во влагалище вовсе, зато отмечали преобладание других представителей лактофлоры — *L. crispatus*, *L. iners* и др.³ Вполне вероятно, что именно поэтому лечение пробиотическими препаратами раньше было неэффективным, а действительно удачные по приживаемости штаммы удалось «вывести» лишь недавно, в пределах 5–7 последних лет.

Кстати, одно из перспективных клинических направлений персонифицированной медицины — создание банков хранения лактофлоры конкретных женщин. Полученные в период максимального здоровья репродуктивной системы и сохранённые лактобациллы в будущем при возникновении проблем могли бы серьёзно облегчить вопросы результативного заселения вагинальной

среды персональной и хорошо знакомой микрофлорой.

Во-вторых, целью лечения любого вагинального дисбиоза, согласно современным воззрениям, следует признать восстановление микроэкологии именно за счёт заселения половых путей **эндогенной** лактофлорой. Состояние дисбиоза само по себе формируется, как только исчезают лактобактерии — главные продуценты молочной кислоты. В зависимости от доминирующих патогенов развивается характерная клиническая симптоматика: либо бактериальный вагиноз, либо аэробный вагинит. Создание естественных молочнокислых условий не только «сдерживает» инвазию инфекционных агентов, но и способствует столь необходимому и ожидаемому заселению среды эндогенными лактобациллами.

И в этой связи чрезвычайно любопытен тот факт, что причины, нарушающие баланс вагинального биотопа, многолики. Среди многочисленных гипотез ряд исследователей выдвигают **фаговую теорию** дисбиозов влагалища

и сравнивают исчезновение лактобацилл с **«вымиранием динозавров»** в микромасштабе — настолько внезапно и непонятно это происходит⁴. Именно с позиции фаговой теории дотация эндогенными лактобактериями выглядит менее убедительно по сравнению с ацидификацией вагинальной среды.

Пожиратели бактерий

Нашумевший проект «Микробиом человека» показал, что человека населяют миллионы микроорганизмов, которые, с одной стороны, вносят огромный вклад в поддержание здоровья, а с другой — способствуют развитию многих заболеваний. Однако не только человек — пристанище для микробов, но и сама бактерия может стать «домом» для других, ещё более мелких «квартирантов» (или даже «убийц») — **вирусов**, которых в случае их «нацеленности» на бактерии называют **бактериофагами**.

Открытые в конце XIX века, эти удивительные организмы подтверди-

[Среди многочисленных гипотез ряд исследователей выдвигают фаговую теорию дисбиозов влагалища и сравнивают исчезновение лактобацилл с «вымиранием динозавров» в микромасштабе.]

Виром — новое об организме человека

Человеческий организм — это нечто большее чем просто совокупность клеток, образующих ткани и органы (проект «Микробиом человека»). Новейшие технологии геномного секвенирования позволили получить данные, что не только миллионы бактерий, но и **ещё большее количество вирусов** населяют наше тело. Одно из недавних исследований⁵ показало, что **виром** (совокупность вирусов) состоит именно из **бактериофагов**.

Авторы цитируемой научной работы получили интересные сведения о том, как может изменяться и эволюционировать популяция вирусов, а также установили причину, по которой виром одного человека может сильно отличаться от виroma другого человека.

Любопытно, что эволюция и разнообразие вирусов, населяющих тело человека, и **его бактерии** могут реально повлиять на **чувствительность** возбудителей заболеваний инфекционной природы к антибиотикам, а также на различия в эффективности применения одинаковых лекарственных препаратов у разных пациентов⁵.

Человек столь густо населён бактериями и вирусами, что с полной уверенностью можно проводить аналогию с Ноевым ковчегом на микроуровне.

ли сложность и многогранность самой жизни, а вопрос «Что такое жизнь?» поставил не только научный, но и философский мир в очередной тупик. Феноменальная способность проявлять одновременно свойства живого и неживого — отличительная черта вирусов — позволила выделить их в отдельное царство. И надо сказать, эти существа вполне заслужили особое место в природе, поскольку обладают уникальными возможностями.

[Фагоносительство выгодно не только вирусам, но и самим лактобактериям, поскольку процесс лизогенизации — механизм защиты микробной клетки от внешней фаговой инфекции.]

Вирусы вне живого организма — по внешнему виду обычные кристаллы. Но стоит им попасть в биологическую клетку, как они тут же «оживают». Так как конечная цель вируса — продолжение вида за счёт синтеза собственной РНК или ДНК посредством синтетических возможностей клетки хозяина, его жизненный путь может быть реализован в нескольких направлениях — без разрушительного действия либо с уничтожением бактерии. В последнем случае при массовой репликации вируса происходит лизис бактериальной клетки, когда мембраны бактерий разрушаются, высвобождая вновь синтезированные вирусные частицы. Именно поэтому такие вирусы названы бактериофагами, или попросту фагами — «пожирателями бактерий».

Полезное сотрудничество

Всегда ли процесс размножения бактериофага смертелен для инфицированной им бактериальной клетки? Несомненно, многие фаги так и поступают, «увлечённые» глобальной идеей продолжения рода в максимальном числе копий. Однако в природе широко распространены штаммы фагов, способных существовать в клетке, не причиняя ей никакого вреда. Такое явление

фагоносительства получило название **лизогении**. При этом фагоносительство, представляя собой лизогенный цикл (обычно полезный для самой бактерии!), может довольно скоропалительно сменяться литическим циклом, когда фаг выходит из состояния дремоты и атакует своего хозяина.

В **лизогенном цикле** вирус встраивается в ДНК клетки хозяина и таким образом может не только существовать на протяжении всей клеточной жизни, но

и передаваться по наследству. Это так называемый **вертикальный перенос генов**. Удивительно, но все ныне существующие организмы — от бактерий до высших позвоночных животных, в том числе и человек, — содержат в себе огромный багаж ДНК и РНК вирусного происхождения*, и этот генетический материал несёт массу «полезной нагрузки».

В случае вагинальных лактобацилл фагоносительство выгодно не только вирусам, но и самим лактобактериям, поскольку процесс лизогенизации — механизм **защиты** микробной клетки от **внешней** фаговой инфекции, выработанный в ходе длительной эволюции. Лизогенная клетка становится устойчивой не только к данному фагу, но и к родственным ему вирусам. А кроме того, «заряженная» геномной информацией фага, бактерия приобретает дополнительные свойства.

Например, **горизонтальный перенос генов** между бактериями может происходить не только путём обмена ДНК между микробами⁶, но и за счёт трансдукции, когда транспортёром наследуемых признаков выступают как раз фаги. Поэтому приобретение антибиотикоустойчивости у бактерий — немалая «заслуга» их бактериофагов. Попросту говоря, вирусы защищают «свою» бактерию от гибели. Очень рачительный подход.

При лизогенизации вирус вовсе не пассивен. Наоборот, встроенные

в бактериальную клетку вирусные гены принимают активное участие в жизнедеятельности микроорганизмов. Лизогенные бактерии выделяют небольшое количество вирусных частиц, которые на них уже не оказывают никакого влияния, однако патогенность в отношении других микробов у бактериофага сохранена. Более того, некоторые виды бактериоцинов и дефензинов, выделяемые лактобациллами, имеют отчётливое вирусное (бактериофагальное) происхождение. Таким образом, бактерия, усиленная бактериофагом, агрессивно подавляет своё микроокружение, «выстреливая» в него различными бактериоцинами. Именно поэтому не лишена рациональности точка зрения, что антагонистическая активность молочнокислых бактерий обусловлена присутствующими в них фагами⁷.

Оружие массового поражения

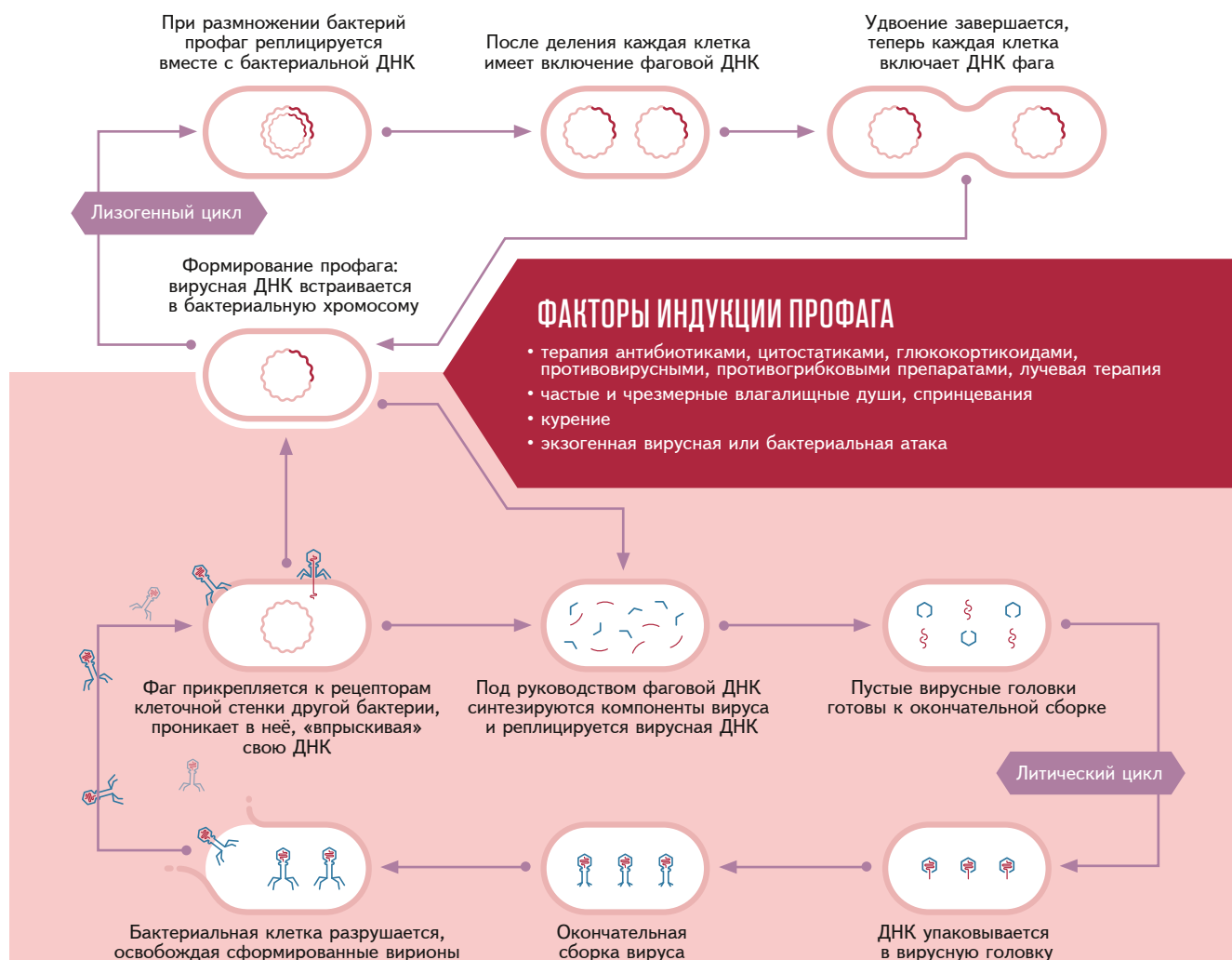
Увы, иногда столь «приятное» сожительство бактерий и бактериофагов может пошатнуться, вирус вступает на **литический** путь своего бытия, и «кроткий» квартирант превращается в беспощадного киллера. В считанные секунды происходит множественная репликация вирусной ДНК или РНК, а в ходе индуцированного бактериофагом метаболизма бактерии превращаются в «зомби» и строят свою будущую смерть — вирусный капсид: вновь образованные оболочки вируса содержат литические ферменты, которые разрывают мембрану клетки, и миллионы вирусов «выходят в свет».

Переход фага из лизогенного цикла в литический — **индукцию профага** — провоцируют самые различные факторы как биологической, так и абиотической природы. Это могут быть другие вирусы, попавшие в экологическую нишу, где лизогенные бактериофаги мирно сосуществуют с бактериями. Такое случается, например, при коитусе, если говорить о вагинальном биотопе. В такой ситуации под угрозу попадает сам факт существо-

* Подробнее об этом читайте статью «Человек: сгенерировано вирусами» в первом номере 2015 года журнала StatusPraesens.



ВАГИНАЛЬНЫЙ ДИСБИОЗ: ВИНОВАТЫ БАКТЕРИОФАГИ. ПОЧЕМУ ГИБНУТ ЛАКТОБАКТЕРИИ?



До 70% вагинальных лактобактерий несут в себе геном бактериофагов

Активация генома бактериофага приводит к массовой гибели лактобацилл.

вания «уютного дома» для бактериофага, и поэтому профаг просто обязан трансформироваться в активную форму вируса, чтобы защитить свою популяцию и «обналичить» своё существование. «Вирусные войны» не щадят никого, в том числе и попавшие под внешний удар бактериальные клетки.

В принципе любой экзо- или эндогенный фактор может увеличивать вероятность «экологической катастрофы» в вагинальном микробном сообществе. Это объясняет существующую эпидемиологическую связь **между курением и риском бактериального вагиноза**⁸, так как компоненты табачного дыма могут вызывать индукцию профагов у вагинальных лактобацилл.

Всё вышесказанное имеет важное следствие для биологического взгляда на мир, а именно на естественные биотопы человека, и в частности на вагинальный биоценоз. Работы последнего десятилетия показали самое прямое влияние фагов на относительные пропорции различных видов бактерий или штаммов в микробных сообществах. К примеру, обследование 144 пациенток 18–32 лет с симптомами бактериального вагиноза или без таковых показало, что **77% *L. crispatus*** и **29% *L. jensenii*** несут в себе эндогенные бактериофаги⁹. По мнению авторов исследования, высокая частота лизогении доминирующих видов молочнокислых бактерий у женщин с нормоценозом подтверждает

гипотезу о том, что именно вирусы обеспечивают антагонистическую мощь лактобактерий против патогенов. Однако переход фага из вегетативного состояния в литическую форму сопровождается массовой гибелью лактобактерий, по скорости и масштабам, как уже было сказано выше, сопоставимой с вымиранием динозавров. В результате неактивные формы вируса, не представляющие опасности для его «хозяина», превращаются в убийц, выкашивающих целые популяции вагинальных бацилл.

Таким образом, в свете фаговой теории возникновения вагинальных дисбиозов не всегда успешную дотацию экзогенными лактобактериями можно объяснить двумя факторами.



[Переход фага из вегетативного состояния в литическую форму сопровождается массовой гибелью лактобактерий. В результате неактивные формы вируса, не представляющие опасности для его «хозяина», превращаются в убийц, выкашивающих целые популяции вагинальных бацилл.]

1. «Неродные» молочнокислые бактерии в принципе не могут находиться во влагалище долгое время, поскольку с высокой долей вероятности попадут под удар населяющих бактериальный пул бактериофагов. Короткого времени, которое отведено привнесённым лактобациллам, может не хватить для того, чтобы они успели эффективно колонизировать вагинальный биотоп.

2. При экзогенном воздействии на вагинальный биотоп существует риск и для привнесённых лактобактерий — столь внезапное и серьёзное вмешательство несёт за собой опасность индукции профага даже у пробиотических лактобактерий (если бактериофаг сочтёт ситуацию опасной для своего «дома»)¹⁰: лизису в этом случае подвержены не только «хозяева» фагов, но и их ближайшее микроокружение.

В целом же можно резюмировать, что для результативной коррекции биоценоза необходимо несколько более глубокое понимание происходящих процессов, а стратегия «внести лактобактерии при их дефиците» может иметь свои подводные камни. В этой связи гораздо более аккуратным вмешательством, не нарушающим «отношения» между вирусом и бактериями, представляется использование закислителей вагинальной среды, в первую очередь молочной кислоты, поскольку именно она — краеугольный камень вагинального здоровья. В чём же уникальность этой молекулы?

Молочная кислота — дирижёр антипатогенной защиты?

Со времён своего открытия лактобациллы, использующие молочную кислоту в качестве «оружия», были безоговорочно признаны «хранителями» вагинального здоровья¹¹. Для выполнения столь глобальной миссии на молочную кислоту возложено несколько задач:

- прямое подавление условно-патогенной микрофлоры (по сути, в кислой вагинальной среде хорошо чувствуют себя только лактобациллы и, к сожалению, кандиды);
- прямое подавление патогенных инфектов;
- стимуляция местного иммунитета для предотвращения инвазии патогенов.

Молочная кислота сама по себе **инактивирует** широкий спектр патогенов репродуктивной системы женщин, в том числе ВПГ-2¹², *N. gonorrhoeae*¹³, уропатогенную *E. coli*¹⁴. В дополнение к прямой инаktivации инфектов низкая кислотность влагалища в значительной степени **препятствует инвазии** даже такого грозного «гостя», как ВИЧ-1¹⁵. Чрезвычайно важно, что степень защитного эффекта, наблюдаемого в протестированных исследованиях, **напрямую зависела от концентрации молочной кислоты**.

Столь высокая противопатогенная защита со стороны лактата обусловлена прежде всего его **родством** к вагинальной среде — он там «свой» с незапамятных времён, поскольку молочную кислоту лактобактерии выбрасывают в качестве «отходов» при поедании гликогена из слущенных эпителиоцитов слизистой оболочки влагалища. Именно поэтому вполне объяснимо прямое влияние молочной кислоты на **реакции иммунной защиты**, в первую очередь местные.

Иммунология — всё не так сложно

Во влагалище первую ступень защиты от патогенов (вирусов и бактерий) образуют факторы **неспецифической устойчивости** — слизистая оболочка, секретирующая муцин и IgA. Если же патоген преодолевает эту преграду, то на его пути встают фагоцитирующие клетки, поражающее действие которых направлено прежде всего на клеточную мембрану инфекта — её надо физически «продырявить», и тогда бактерия погибнет. И это главная задача клеточного иммунитета (гуморальный иммунитет борется с агрессорами посредством антител).

Процесс начинается с распознавания и поглощения инфекционных агентов **антиген-представляющими клетками** (макрофагами, дендритными клетками, клетками Лангерганса). «Разобрав» инородца на антигены, макрофаги выставляют антигенный образец на своей поверхности — это и называется «представлением антигена»: как на светском рауте, макрофаги «представляют» нежелательного гостя Т-лимфоцитам, вернее одной из их разновидностей (правда, это весьма упрощённое изложение, поскольку существует масса дополнительных условий, например взаимодействие с молекулами главного комплекса гистосовместимости — МНС*). После этого запускается синтез цитокинов (на что, как оказалось, может влиять молочная кислота), которые дают команду той или иной субпопуляции Т-лимфоцитов приниматься за работу (конечная задача — физически уничтожить противника), а В-лимфоцитам — синтезировать антитела.

Секретируемый Т-хелперами цитокин ИЛ-2 **стимулирует пролиферацию** цитотоксических Т-лимфоцитов, которые распознают клетку-мишень и прикрепляются к ней. Именно цитотоксические Т-лимфоциты непосредственно занимаются уничтожением клетки-мишени (например, бактерии). Входящий в состав поверхности клетки-мишени антиген (в комплексе с молекулой МНС I класса) связывается с рецептором цитотоксического лимфоцита. Параллельно происходит переориентация цитоскелета, смещение в эту область комплекса Гольджи, в котором и формируются гранулы, содержащие белок **перфорин**. Выделяемые цитотоксическими Т-лимфоцитами молекулы перфорина полимеризуются в мембране клетки-мишени в присутствии ионов кальция и формируют **перфориновые поры** (по сути — просто микроотверстия), пропускающие воду и ионы, но не молекулы белка. В результате клетка-мишень погибает вследствие быстрого выравнивания ионного состава клетки и межклеточного пространства. Сам лимфоцит защищён от цитотоксического действия перфорина.

* МНС (major histocompatibility complex) — главный комплекс гистосовместимости — группа генов и кодируемых ими антигенов клеточной поверхности, которые позволяют клеткам иммунной системы отличать собственные клетки от чужеродных.

Например, под действием молочной кислоты эпителиоциты слизистой оболочки влагалища синтезируют на своей мембране Toll-подобные рецепторы, которые распознают патогены. Такие «сигнальные флажки» на эпителии дают команду иммунной системе синтезировать провоспалительные цитокины и запускают цепочку событий по стимуляции антиген-специфического иммунитета¹⁶. Кроме того, контакт лактата с липосахаридами клеточной стенки патогенов индуцирует Т-лимфоциты к синтезу ИЛ-23. В свою очередь ИЛ-23 способствует выработке Т-хелперов (по пути Th₁₇), которые активируют нейтрофилы в слизистой оболочке влагалища посредством ИЛ-17. Таким образом, присутствие молочной кислоты в вагинальном биотопе необходимо для индукции локального иммунного ответа при инвазии патогенных микроорганизмов.

И хотя в целом о влиянии молочной кислоты на вагинальную микробиоценоз известно чрезвычайно много, однако, как оказалось, **степень** этого влияния нам ещё только предстоит осмыслить.

Новые значения pH?

В 2013 году американские учёные из Университета Джона Хопкинса (Johns Hopkins University) сделали сенсационное заявление¹⁷. По их мнению, ранее проведённые исследования общей концентрации молочной кислоты оценивали её некорректно, и, следовательно, **принятые значения pH, описывающие вагинальный нормоценоз, нельзя считать достоверными**. Именно поэтому, несмотря на то что роль лактата в обеспечении здоровья женских половых путей широко признана, авторы делают вывод о том, что важность молочной кислоты была всё же **недооценена**.

В чём же причина столь громких заявлений? Исследователи из Университета Джона Хопкинса указывают на ряд системных ошибок при определении лактата и вагинального pH. Во-первых, измерения общего лактата были сделаны **без какой-либо оценки** вагинальной лактофлоры^{18,19}. Критерии включения были достаточно широки и предполагали обследование женщин, у которых, по всей видимости, были бессимптомные промежуточные состояния биоценоза влагалища. И это стало одной из причин того, почему средние значения pH оказались искажёнными в сторону увеличения показателя.

Во-вторых, все ранее проведённые исследования не учли такие важные показатели вагинальной среды, как высокая концентрация углекислого газа и низкий уровень свободного кислорода^{20,21}. В отличие от перекиси водорода, лактат образуется **в гипоксичной среде** влагалища — действительно, кислород там взяться почти что неоткуда. Вагинальные лактобациллы синтезируют молочную кислоту в условиях гипоксии, тогда как при аэрации они начинают продуцировать уксусную кислоту, для чего даже **используют ранее выделенный лактат**. Более того, если измерение pH вагинальной жидкости проводить на открытом воздухе (где, как известно, содержится 21% кислорода), то это также способствует завышению показателя за счёт частичной нейтрализации протонов (H⁺), определяющих кислотность.



Учитывая все эти недочёты, авторы описываемого исследования¹⁷ получили качественно отличные результаты в сравнении с другими работами.

1. Концентрация протонированной молочной кислоты при доминировании лактобацилл на самом деле в 11 раз выше, чем было показано ранее (концентрацию ионов водорода рассчитывали по уравнению Гендерсона—Гессельбаха). Это в корне меняет ситуацию, поскольку в таких количествах лактат в 1000 раз более активен не только в отношении ВИЧ-1, но и 17 видов патогенных бактерий, **ассоциированных с бактериальным вагинозом**.

2. Временное ощелачивание, наблюдаемое при незащищённом коитусе или во время менструации, **не приводит к вагинальным дисбиозам** по той причине, что незначительное уменьшение концентрации молочной кислоты не снижает её противопатогенный эффект.

Работа американских коллег ставит врачебное сообщество перед весьма контрверсионным фактом: **в норме вагинальный pH** должен составлять не 4,2, как считали ранее, а соответствовать более низким цифрам — **3,5!** Таким образом, в естественных условиях бактерицидное действие молочной кислоты, когда в вагинальной микрофлоре доминируют лактобациллы, имеет более **высокий уровень защиты**, превышающий, например, протективные свойства перекиси водорода.



© Creative Travel Projects / Shutterstock.com

Проверено практикой

Как уже упоминалось, распространение патогенов происходит тогда, когда **хрупкий баланс** вагинальной микрофлоры нарушается, а количество лактобацилл и, соответственно, молочной кислоты снижается. В результате возникают различные дисбиозы — бактериальный вагиноз, аэробный вагинит и даже кандидозный вагинит, который тоже стоит причислить к разряду вагинальных дисбиозов. Именно поэтому принятые сегодня схемы лечения предполагают двухэтапную терапию, когда в качестве первого шага избавляются от ненужных инфектов (назначая антисептики либо, что менее желательно, антибиотики), а в последующем предполагается назначение препаратов, способствующих восстановлению собственной лактофлоры. На этом очень важно сделать акцент — способствующих заселению не просто лактобациллами, а **собственной** лактофлорой.

Только это может служить гарантом стабильности вновь достигнутого равновесия.

Принимая во внимание результаты научных работ последних лет, одним из патогенетически обоснованных вариантов служит экзогенное введение во

включёнными в их геном бактериофагами). Многочисленные теоретические выкладки нашли своё подтверждение в многочисленных клинических испытаниях препаратов на основе молочной кислоты, одними из которых стал «Фемилекс», зарегистрированный в России

[Одним из патогенетически обоснованных вариантов служит экзогенное введение во влагалище молочной кислоты, которая создаст условия для размножения эндогенных лактобацилл.]

влагалище молочной кислоты, которая, с одной стороны, будет препятствовать инвазии патогенной микрофлоры, напрямую уничтожать ряд инфектов и стимулировать местный иммунитет, а с другой — создаст условия для размножения эндогенных, т.е. **собственных**, лактобацилл²² (сразу со всеми

в 2012 году и содержащий в своём составе 100 мг лактата (вагинальные суппозитории). Его эффективность подтверждена во многих исследованиях, изучавших разные режимы применения молочной кислоты (всегда в сочетании с противомикробными средствами)^{23,24}. Вывод однозначен — молочная кислота

действительно эффективно восстанавливает пул собственных лактобацилл в программах лечения вагинальных инфекций. Ещё одна работа в подтверждение **противорецидивной** результативности молочной кислоты была проведена на базе Южно-Уральского государственного медицинского университета.

В период с января по декабрь 2013 года были обследованы 163 женщины репродуктивного возраста (18–42 лет), которые предъявляли жалобы на патологические вагинальные выделения. Критерии включения в дальнейшее исследование были довольно жёсткие: рецидивы дисбиотических нарушений влагалища **более четырёх раз в год**.

После отбора в открытое проспективное рандомизированное исследование были включены 42 пациентки,

которых разделили на две группы в зависимости от выбранного лечения. **Первую группу** составили 18 женщин, получавших только монотерапию метронидазолом в виде 0,75% геля в разовой дозе 5 г на протяжении 5 дней. Пациентки **второй группы** (n=24) на первом этапе получали по такой же схеме метронидазол, а на втором — препарат «Фемилекс» по 1 суппозиторию на ночь в течение 10 дней.

Контрольное наблюдение, проведённое **через 6 мес**, показало, что повторные эпизоды дисбиотических нарушений в первой группе отмечены дважды у восьми женщин (44,4%), трижды — у трёх пациенток (11,1%). Во второй группе рецидивы возникли только в виде единичного эпизода у двух женщин (8,3%). Частота рецидивов в те-

чение года в первой группе составила три эпизода у шести женщин (33,3%), четыре — у двух (11,1%). Во второй группе спустя год рецидивы отмечены однократно у трёх пациенток (12,5%) и по два эпизода у двух женщин (8,3%).

Таким образом, эффективность комплексной терапии рецидивирующих дисбиозов метронидазолом (в виде 0,75% геля) и «Фемилексом» составила 95,8%, что достоверно превышало таковую в группе, где назначали только монотерапию метронидазолом (83,4%, $p \leq 0,05$). Это свидетельствует о высокой результативности и обоснованности применения молочной кислоты в составе комплексной терапии **рецидивирующих** дисбиозов влагалища.



Новая «оболочка» лекарственных средств

Коллектив американских авторов в 2014 году представил на PubMed публикацию, результаты которой демонстрируют качественно **новый подход к составу** лекарственных средств для вагинального применения²⁵.

Вагинальные лекарственные формы с основой полиэтиленоксида (ПЭО) обладают большей эффективностью за счёт возможного разрушения биоплёнок, снижают частоту рецидивов. ПЭО благодаря бактериостатическим свойствам не подвергается микробной контаминации, создают возможность полного высвобождения включённых в них лекарственных веществ с последующим пролонгированием.

По мере увеличения размеров молекулы усиливается абсорбционная активность ПЭО, но снижается способность проникать в ткани. Поэтому современные суппозитории состоят из смеси **двух видов ПЭО**. Первый — ПЭО-1500 — остаётся в более поверхностных слоях, обеспечивая адсорбцию, а второй — ПЭО-400 — проникает вглубь, транспортируя в ткани антимикробные вещества. Способность индуцировать антибактериальное действие лекарственных препаратов связана с тем, что ПЭО обезвреживают микробную клетку. Очень важен абсорбционный эффект ПЭО при воздействии на высокогидрофильную структуру бактериальной плёнки, что приводит к закрытию каналов для транспорта кислорода и питательных веществ к бактериям и к её разрушению. При этом антимикробная активность компонентов повышается в десятки раз. Использование ПЭО приводит к тому, что бактерицидный эффект наступает даже при действии веществ, к которым данный микроорганизм ранее был устойчив²⁶.

Полиэтиленоксидная основа суппозитория для интравагинального применения обладает рядом **терапевтических преимуществ**:

- способна растворять сочетания гидрофильных и гидрофобных лекарственных препаратов;
- не претерпевает изменений в присутствии электролитов, сохраняя однородность после поглощения секретов;
- имеет слабое бактерицидное действие и физиологическую индифферентность.

Высокая клиническая эффективность «Фемилекса», безусловно, связана в том числе с полиэтиленоксидной основой вагинальных свечей.

Коррекция вагинальных дисбиозов — поистине неисчерпаемая тема, особенно если смотреть на неё с биологической точки зрения, учитывающей всю сложность и вариабельность видового состава вагинальных биоценозов, а также гетерогенность и индивидуальность лактобациллярных популяций и населяющих их бактериофагов. Всё более очевидной становится как «тонкость настроек» всей этой системы, так и опасность грубых вмешательств в регулировку устоявшегося баланса.

Вывод, впрочем, как всегда прост: **лучшая лактобактерия — «своя» лактобактерия**. Если признать этот факт как данность, то одним из безусловно удачных решений в терапии различных дисбиотических нарушений становится назначение молочной кислоты. Оно удовлетворяет всем условиям непростой задачи: присутствие **естественного компонента** вагинального нормоценоза, даже экзогенного происхождения, закисляет среду, способствует заселению эндогенных, **собственных, лактобацилл**, включающих в свой геном **собственные бактериофаги**. Молочная кислота всего лишь создаёт условия, а всё остальное делает природа.

Подобная универсальность влияния — отличный пример истинно персонифицированной медицины будущего. Вернее, уже настоящего. **SP**

Фемилекс®

Молочная кислота для восстановления
вагинального нормоценоза



РЕКЛАМА

ПОСТАВЬ ТОЧКУ
В ЛЕЧЕНИИ!

- Возвращает и сохраняет нормальную кислотность влагалищной среды
- Создаёт идеальные условия для восстановления собственной лактофлоры
- Подавляет рост неуместной флоры

Впервые в России новый лекарственный препарат в форме вагинальных суппозиториях, содержащий молочную кислоту в лечебной дозировке.



РУ-ЛП 001689-030512



ЧТО и требовалось
доказать

StatusPraesens

Для библиографических ссылок

• Верецкий А. Первичная профилактика врождённых пороков развития // StatusPraesens. — М.:

Изд-во журнала StatusPraesens. — 2014. — №5 [22]. — С. 57–67.

поливитаминны беременным? нужны!

Первичная профилактика врождённых пороков развития

По материалам доклада: Атиилы Верецкого (Будапешт, Венгрия) в рамках семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (7 сентября 2014 года)

Авторы-обозреватели: Ольга Анатольевна Вершинская, канд. мед. наук (Светлана Александровна Маклецова, StatusPraesens (Москва))

Полную запись лекции смотрите по ссылке www.praesens.ru/1322



В наше время женщина предпочитает рожать одного-двух, реже трёх детей за весь репродуктивный период своей жизни. Новейшие тенденции таковы, что многие пары умышленно ограничиваются рождением лишь **одного** ребёнка, и тогда ожидания в отношении его будущего особенно высоки, причём само собой разумеется, что потомство должно быть идеально здоровым. Этого же ждут (и требуют) от врачей: обеспечить одного, но совершенно полноценного ребёнка.

Для врача это особая ответственность: беременность нужно тщательно планировать, держать под контролем все возможные риски. Требование наивысшего качества предъявляют ко всему так или иначе связанному с ходом гестации, в том числе к нутритивному статусу будущей матери, от которого напрямую зависит благополучие плода. Угроза аномалий развития в наш репродуктивно сложный век действительно растёт, и игнорировать управление рисками — значит проявлять ничем не оправданную беспечность.

Проблемам профилактики врождённых аномалий плода был посвящён доклад Атиилы Верецкого, представленный в рамках «Сочинских контраверсий»* 2014 года. После многочисленных разносторонних дискуссий на тему «Нужны ли беременным поливитаминны?» оргкомитет семинара с большим удовлетворением завершил наконец трёхлетние переговоры по поводу приезда в Россию ведущих мировых экспертов по доказательной медицине поливитаминнов при беременности.

* VII Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» проходил в г. Сочи 6–9 сентября 2014 года.

7 сентября в Сочи впервые в нашей стране прозвучала авторитетная точка зрения **группы европейских учёных**, имеющих, пожалуй, наиболее долгий и полный опыт доказательного **популярного** изучения влияния витаминов на профилактику самых **разных** пороков развития плода. Речь идёт о команде венгерского проф. Андре Цайцеля (A. Czeizel), и хотя сам уважаемый профессор по состоянию здоровья не смог приехать в Сочи, мероприятие посетил один из лучших его учеников, Атилла Верецкий (A. Vereczkey), представивший слушателям результаты более чем 30-летних наблюдений в масштабах целой страны.

[Нынешним родителям нужно думать за два поколения вперёд, поскольку от их образа жизни, питания и здоровья зависит то, насколько полноценными будут их дети и даже внуки.]



Андре Цайцель (Andre Zeizel), доктор Венгерской академии медицинских наук (медицина, фармакология), научный директор Фонда общественного контроля наследственных заболеваний, профессор факультета генетики Научного университета Этвоса Лоранда (Будапешт, Венгрия). Награждён специальными отличиями Национального совета (ША по фолиевой кислоте за выдающиеся достижения в области исследований фолиевой кислоты и профилактики врождённых пороков (2ФФ2), международной премией «ИнтерЛира» (2ФФ3), Лауреат национальных премий Кеннеди (ША, 2ФФ2) и фонда Phauldler (Германия, 2Ф1Ф). Автор более 400 и соавтор 39 научных публикаций, в том числе клинических протоколов ведения беременности для различных стран. Участвует в редакционных советах известнейших периодических изданий по обсуждаемой теме (Congenital Anomalies, American Journal of Medical Genetics, Human Genetics).

[Согласно данным Европейской сети надзора (EUROCAT), в мире ежегодно рождается 1,7 млн детей с аномалиями развития, причём треть из них — на территории Евросоюза.]

Согласно их точке зрения, простой и понятной, для применения поливитаминов достаточно (с убедительной доказательной базой!) лишь одного аргумента — они **сокращают частоту пороков развития плода**. И не только дефектов нервной трубки.

Здоровье потомства не падает с неба

Своё выступление д-р Верецкий, отметив гостеприимство города Сочи и его жителей, начал с простого вопроса — одинаковы ли шансы у разных женщин родить здорового ребёнка? Очевидно, это не так. Стоит хотя бы взять вопросы питания: одни страдают от избыточной массы тела, а у других ярко выражен её дефицит, однако даже этих двух примеров вполне достаточно, чтобы говорить о предрасположенности к бесплодию или вероятности осложнений гестации. Даже при кажущемся благополучии внешне идеальные женщины подчас имеют множество проблем — ярким примером могут быть тяжёлый эндометриоз и бесплодие у легендарной киноактрисы Мэрилин Монро.

К очевидным факторам риска неблагоприятия гестации можно отнести ранний дебют и/или беспорядочность половой жизни, курение, переохлаждение вследствие моды на укороченную одежду и т.д. Как бы нравоучительно это ни звучало, легкомысленное, недальновидное отношение к здоровью молодой женщины рано или поздно (но всегда — не вовремя) скажется на здоровье не только будущей матери, но и её потомства. К сожалению, далеко не всё из перечисленного можно исправить на этапе планирования беременности, но отнестись серьёзно к вопросу, например, рационального питания никогда не поздно.

В настоящий момент в Венгрии действует система ВерСис (VerSys), призванная помочь женщинам в **перигравидарный*** период. Во главу положен мультидисциплинарный подход — специалисты в области вспомогательной репродуктивной медицины, акушеры-гинекологи и другие врачи «ведут» пациентку с момента перигравидарной подготовки, зачатия (в том

числе в исходе переноса эмбриона) и получения положительного теста на беременность вплоть до выписки матери **со здоровым младенцем на руках**. «...А это совсем **другая** конечная точка», — отмечает д-р Верецкий. Изменение концепции — обеспечить не просто беременность как таковую, а **здорового ребёнка** — заставило, например, в Венгрии серьёзно перестраивать саму систему оказания медицинской помощи в связи с беременностью: с 1984 года там существует **государственная служба медицинской помощи в перигравидарный период** (The Hungarian Periconception Service, HPS).

Понятно, что для рождения полноценного ребёнка необходим здоровый эмбрион. Достаточно ли для этого здоровых родителей? В 1992 году доктором Ховардом Бёрном (H. Bern) впервые была выдвинута **концепция «хрупкого плода»**; его выкладки отчасти проливают свет на этот вопрос. Суть концепции в том, что репродуктивные клетки будущего ребёнка формируются ещё во время его пребывания в утробе матери, и именно они определяют, какими будут **потомки** этого **ещё не рождённого** младенца. Таким образом, нынешним родителям нужно думать за **два** поколения вперёд, поскольку от их образа жизни, питания и здоровья зависит то, насколько полноценными будут их **внуки**. Чем больше агрессивных факторов воздействует сегодня на организм матери (курение, стрессы, неполноценное питание, недостаток необходимых витаминов и микроэлементов), тем выше риск различных аномалий у **двух** последующих поколений.

Для наглядности докладчик привёл как пример «хрупкого плода» самого себя: его мать родилась в 1934 году, и сегодняшний риск сердечно-сосудистых заболеваний, рака и вообще общая продолжительность жизни доктора очень сильно зависят от того, какой образ жизни в 30-е годы XX века вели его бабушка и дедушка, в каких условиях жили, как питались. «...Мне остаётся лишь надеяться, что у них тогда было достаточно витаминов», — отметил А. Верецкий.

* Именно на этом термине настаивают проф. А. Цайцель и А. Верецкий, включая в него период, предшествующий зачатию, и первые 12–14 нед беременности.

Интереснейшая концепция «хрупкого плода» ничуть не умаляет важности здорового образа жизни и бережного отношения к репродуктивному здоровью, но зато наглядно демонстрирует, как важно организовать **правильную** перигравидарную подготовку и обеспечить оптимальный нутритивный статус будущей матери.

Статистика семейных трагедий

Согласно данным Европейской сети надзора за врождёнными пороками развития (EUROCAT)*, в мире в год рождается **1,7 млн детей с аномалиями развития**, причём каждый десятый из них — на территории Евросоюза. В пересчёте на 10 000 новорождённых (по статистике 2007—2011 годов) пороки, включая последствия хромосомных аберраций, наблюдают у 219,7 младенцев; на долю дефектов нервной трубки (ДНТ: анэнцефалия, энцефалоцеле, *spina bifida* и др.) приходится 9,32 эпизода на 10 000 рождённых детей.

При этом только в Европе ежегодно отмечают до 4,5 тыс. беременностей, осложнённых ДНТ плода, а мировая статистика демонстрирует цифры в 200—300 тыс., т.е. приблизительно в 45—67 раз больше*.

При всей трагичности ситуации несложные расчёты ВОЗ в рамках Европейского региона позволяют всё же увидеть светлые перспективы — если удастся снизить показатель по всем аномалиям развития хотя бы на 13%, то на каждые 10 млн новорождённых дополнительно 39 тыс. детей будут рождаться здоровыми.

Наиболее опасная в популяционном смысле аномалия, конечно, дефекты нервной трубки: как наиболее частые, инвалидирующие (и это в лучшем случае) и при этом **прегравидарные**. Д-р Верецкий привёл впечатляющие данные: около 92% всех ДНТ развиваются вследствие **внешнего влияния**

* EUROCAT. — URL: <http://www.eurocat-network.eu/>.

** Прим. SP: в России в год ДНТ выявляют у 0,45% беременных, причём умирают от этого заболевания 30% новорождённых, а это около 2% общей детской смертности в стране¹.

КОГДА ВАЖНО ДУМАТЬ НА ДВА ПОКОЛЕНИЯ ВПЕРЁД

МАТЬ
1-е поколение

ПЛОД
2-е поколение

РЕПРОДУКТИВНЫЕ КЛЕТКИ
3-е поколение

ВЫВОД: Врачи должны обязательно доносить до каждой своей пациентки мысль о том, что образ её жизни во время беременности отразится на здоровье не только её детей, но и внуков.

Репродуктивные клетки доктора А. Верецкого физически появились в 1934 году (год рождения его матери). Курила ли его бабушка во время беременности? Маловероятно — очень уж высок у доктора интеллект! :)

[Самый критический временной промежуток выпадает на 35—40-й дни гестации (это 21—26-е сутки внутриутробного развития — срок от зачатия до закрытия нервной трубки плода), когда наиболее высок риск формирования анэнцефалии, а на 37—42-й дни — *spina bifida*.]

на гены. Особенности окружающей среды, принадлежность к определённой популяции, сезонная зависимость — вот факторы, влияющие на появление ДНТ.

Любопытно, что частота ДНТ действительно коррелирует с социально-экономическим статусом: для семей с высоким уровнем дохода характерен низкий риск нарушений нервной трубки плода, тогда как у малообеспеченных матерей угроза развития аномалии выше среднего². Именно здесь важную роль играет полноценное питание или — при невозможности разнообразить рацион — своевременный приём мультивитаминных комплексов с содержанием фолиевой кислоты (для формирования профилактических концентраций фолатов в крови требуется 3–4 мес). И это — факт доказательной медицины.

Что такое дефекты нервной трубки?

В группе всех врождённых аномалий, затрагивающих ЦНС, дефекты нервной трубки, пожалуй, самый частый и наиболее трагический вариант нарушения. Современная классификация выделяет следующие виды ДНТ:

- Анэнцефалия — отсутствие больших полушарий головного мозга, самая грубая разновидность ДНТ.
- Энцефалоцеле, миелоцеле, энцефаломиелоцеле — грыжи, содержащие функционально неполноценные структуры головного и/или спинного мозга.
- *Spina bifida* — разной степени выраженности незаращение дуг позвонков, создающее основу для мозговых грыж.

Самый критический временной промежуток выпадает на 35–40-й дни гестации (это 21–26-е сутки внутриутробного развития — срок от зачатия до закрытия нервной трубки плода), когда наиболее высок риск формирования

анэнцефалии, а на 37–42-й дни — *spina bifida*. К сожалению, зачастую в этот период даже будущая мать ещё не знает о своей беременности. Неудивительно, что под наблюдение врача беременная в этом смысле попадает **слишком поздно**, и профилактические мероприятия катастрофически запаздывают — их начинают уже **после** завершения критического периода.



Атила Верецкий (Attila Vereczkey), мегичинский директор и руководитель отделения малоинвазивной эндоскопической хирургии Института репродукции человека (Будапешт, Венгрия).

Средний срок постановки на учёт по беременности — **12 нед гестации**, однако к этому моменту у плода уже сформировались зачатки не только нервной трубки, но и сердца, конечностей, зубов, ушей, глаз, а также внешних половых органов. В случае врождённых дефектов на указанном этапе ничем помочь уже нельзя. Возвращаясь к концепции «хрупкого плода», А. Верецкий ещё раз напомнил, насколько важно заботиться о двух поколениях вперёд. Дело в том, что репродуктивные клетки плода раз-

виваются на 4–7-й нед гестации, и всё, что могло с ними случиться плохого, уже случилось — заниматься профилактикой тоже уже поздно.

История доказательств

Несмотря на всеобщую известность факта «Фолиевая кислота профилактирует ДНТ», это открытие было сделано не так уж давно — в 1989–1991 годах. Хотя, конечно, начиналось всё несколько раньше.

Первые сообщения о связи между эмбриопатией новорождённых и недостатком фолатов были опубликованы ещё в 1964 году³, а в 1976 году Ричард Смитлз (Richard W. Smithells) с коллегами из Ливерпуля **исследовали более 900 женщин** и пришли к следующим выводам. У младенцев, матери которых испытывали дефицит фолиевой кислоты, частота врождённых аномалий превышала таковую в контрольной группе (3 против 1,6%)⁴. И тем не менее дальше почти 20 лет работы в этом направлении были довольно малочисленны и неинтересны.

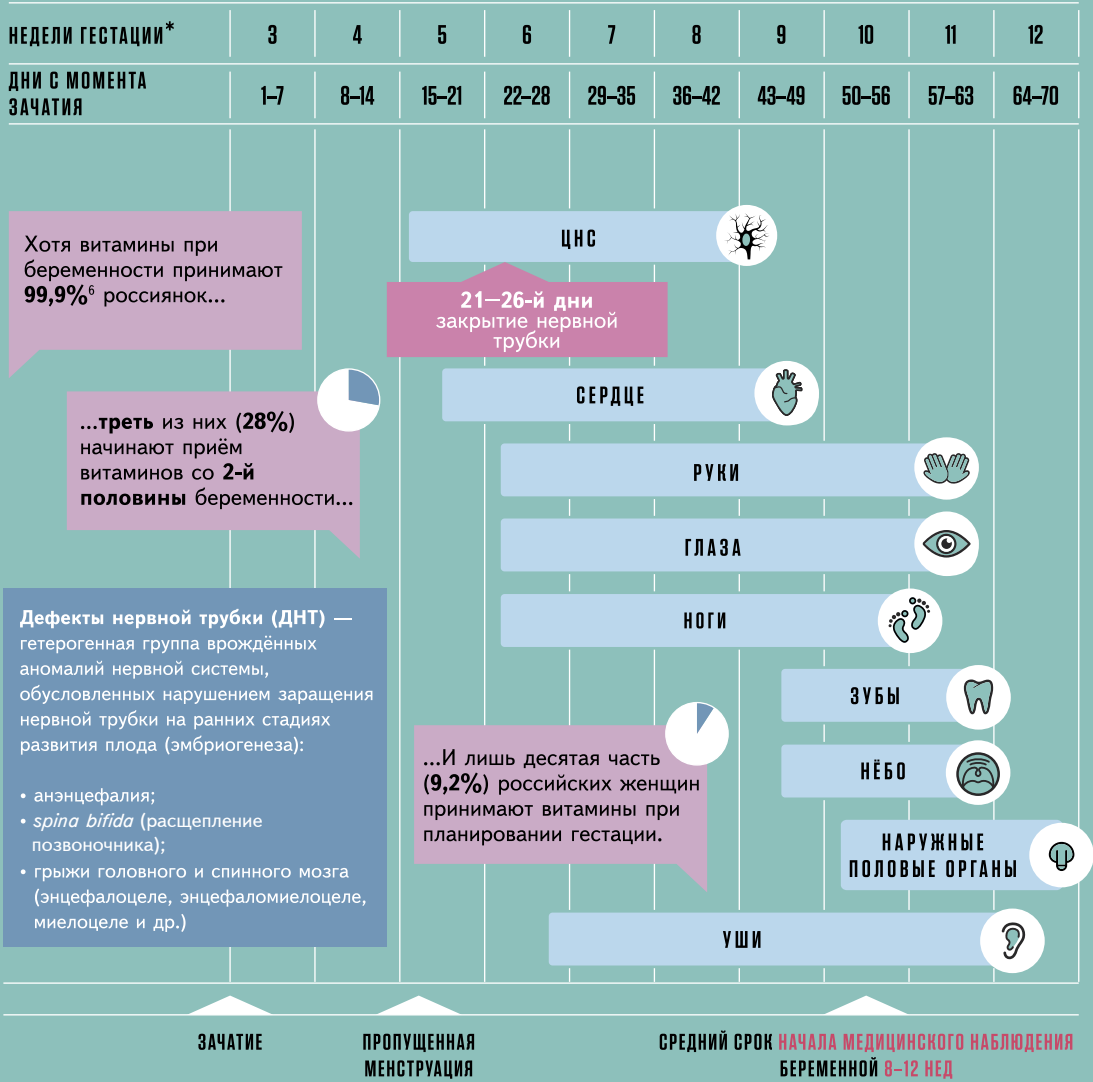
Лишь в 1983 году были опубликованы результаты исследований, отражавших роль дефицита витаминов (в первую очередь фолиевой кислоты, или витамина B₉) в развитии дефектов нервной трубки^{5,6}. Именно Р. Смитлз **впервые** выдвинул гипотезу о том, что из большого числа факторов окружающей среды, влияющих на развитие ДНТ, **определяющими** и наиболее частыми могут выступать **недостаточность питания** и **низкий социально-экономический статус матери**. Это заявление стало настоящей сенсацией для всего научного мира — такое неожиданное для того времени и смелое предположение не могло остаться без внимания; фундаментальные исследования в этом направлении были начаты спустя год.

[Эффект от ежедневного приёма фолиевой кислоты в дозе 300 мкг в перигравидарный период оказался невероятным: частота первого в жизни женщины ДНТ у новорождённого из Северной Ирландии снизилась на 83%, а у жительниц Йоркшира — на 91%.]

МЫ ВМЕШИВАЕМСЯ СЛИШКОМ ПОЗДНО



КРИТИЧЕСКИЕ ПЕРИОДЫ РАЗВИТИЯ



Средний срок начала наблюдения беременной — 8–12 нед гестации, время, к которому практически **завершается** закладка основных органов и систем плода. Именно поэтому приём поливитаминов необходимо начинать **ДО** зачатия, и особенно важно «накопить» их к самому **критическому** временному промежутку — 21–26-м сут, когда закрывается нервная трубка плода.

* Определяют по первому дню последней менструации.



В 1984 году под руководством проф. Андре Цайцеля (A. Czeizel), руководителя д-ра Верецкого, была организована уже упоминавшаяся **Венгерская служба медицинской помощи в перигравидарный период**. Работа службы включала внедрение профилактики врождённых аномалий и преждевременных родов, которые на тот момент были известны. Именно проф. А. Цайцель предложил термин «перигравидарная подготовка», а его исследовательская группа по результатам собственных наблюдений сделала вывод, что поливитамины с содержанием 900 мкг фолиевой кислоты на 90% снижают ДНТ⁷. Более того, самый чувствительный период раннего внутриутробного развития, когда эмбрион остаётся наиболее незащищённым, — это период, который **не охвачен** стандартным медицинским наблюдением.

[Мультивитамины с фолиевой кислотой, назначенные в ходе перигравидарной подготовки, позволяют предотвратить около 90% первичных ДНТ.]

Это смелое заявление получило широкий резонанс — гипотезу взялись проверить в Великобритании. Команда учёных под руководством Р. Смитла изучила влияние суточной дозы 300 мкг фолиевой кислоты в перигравидарный период. Результаты (1989) произвели **эффект разорвавшейся бомбы**: частота первого в жизни женщины ДНТ у новорождённого из Северной Ирландии снизилась на 83%, а у жителей

Йоркшира — на 91%⁸. Поверить в такую грандиозную разницу было действительно сложно, и поскольку исследование носило нерандомизированный характер, его тотчас же начали критиковать за отсутствие объективности. Тогда в доказательство выдвинутой теории было организовано новое, уже рандомизированное многоцентровое исследование (1991), полностью подтвердившее существенное положительное влияние фолиевой кислоты (в работе применили огромную дозировку — 4000 мкг) на угрозу развития ДНТ: учёные наблюдали снижение риска этих аномалий на 71%⁹.

На основании полученных данных в 1991 году CDC* рекомендовали включить ежедневный приём витаминных комплексов, содержащих 4000 мкг фолиевой кислоты, в программу перигравидарной подготовки женщин из группы высокого риска (у которых один или более плодов уже имели дефекты нервной трубки) для снижения риска **повторного** ДНТ.

После публикации результатов двух вышеназванных, без сомнения эпохальных исследований о снижении вероятности «повторного ДНТ» венгерские учёные (команда того же проф. А. Цайцеля, 1992) задались вопросом: смогут ли мультивитамины с фолиевой кислотой так же успешно предупреждать **первый** в жизни женщины ДНТ? И хотя в группе контроля на тот момент не получилось использовать плацебо (этим участницам назначали комплекс с небольшим содержанием микроэлементов и витаминов, но без фолиевой кислоты), результаты оказались весьма наглядными¹⁰. Из 2471 новорождённого, матери которых принимали комплекс с витамином В₉ (в работе использовали поливитаминный комплекс «Элевит Пронаталь», содержащий 800 мкг фолиевой кислоты), **ни у одного** не выявили ДНТ. При этом в аналогичной по численности когорте сравнения (2391 беременная) аномалии развились **у шести младенцев**.

Второй из поставленных перед исследователями задач было определение **оптимальной** дозы фолиевой кислоты (поскольку приём 4000 мкг сопровождался нежелательными побочными эффектами). По итогам наблюдения венгерские учёные могли уверенно сказать — мультивитамины с содержанием **800 мкг** фолиевой кислоты, позволяют предотвратить около **90% первичных ДНТ**¹¹.

Повторное когортное контролируемое исследование под руководством проф. Цайцеля прошло в 2004 году. Всех обследуемых (а это **6112** пациенток) разделили на две группы, по 3056 участниц в каждой¹². В первую когорту вошли беременные, получавшие мультивитамины с содержанием 800 мкг фолиевой кислоты **до 14-й недели** гестации. Участницы из второй когорты (**сопоставленные** по социально-экономическому статусу и региону) начали приём только **после 14-й недели** беременности.

Итоги исследования были сопоставимы с уже полученными ранее данными: в первой группе выявили лишь **одного** ребёнка с ДНТ, тогда как во второй — **девять**. Таким образом, анализ проведённых исследований даёт более чем наглядные результаты — мультивитамины с фолиевой кислотой, назначенные в ходе перигравидарной подготовки, позволяют предотвра-

* Centers for Disease Control and Prevention — Центры контроля и профилактики заболеваний США; государственная структура, по функциям напоминающая Роспотребнадзор, унаследовавший задачи органов санэпиднадзора.

Функции фолатов в организме

Активные метаболиты фолиевой кислоты нужны, в-первых, для синтеза **тимидина**, без которого невозможны строительство и восстановление цепочек ДНК. При недостаточном образовании тимидиновых оснований цепочки ДНК неполноценны и не могут разделиться, что приводит к появлению мегалобластных структур. Таким образом, при фолатном дефиците страдает **деление** клеток — вот почему под удар попадают эмбриональные структуры, в которых деление происходит в космических масштабах.

Вторая, не менее значимая миссия фолиевой кислоты — **реметилирование** гомоцистеина в плазме крови до метионина. Этот процесс — один из ключевых для переработки в организме **белка**, поступающего с пищей. И роль фолатов в этой метаболической истории — определяющая.

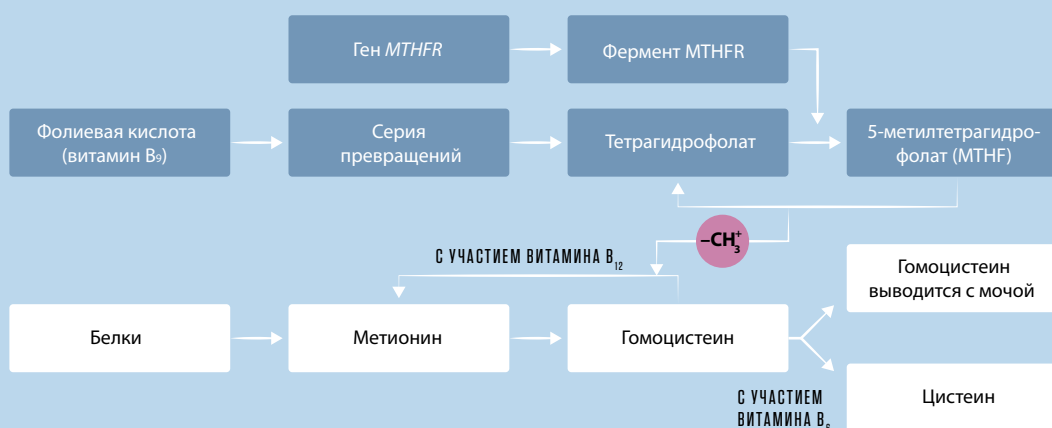
Витамин B_9 в виде пищевых или синтетических фолатов поступает в организм и посредством многочисленных превращений перерабатывается в **активную форму** — 5-метилтетрагидрофолат (5-MTHF). Этот процесс катализирует фермент 5-метилтетрагидрофолатредуктаза (5-MTHFR; см. инфографику). Именно 5-метилтетрагидрофолат ответствен за **перенос метильной группы** с гомоцистеина (продукта превращения поступающих пищевых белков) обратно на метионин (реакция зависит также от **витамина B_{12}**). При нормальном метаболизме остатки гомоцистеина (не переведённые в метионин) выводятся с мочой, но если 5-метилтетрагидрофолата мало и он не справляется со своей задачей, гомоцистеин накапливается и оказывает масштабные токсич-

ческие эффекты как на организмы матери и плода, так и на экстраэмбриональные структуры, в первую очередь на **плаценту**. Существует ещё один, «запасной» путь деградации гомоцистеина — и он зависит, в свою очередь, от **витамина B_6** .

Таким образом, при подготовке к беременности и во время самой гестации очень важно достаточное поступление витаминов группы В — фолиевой кислоты, цианокобаламина и пиридоксина, поскольку патологическое накопление гомоцистеина возможно не только при **недостатке фолатов**, но и при дефиците витаминов B_{12} и B_6 (вещества, весьма интенсивно расходуемого ЦНС). Нарушение «запасного» пути деградации гомоцистеина у беременной и его накопление препятствуют закрытию нервной трубки плода и также принимают участие в формировании врождённых аномалий.

К сожалению, как отметил д-р Верецкий, в общей популяции всё более распространяется **дефектный ген**, кодирующий фермент 5-MTHFR. При гомозиготной форме его носительства возможность «активировать» пищевые фолаты катастрофически снижается — усваивается только 15–20% поступившего количества. При гетерозиготном носительстве (один аллель дефектный, а другой нормальный) фолаты усваиваются несколько лучше, но всё равно не полностью — 40–60%. В Венгрии, например, около 5–15% населения уже гомозиготны по дефектному гену, а 45% — гетерозиготны. И это очень тревожно, поскольку популяционная распространённость мутации растёт.

МЕТАБОЛИЗМ ГОМОЦИСТЕИНА



Если ген гомозиготный (оба аллеля дефектные, **5–15%** населения), усваивается до **15–20%** фолатов.
Если гетерозиготный (один нормальный, а второй дефектный, **45%** населения) — до **40–60%** фолатов.

Примечание. MTHF — метилтетрагидрофолат, MTHFR — метилтетрагидрофолатредуктаза.



тить около 90% первичных ДНТ. Эти же результаты (снижение риска до 70% при приёме чистой фолиевой кислоты и до 90% — в составе мультивитаминных комплексов) были получены и в других обсервационных исследованиях.

Однако сокращение частоты пороков развития, как выяснилось, касалось не только ДНТ.

Неожиданные результаты

Венгерские учёные проанализировали влияние поливитаминных комплексов с содержанием фолиевой кислоты на вероятность формирования аномалий сердечно-сосудистой системы у плода, различавшихся как по проявлениям, так и по происхождению. Результаты оказались совершенно неожиданными (напомним — общая выборка 6112 женщин!): в двух интервенционных исследованиях¹³ было продемонстрировано сокращение частоты врождённых аномалий сердечно-сосудистой системы на 43% (ОР 0,57; 95% ДИ 0,39–0,85). При изучении нарушений мочевого-водящих путей значительных различий в когортах женщин, получавших и не получавших витаминный комплекс, не отмечали (ОР 0,71; 95% ДИ 0,33–1,5), однако риск стеноза пиелоретрального сегмента снизился (два младенца из основной группы и 13 — из контрольной; ОР 0,19; 95% ДИ 0,04–0,86). Неожиданно, но аналогичная тенденция была зарегистрирована также для дефектов конечностей и пилоростеноза: у пациенток, принимавших комплекс с фолиевой кислотой в венгерском исследовании, процент родившихся здоровых детей был выше.

Весьма интересными оказались и другие результаты цитируемого рандомизированного контролируемого исследования¹³: у небеременных женщин, принимавших поливитамины с фолатами, стабилизировался менструальный цикл, на фоне одинаковой сексуальной активности на 7% повысилась частота зачатия. Показатель не такой уж значительный, но оттого не менее значимый.

Сами беременные наблюдали существенное (более чем в 2 раза) снижение частоты тяжёлых форм утренней

тошноты и рвоты (3 против 6,6%). Не менее важно, что не было выявлено различий в сроках родов и массе младенцев при рождении. Довольно занимательным представляется и то, что у женщин, получавших мультивитамины, **близнецы** рождались на 40% чаще. При этом отрицательного влияния на течение гестации, состояние женщин и плодов не нашли (хоть и искали!).

Сложности доставки

Рассуждая о том, как обеспечить оптимальный уровень фолатов в эритроцитах женщины к моменту зачатия (906 нмоль/л¹⁴), д-р Верецкий отметил четыре способа. Самое простое на первый взгляд решение — потребление продуктов, **богатых** фолатами и витаминами, — по факту оказывается сравнительно неэффективным¹⁵, поскольку съесть нужное количество овощей и фруктов может быть не просто (например, 18 соцветий капусты брокколи, поделился расчётами докладчик); кроме того, большая часть фолатов разрушается при термической обработке пищи.

Второй вариант — приём фолатов и мультивитаминов в **перигравидарный** период. Оптимальным суточным потреблением фолиевой кислоты следует считать количество 800 мкг. Сам д-р Верецкий говорит об оптимальном поступлении около **1000 мкг** фолиевой кислоты в сутки всем женщинам, планирующим беременность, рекомендуя продолжать курс до завершения I триместра. Из этого количества 200–300 мкг поступят с пищей (фрукты, овощи, зелень), а 700–800 мкг составит фолиевая кислота **в составе поливитаминовых комплексов**. По мнению докладчика, в перигравидарной подготовке приём поливитаминов необходимо начинать за 28 дней до зачатия и продолжать вплоть до второй пропущенной менструации.

Примечание SP. Резко контраверсионной выглядит **альтернативная** точка зрения. В 2006 году И. Ламерс (Y. Lamers) и соавт.¹⁶ предложили **увеличить** рекомендованный период применения фолиевой кислоты перед зачатием с четырёх (те самые 28 дней, обозначенные доктором А. Верецким) до **12 нед** и **более**. Поскольку насыщение организма фолатами (до необходимого уровня в эритроцитах не менее 906 нм/л) требует около 15–16 нед, а к моменту формирования плода нутритивный статус матери должен быть уже максимально сбалансированным, очевидно следующее: минимальный риск ДНТ будет обеспечен при приёме фолатов **за 4 мес до зачатия**.

И это прекрасная альтернатива, однако не стоит забывать, что 30–70% всех беременностей наступают незапланированно, а в половине случаев зачатие ещё и нежеланно. Неутешительный вывод напрашивается сам собой: если родители не хотят ребёнка, то и предпринимать заранее какие-либо меры для его защиты они вряд ли станут. Хотя очень привлекательной выглядит возможность профилактики не только ДНТ, но и других негативных сценариев.

Третий способ — **обогащение фолатами продуктов питания**. Так, в США и Канаде с 1998 года фолиевую кислоту стали добавлять в муку и крупу — по 140 мкг кислоты на 100 г

продукта¹⁷. Именно после этого отмечали значительное снижение распространённости дефектов нервной трубки плода в среднем на 27% в США^{18,19} и на 46% в Канаде²⁰. На настоящий момент такой подход к решению проблемы фолатной недостаточности беременных используют 70 стран мира, однако в их число не входит ни одна страна Европейского союза (а также Россия). И здесь, по мнению доктора А. Верецкого, вопрос переходит уже в политическую плоскость — как **«убедить политиков и чиновников»** последовать этому, несомненно, эффективному и правильному примеру.

Новая тенденция — **обогащение фолатами оральных контрацептивов**. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило включение фолатов в оральные контрацептивы, содержащие дроспиренон и этинилэстрадиол²¹. Это решение, несомненно, следует считать очень грамотным и рациональным, в первую очередь для будущей матери — женщина в любой момент может прекратить приём гормональных контрацептивов и зачать ребёнка; при этом она и её плод будут уже защищены.

[У небеременных женщин, принимавших качественные поливитаминовые препараты с фолиевой кислотой, стабилизировался овариально-менструальный цикл, а на фоне одинаковой сексуальной активности на 7% повысилась частота зачатия.]

Эффективно не значит дорого

Какова же финансово-экономическая сторона вопроса? Рассмотрим проект обогащения продуктов питания фолиевой кислотой. Экономический аспект этого проекта (спустя 7 лет после запуска государственной программы фортификации фолатами пищевых продуктов и первых результатов по снижению ДНТ) посчитала группа учёных под руководством Скотта Гросса (Grosse S.D. et al.)²²; они показали, что соотношение «эффективность—стоимость» составляет 40:1, т.е. примерный **ежегодный** экономический эффект от применения фолиевой кислоты в США равен \$312–425 млн. При этом чистое снижение прямых затрат системы здравоохранения колеблется в пределах \$145–588 млн в год. Безусловно, это намного дешевле, чем снабжать за государственный счёт каждую беременную поливитаминами и даже просто фолиевой кислотой (будут ли они их принимать — тоже большой вопрос).

Однако очевидно, что приобретение мультивитаминовых комплексов с витамином B₉ всё равно обойдётся намного **дешевле**, чем прерывание беременности в случае пренатальной диагностики ДНТ у плода и последующая реабилитация. Если посчитать количество упаковок, то получится, что за время перигравидарной подготовки женщине необходимо принять

около семи упаковок мультивитаминов с фолиевой кислотой. Стоимость такого комплекта в Венгрии составляет примерно €80* (расчёт приведён для препарата «Элевит Пронаталь»). Цена на монопрепарат фолиевой кислоты существенно ниже — за €20 можно приобрести 7-месячный запас этого необходимого витамина.

Д-р А. Верецкий сравнил экономическую эффективность различных профилактических подходов, направленных на недопущение рождения детей с ДНТ. Первичная, или **истинная, профилактика** в виде приёма мультивитаминов или комплексов на основе фолиевой кислоты с экономической точки зрения оптимальна. Стоимость курса составляет \$50, а вот эффективность этого метода оценивают в 90%.

Так называемая «вторичная» профилактика (выявление уже развившегося порока и прерывание беременности) включает пренатальный скрининг, анализ крови и ультразвуковое исследование плода. Эффективность метода сопоставимая, около 80–85%, однако стоимость в 10 раз выше (\$500). При этом в случае установления ДНТ плода исходом может стать прерывание беременности.

«Третичная» профилактика или внутриматочная операция — возможность осуществить внутриутробную коррекцию. Немаловажным будет отметить, что при разрывах спинномозговых грыж с истечением спинномозговой жидкости или же при угрозе подобных разрывов понадобится urgentное вмешательство. В этом случае успех

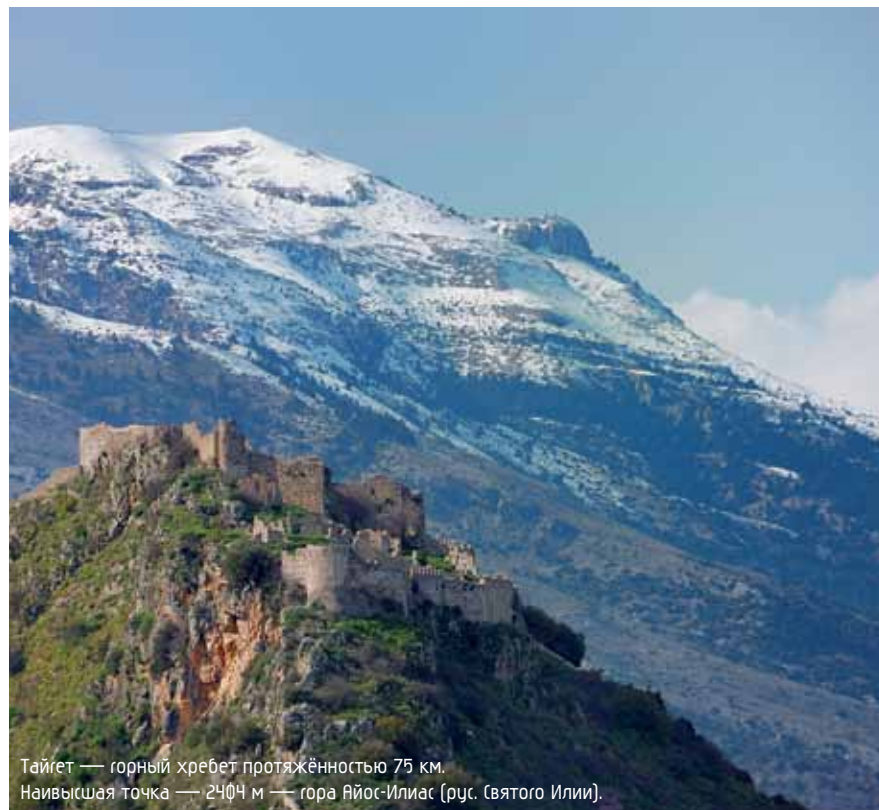
операции далеко не очевиден. Эффективность данного метода предугадать невозможно, равно как и его стоимость. Понятно только то, что обойдётся это очень и очень дорого.

Таким образом, напрашивается очевидный вывод: при отсутствии государственной программы фортификации фолатами пищевых продуктов и по клинической эффективности, и по уровню затрат наиболее **предпочтительна** истинная профилактика врождённых аномалий развития плода — посредством приёма мультивитаминных комплексов с содержанием фолиевой кислоты.



В древней Спарте, вошедшей в историю в том числе знаменитым «спартанским воспитанием», существовал обычай, предписывавший относить всех новорождённых в священное место («лесху»), где старшие члены филы осматривали ребёнка. Если последний оказывался сильным и крепким, его отдавали на воспитание отцу и поощряли семью правом возделывать дополнительный земельный участок. Слабых или имевших какие-либо физические дефекты (в том числе пороки развития) младенцев сбрасывали в Апофеты — глубокую расщелину в горах Тайгета. Именно так в те суровые времена спартанцы боролись с патологической генетикой, прерывая цепочку наследования нежелательного признака.

Некоторые современные историки утверждают, что такого обычая никогда не существовало, а всё описанное — не более чем легенда. Как бы то ни было, современный мир, к счастью, знает другие эффективные и намного более гуманные методы для обеспечения здоровья будущего потомства. И если тема прерывания беременности в случае выявленных аномалий развития плода носит очевидный «спартанский оттенок», то профилактика посредством приёма наиболее изученных поливитаминных комплексов с содержанием 800 мкг фолиевой кислоты — тактика истинно профилактическая и потому цивилизованная. Главное — не забывать ею пользоваться. **SP**



Тайгет — горный хребт протяжённостью 75 км.
Наивысшая точка — 2404 м — гора Айос-Илиас (рус. святого Илии).

[Поливитаминный комплекс «Элевит Пронаталь» с 800 мкг фолиевой кислоты по результатам крупных популяционных исследований высокого качества, сокращают частоту ДНТ и других пороков развития: ССС, дефектов конечностей, пилоростеноза.]



Единственный витаминно-минеральный комплекс для беременных с клинической доказательной базой¹

- Предупреждает возникновение врожденных пороков развития²
- Помогает снизить частоту тошноты и головокружений при беременности³
- Покрывает суточную потребность в витаминах и минералах в период беременности и лактации⁴

© S. M. Zhigalovskiy, *Uchenye zapiski Tsentra ekonomicheskikh issledovaniy* / *Research Papers of the Center for Economic Studies*, 2019, no. 14, pp. 10–17. <https://doi.org/10.26907/2542-0419.2019.14.10-17>

¹ Промышленные системы развития экономики, основанные на развитии инноваций, в период 1990-2000 гг. См. также: *Экономический журнал университета и экономики* (1999).

² Впервые термин *информационная экономика* в русском языке использован в работе В.И. Савкина и Ю.В. Савкиной (Савкин, Савкина, 1995).

² Вспомогательные материалы по истории села (старинные фотографии, старинные карты, документы) хранятся в архивах музея-заповедника «Дом-музей А. С. Пушкина в Москве».

Financial support: The authors received no financial support for this study.

[illegible]

Non-rectangular

www.elsevier.com/locate/jmb

ЗАО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел.: 8 (495) 231 12 00, факс: 8 (495) 231 12 02.



Science For A Better Life



StatusPraesens

Для библиографических ссылок

• Гомберг М.А., Роговская С.И. Дискуссия гинеколога и дерматовенеролога // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2014. — №5 (22). — С. 69–77. • Аминогова И.П. Возможности гормональной терапии в комплексном лечении преинвазивных цервикальных заболеваний // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2014. — №5 (22). — С. 80–87.

ВАГИНАЛЬНЫЕ ВЫДЕЛЕНИЯ: КОГДА В ТОВАРИЩАХ СОГЛАСЬЕ... ЕСТЬ

Дискуссия гинеколога и дерматовенеролога

По материалам выступлений: проф. Михаила Александровича Гомберга (Москва), проф. Светланы Ивановны Роговской (Москва) в рамках VII семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (6–9 сентября 2014 года)

Авторы-обозреватели: Катаева Ольга, Аветисян Римма, StatusPraesens (Москва)

Вагинальные выделения как ключевой симптом поражения половых путей — наиболее частая причина обращения женщин к гинекологам и представителям самой близкой смежной специальности — дерматовенерологам. И здесь важно даже не то, к кому первому пришла на приём пациентка, а то, чтобы оба специалиста в своих назначениях руководствовались **одинаковыми** представлениями о диагностике и лечении, а в случае необходимости не обошли профессиональным вниманием и **полового партнёра** женщины. К сожалению, на практике далеко не всегда удаётся реализовать столь идеальный сценарий.

Острота проблемы, помноженная на огромный авторитет выступавших — а это президент ЮСТИ.РУ (Российской гильдии специалистов по ИППП) проф. Михаил Александрович Гомберг и вице-президент РАГИН (Российской ассоциации по генитальным инфекциям и неоплазиям) проф. Светлана Ивановна Роговская, — собрала в зале, где 7 сентября 2014 года проходил симпозиум «Вагинальные выделения и генитальные инфекции», почти 300 слушателей. Получилась не просто увлекательная дискуссия двух экспертов, настоящих «зубров», а ещё и рассказ о самом сложном и спорном, что есть в вопросе вагинальных выделений, об ошибках в диагностике и лечении и, конечно, о новостях. Именно поэтому мы не смогли пройти мимо столь интересного события сочинского семинара и публикуем освещение этого заседания.

Большинство причин вагинальных выделений вовсе не *terra incognita* для современного врача. Так, по данным ACOG (American Congress of Obstetricians and Gynecologists)¹, выделения сопровождают почти половину эпизодов гонококкового или хламидийного цервицита, 22–50% бактериальных вагинозов, 17–39% кандидозных вульвовагинитов, до 35% трихомонадных вагинитов. Не редкость этот синдром и при ВЗОМТ. И эти состояния приходят на ум почти каждому врачу, когда он рассуждает о причинах вагинальных выделений.

Однако далеко не все специалисты, особенно гинекологи, к которым поступает пациентка с жалобами на выделения, вспоминают о **более редких**, но не менее значимых для верификации диагноза причинах: контактном дерматите, в том числе аллергическом, инородном теле, псориазе, красном плоском лишае, плоскоклеточной гиперплазии вульвы, склерозирующем лихене. Это означает, что и сбор анамнеза должен включать в первую очередь вопросы, подтверждающие или исключающие именно эти факторы: «Использует ли пациентка барьерные контрацептивы, лубрикан-

ты, спринцевания и тампоны?», «Есть ли аллергия?», «Беременна ли женщина?». Это только на первый взгляд может показаться, что столь пристальный интерес к анамнезу — лишняя трата времени, однако именно эти уточнения акцентируют внимание практикующего врача на крайне важных моментах, например, таких: что же стало причиной белей и как срочно необходимо вмешательство.

«...Нет приятней и полезней венерических болезней!»

С этой известной каждому студенту-медику шутки докладчики начали обсуждение одной из наиболее неприятных и социально опасных причин вагинальных выделений — инфекций, передаваемых половым путём (ИППП).

По оценкам ВОЗ, **ежедневно** более 1 млн человек становятся носителями возбудителей ИППП². Очевидно, что эта проблема выходит далеко за рамки сугубо медицинской значимости. Поскольку докладчики поставили перед собой цель акцентировать внимание **на самых острых** аспектах обсуждаемой темы, проф. М.А. Гомберг начал выступление с наиболее проблемного момента для нашей страны — **статистики**.

В США в год регистрируют до 800 тыс. больных генитальным герпесом³, 353 тыс. пациенток с аногенитальными кондиломами. На 100 тыс. женщин⁴ в год выявляют 643 случая хламидийной инфекции. На этом фоне российская ситуация с ИППП вроде выглядит не столь устрашающе: по данным Росстата⁵, в 2013 году заболеваемость трихомонад-

ной инфекцией составила 81,9 на 100 тыс. населения, сифилисом — 28,9, гонококковой инфекцией — 29,8. За этот же период показатель заболеваемости аногенитальными кондиломами достиг 23,7, хламидийной инфекцией — 53,1 на 100 тыс. населения⁶. Однако такой **умеренной и некритичной** трактовкой ситуации с ИППП можно внушить спокойствие лишь людям, далёким от практической деятельности. Подтверждением статистической «чехарды» стал крайне любопытный результат простого математического подсчёта, представленный слушателям проф. М.А. Гомбергом. Так, соотношение между официальными показателями заболеваемости и примерным количеством гинекологов/дерматовенерологов в РФ демонстрирует: число женщин с аногенитальными бородавками в клинической практике за год работы составляет 0,5 на «душу» одного врача; таким образом, если безоглядно верить статистике, в течение года только одному из двух коллег «счастливится» увидеть пациентку с этим заболеванием.

Вывод очевиден: женщин, страдающих ИППП, в реальности гораздо больше, чем в статистических отчётах, а это означает, что в отечественной медицинской действительности происходят серьёзный **недоучёт** заболеваемости и скорее всего **гиподиагностика**. Значит, уже сейчас можно выделить основные акценты этой проблемы: качество диагностики, где важны и грамотный выбор метода исследования, и доверие врача к полученным результатам, и трактовка показателей. Безусловно, не менее важны лечение в точном соответствии с утверждёнными мировой практикой схемами и **регистрация выявленных случаев**, чтобы «красивая» статистика не создавала иллюзию благополучия.



Микроскопом по микробам?

Одной из наиболее «проблемных» зон при оказании медицинской помощи пациенткам с ИППП оба докладчика в один голос назвали состояние **лабораторной диагностики**. Здесь всё не просто. Даже если принять во внимание, что сегодня уже практически решена проблема оснащённости диагностических лабораторий, всё равно вопрос **качества** результатов остаётся открытым. Может ли врач-клиницист доверять результатам полученных анализов и будут ли они идентичными, если он отправит пробу в другое учреждение?

Как отметила проф. С.И. Роговская, эти вопросы зачастую остаются без ответа, однако не утрачивают при этом остроты, поскольку, например, официальное заключение из лаборатории «Рост культуры *Mycoplasma genitalium* 10⁶ КОЭ/мл», полученное всего через 3–5 дней после отправки материала, невозможно считать достоверным, поскольку этот возбудитель обладает высочайшей требовательностью и избирательностью к питательным средам и **растёт около 50 дней**⁷. Именно поэтому единственным информативным диагностическим способом выявления *M. genitalium* сегодня признан метод ПЦР.

Кстати, это вовсе не означает, что **микроскопии** не место в современной медицине. Более того, оснащённость микроскопом каждого врачебного кабинета (конечно, если специалист владеет навыками этого вида диагностики и, что немаловажно, имеет время для выполнения процедуры) можно было бы рассматривать в качестве идеального варианта. Например, *Trichomonas vaginalis* обнаруживают именно микроскопически, но только в **нативном** (только что взятом, тёплом, не высохшем) мазке: чувствительность метода составляет 56%, а специфичность — 100%⁸. «Остывая», возбудитель теряет подвижность, становится практически неразличим под окуляром микроскопа. Вот почему, отправляя в лабораторию мазок, напри-

[*M. genitalium* буквально в режиме реального времени после лечения азитромицином в дозе 1 г вырабатывает устойчивость к этому антибиотику.]

мер, в конце рабочего дня, врачу вряд ли стоит надеяться на достоверность результата.

К сожалению, реализовать идею оснащения микроскопом каждого кабинета в масштабах нашей страны пока не удаётся, хотя в советское время именно этот простой прибор был обязательным атрибутом каждого смотрового кабинета*...

«Отсель грозить мы
будем шведу...»

Рассматривая данные российской статистики 2013 года по хламидийной инфекции, можно наблюдать некоторое снижение заболеваемости: так, в 2002 году этот показатель составлял 107,4 на 100 тыс. населения, а уже в 2013-м — 53,1⁶. Тем не менее рано праздновать успех, поскольку до сих пор ещё не изжила себя ошибочная практика применения микроскопии мазка для **диагностики** этого заболевания. И это несмотря на то, что ещё в 90-х годах прошлого века уже было известно, что чувствительность этого метода выявления *Chlamydia trachomatis* составляет не более 10–15%, а специфичность — 30%⁹. И невзирая на Клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов 2012 года, определяющие **недопустимость** использования микроскопии для диагностики хламидийной инфекции¹⁰. Докладчики предостерегли слушателей от ошибочного мнения, что хламидия проста, понятна и легко устранима.

Основная проблема, с которой приходится сталкиваться практикующему врачу, — высокая частота осложнений, сопровождающих нелеченую хламидийную инфекцию: ВЗОМТ, трубное бесплодие и 6% эктопических беременностей, возникающих на фоне инфекции^{11,12}. Именно поэтому клиницисту просто необходимо опираться на авторитетные и актуальные рекомендации. К счастью, как отметил проф. М.А. Гом-

берг, для ведения больных с *Ch. trachomatis* группой экспертов Европейского отделения Международного союза по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путём (IUSTI), такие рекомендации были разработаны и уже включены в состав Европейского руководства¹³.

Указанным документом для идентификации возбудителя регламентированы следующие диагностические методы:

- метод амплификации нуклеиновых кислот (МАНК);
- выделение возбудителя в культуре клеток;
- иммуноферментный анализ (ИФА);
- метод прямой иммунофлуоресценции (ПИФ).

Наибольшей чувствительностью и специфичностью из указанных вариантов обладают **тесты на основе МАНК**, хотя в 2007 году их репутация была несколько «подмочена» результатом клинического исследования, в ходе которого было отмечено снижение эффективно-



Светлана Ивановна Роговская — д-р. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии Российской медицинской академии последипломного образования, вице-президент Российской ассоциации по генитальным инфекциям и неоплазиям (РАГИН) (Москва)

* Приказ Минздрава СССР от 23.09.1981 года №1000 (ред. от 22.12.1989) «О мерах по совершенствованию организации работы амбулаторно-поликлинических учреждений».

сти диагностики *Ch. trachomatis* на 25%¹⁴, чему первое время не было достаточных объяснений. Учёные нашли обоснование этому внезапно «всплывшему» недостатку МАНК, связанному, как оказалось, с появлением нового **шведского** варианта возбудителя, приобретшего мутацию в криптической плазмиде, и именно в той последовательности, которая служила мишенью большинства коммерческих тестов. Это открытие привело к тому, что сегодня некоторые фирмы-производители модифицировали выпускаемый продукт, разработав анализ методом ПЦР в режиме реального времени с более широким диапазоном мишеней, в том числе для шведского варианта хламидии.

Вопрос **лечения** хламидийной инфекции вызывает у практикующего врача

немало сложностей, связанных в том числе и с особым «коварством» этого возбудителя. В ходе обсуждения докладчики расставили акценты и в проблеме терапии. Уже упомянутое Европейское руководство по ведению больных хламидийной инфекцией¹³ даёт на этот счёт вполне чёткие рекомендации. Так, для терапии **моноинфекции** *Ch. trachomatis* показана одна из следующих схем:

- азитромицин в дозе 1 г внутрь однократно;
- доксициклин в дозе 100 мг внутрь дважды в сутки в течение 7 дней;
- джозамицин в дозе 500–1000 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней;
- курс другого макролида в соответствующей дозе.

При этом следует помнить и о том, что хламидийная инфекция **повышает риски заражения** другими ИППП. В этой связи женщину необходимо обследовать как минимум на предмет наличия гепатита В, гонореи, сифилиса и ВИЧ-инфекции. Ещё один возбудитель, которого необходимо «искать», особенно у пациенток, не «поддающихся» лечению (частые рецидивы хламидийной инфекции), — *M. genitalium*. Эта бактерия также может быть передана половым путём и вызывает симптоматику, очень сходную с проявлениями хламидийной инфекции.

В отношении **беременных** с диагнозом хламидийной инфекции, как, впрочем, всегда в тех случаях, когда гестация сочетается с инфекционными заболеваниями, многократно возрастают и риски, и ответственность врача. Вопрос о необходимости лечения не стоит, поскольку инфицирование нередко ассоциировано с преждевременными родами, недоношенностью, развитием конъюнктивита и пневмонии у новорождённых. Согласно мнению экспертов, участвовавших в подготовке руководства 2010 года, в этой клинической ситуации препаратом выбора служит азитромицин (1 г внутрь однократно). Допустимо также применение амоксициллина (500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 7 дней) либо джозамицина (500–1000 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней). Кстати, именно хороший терапевтический эффект и благоприятный прогноз дальнейшего течения беременности стали базой для включения этапов **скрининга на хламидии и обязательной терапии** во время гестации в Национальное руководство по гинекологии 2009 года¹⁵. И в этом гинекологи оказались абсолютно солидарны с дерматовенерологами.

Руководство по изменению действительности

Современный врач остаётся один на один с обилием мало достоверной, порой мифической информации, если не опирается на качественные и авторитетные **протоколы и клинические рекомендации**.

В рамках дискуссии проф. М.А. Гомберг процитировал интервью министра здравоохранения РФ В.И. Скворцовой «Российской газете», вышедшей накануне сочинской конференции: «...Для врача необходимы клинические рекомендации или протоколы лечения. На протяжении последних 30 лет в нашей стране отсутствуют единые национальные стандарты терапии. По некоторым медицинским профилям их вообще не существовало, по другим — не было единообразия...»

Есть надежда, что понимание проблемы ускорит процессы её разрешения и в ближайшее время в России наконец произойдут долгожданные системные преобразования в сфере здравоохранения, включающие в том числе разработку клинических протоколов и руководств, которые позволят перейти на качественно новый уровень медицинской помощи. А до этого момента можно использовать **международные руководства**, вполне легитимные и для российского врача. Проф. М.А. Гомберг и проф. С.И. Роговская единодушно отметили следующие руководства применительно к ИППП.

- Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2005, 2010 (подготовлено руководством 2014 года) / CDC.
- European STI Guidelines (IUSTI) 2001, 2010 (постоянное обновление по нозологиям).
- Sexually Transmitted and Other Reproductive Tract Infections / A Guide to Essential Practice, WHO.

Ещё один момент, о котором не всегда помнят акушеры-гинекологи: все выявленные случаи ИППП необходимо обязательно регистрировать и **передавать эту информацию в органы статистики***.

* Порядок оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» (утв. приказом Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 924н)

Устойчива в режиме реального времени

Современный человек может быть носителем 16 видов микоплазм; семь из них обладают тропностью к клеткам органов урогенитального тракта: *M. genitalium*, *M. hominis*, *U. urealyticum*, *U. parvum*, *M. primatum*, *M. spermatophilum* и *M. penetrans*. Однако из всех видов микоплазм **безусловная патогенность** доказана только для *M. geni-*

talium. С клинической точки зрения инфекцию, вызванную этим возбудителем, подразделяют на неосложнённую (в случае уретрита у мужчин и уретрита и/или цервицита у женщин) и осложнённую (при ВЗОМТ). Поскольку симптомы заболеваний, обусловленных персистенцией микоплазм в организме, не относят к специфичным, пациентку необходимо дополнительно обследовать с целью выявления/исключения других ИППП.

Для идентификации самих микоплазм **предпочтительнее всего** молекулярно-биологические исследования (МАНК), направленные на обнаружение фрагментов ДНК и/или РНК микроорганизма. Культуральные методы для верификации диагноза **неприемлемы**, о чём уже было сказано выше. Справедливости ради стоит отметить, что для **остальных видов генитальных микоплазм** диагностический поиск с помощью культуральных методов вполне можно использовать. Однако именно здоровый практицизм всё же склоняет чашу весов в пользу ПЦР — нужна ли дополнительная трата времени на ожидание результата сомнительной информативности?

Оба докладчика были солидарны в том, что *M. genitalium* — облигатный патоген, а потому лечить пациентку необходимо. Более того, выяснилось совершенно уникальное, но чрезвычайно настораживающее умение этого возбудителя буквально **в режиме реального времени** вырабатывать устойчивость к лечению азитромицином в дозе 1 г^{16,17}. Неэффективная терапия оставляет «в живых» весьма незначительное количество возбудителя, но этого оказывается достаточно для выработки у выживших нечувствительности и появления рецидивных форм заболевания, обусловленных теперь уже штаммами, устойчивыми к азитромицину.

Именно поэтому необходимо не просто применение препаратов, доказавших свою эффективность в отношении *M. genitalium*, но ещё и чёткое соблюдение терапевтических схем. В эту концепцию укладывается назначение джозамицина (500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 10 дней) — препарата из группы **макролидов**, который разрешено применять в том числе при беременности и в период грудного вскармливания.



В случае его неэффективности рекомендованы **фторхинолоны** (доксциклина моногидрат в дозе 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 10 дней). А вот азитромицин при микоплазменной инфекции — табу.

Непогвастная векам

Гонококковая инфекция — одна из самых распространённых венерических болезней как в России, так и в других странах. Актуальность проблемы диагностики и лечения этого заболевания не спадает уже на протяжении многих веков: древние греки вряд ли вели счёт пациентов с гонореей, но сегодня заболеваемость в РФ (по данным за 2013 год)⁵ составляет 29,8 на 100 тыс. населения. Справедливости ради стоит отметить, что за последнее десятилетие этот показатель уменьшился более чем в половину (в 2002 году 94,4 на 100 тыс. населения). Однако это, как показывает практика, **неустойчивая** положительная тенденция. По словам проф. М.А. Гомберга, в ближайшее время мир ожидает бурная эпидемия этой инфекции, поскольку цефалоспорины — последний класс препаратов, справлявшихся с *Neisseria gonorrhoeae*, — **постепенно утрачивают свою «силу»**: наблюдают рост устойчи-

вости и развитие резистентности к этим средствам. Возбудитель гонококковой инфекции уже признан одним из **суперинфектов**. Можем ли мы что-то противопоставить столь существенной угрозе? Проф. С.И. Роговская отметила, что у практикующих врачей нет иного способа переломить ситуацию в свою пользу, как максимально полно охватывать пациентов диагностикой и соблюдать Европейские клинические рекомендации по лечению гонококковой инфекции.

Верификация диагноза базируется на результатах лабораторных исследований.

- Микроскопический метод с окраской препаратов по Граму может быть использован **только при обследовании мужчин** с наличием выделений из уретры.
- Культуральный метод — **наиболее достоверный** способ диагностики, позволяющий определить заодно и чувствительность возбудителя к антимикробным средствам.
- МАНК: при обследовании пациентов без клинических симптомов заболевания результаты тестов на основе МАНК **обязательно должны быть подтверждены** дополнительно бактериологическим методом.

С учётом сложившейся катастрофической ситуации с работой гонококком устойчивости к антибиотикам, экспертами европейского отделения Международного союза по борьбе с ИППП (IUSTI) было принято решение внести «правки» в существующие **схемы лечения** гонореи. Основным методом одномоментной терапии, исходя из последних рекомендаций (IUSTI/ВОЗ, 2012)¹⁸, сегодня выступает **комбинация цефтриаксона** в дозе 500 мг для внутримышечного введения с пероральным приёмом **азитромицина** в дозе 2000 мг однократно.

Только нативно

Особое место в дискуссии заняла проблема трихомонадной инфекции. Сегодня она — лидер по распространённости в структуре всех ИППП. Весьма убедительно выглядит отечественная статистика: по данным Росстата, в 2013 году заболеваемость трихомонадной инфекцией составила 117,6 на 100 тыс. населения⁷.

Клинический **диагноз** во всех случаях требует подтверждения лабораторным исследованием. И здесь существует абсолютное правило — типичные формы влагалищных трихомонад можно обнаружить только при исследовании **нативного мазка**. Всё остальное (например, «обнаружение» **несуществующих** атипичных форм *Trichomonas vaginalis*) — «изыски» лабораторной службы, ведущие к ошибкам в дальнейшей врачебной стратегии. Основная доля погрешностей связана с микроскопией (чувствительность метода 40–70%), которую необходимо провести как можно быстрее после получения материала (пока трихомонады подвижны), что технически выполнимо не всегда. Клиническое значение имеет также микробиологическое выделение культуры *T. vaginalis* (чувствительность превышает 95%). Кроме того, разработаны МАНК для выявления ДНК возбудителя (чувствительность и специфичность приближаются к 100%).

Для **лечения** трихомонадной инфекции вариантом выбора служат нитроимидазолы, поскольку большинство штаммов



© PATEL ROY JOHNSON / Shutterstock.com

[Выявить *T. vaginalis* при микроскопии можно лишь в нативном мазке. «Остывшие» неподвижные трихомонады увидеть в микроскоп почти невозможно.]

T. vaginalis чувствительны к препаратам этой группы. В качестве эффективной терапии может быть применена одна из предложенных схем в Европейских рекомендациях по ведению пациенток с патологическими выделениями из влагалища (2011)¹⁹:

- метронидазол по 400–500 мг внутрь дважды в сутки в течение 5–7 дней;
- метронидазол в дозе 2000 мг внутрь однократно — **это абсолютно новая схема**;
- тинидазол — 2000 мг внутрь однократно.

В списках не значится

Некоторая полярность взглядов дерматовенерологов и гинекологов на одну и ту же проблему **вагинальных выделений** как нельзя лучше прослеживается на примере поиска причин этого синдрома. Вполне понятно, что дерматовенеролог в первую очередь думает об ИППП. Для этого есть все основания — половые инфекции довольно распространены, имеют высокий риск осложнений и социальную значимость.

Однако гинекологи, хотя тоже прекрасно владеют знаниями об ИППП, как показывает практика, чаще в качестве наиболее вероятных причин вагинальных выделений рассматривают вульвовагинальный кандидоз, бактериальный вагиноз и их сочетание. В этом тоже есть рациональное зерно: бели всё же чаще связаны с **невенерическими** вагинальными инфекциями, с бактериальным вагинозом, чем с ИППП.

Например, частота **вульвовагинального кандидоза** за последние 10 лет почти удвоилась и сегодня обеспечивает 30–45% инфекционных поражений вульвы и влагалища¹⁰. Это заболевание редко встречаются у девочек до наступления менархе, однако к 25 годам примерно 50% женщин, а к началу периода менопаузы — около 75% из них имеют хотя бы один диагностированный врачом эпизод кандидоза мочеполовых органов^{20,21}.

Невзирая на довольно распространённое мнение о половом пути передачи этого заболевания, к сегодняшнему дню существует множество доказательств, опровергающих эту прочно укоренившуюся во врачебном сознании гипотезу. **Кандидоз не передаётся половым путём.**

Около половины женщин с хроническим кандидозом, нуждающихся в лечении 4 раза в год, а то и чаще, вообще не ведут половую жизнь. Назначение препаратов партнёрам женщин с частыми рецидивами кандидоза с целью профилактики рецидивов также не даёт эффекта^{22,23}. В конечном итоге эта нозология **была исключена из перечня ИППП** и, соответственно, из профильного статистического учёта.

Будущее значение в развитии кандидоза гениталий имеют не столько способ заражения и само наличие возбудителя (у 85–90% *Candida albicans*, у остальных — *Candida non-albicans*), сколько его активация в условиях нарушенного биоценоза влагалища и ослабления местных факторов иммунитета²⁴. Заболевание возникает при наличии иммунной скомпрометированности организма пациентки. В этой связи алгоритмы ведения пациенток с кандидозом должны включать в том числе выявление **фоновых и сопутствующих** заболеваний.

Постановка диагноза «вульвовагинальный кандидоз», как правило, не вызывает затруднений — в типичных случаях для этого достаточно только жалоб женщины (зуд, жжение, выделения из влагалища). В некоторых ситуациях необходимо дополнительное обследование:

- микроскопия нативного мазка и окрашенных препаратов;
- культуральное исследование (для видовой идентификации грибов рода *Candida* и определения чувствительности к антимикотикам).

Препаратами выбора при лечении **неосложнённого** вульвовагинального кандидоза, согласно рекомендациям CDC 2010 года (Centers for Disease Control and Prevention)²⁵, служат: клотримазол 1 или 2% (применяют 7–14 и 3 дня соответственно); различные формы **миконазола** — 2 и 4% крем для интравагинального применения, суппозитории по 100, 200 и 1200 мг (назначают, соответственно, в течение 7, 3 дней и однократно); бупроконазол — интравагинальный крем 2%.

Флуконазол в дозе 150 мг внутрь однократно можно применять для лечения вульвовагинального кандидоза, однако при беременности и лактации он противопоказан.

Терапия **осложнённого** кандидоза гениталий предполагает более длительный курс приёма противомикробных средств



Михаил Александрович Гомберг — д-р. мед. наук, проф. кафедры кожных и венерических болезней Московского государственного медико-стоматологического университета, президент Российской гильдии специалистов по инфекциям, передаваемым половым путём, ЮСТИ.ру (Москва)

(флуконазол в дозе 150 мг внутрь 3 раза с интервалом 72 ч; азолы для местного применения в течение 10–14 сут).

Поддерживающая терапия:

- кетоконазол в дозе 100 мг внутрь 1 раз в сутки (частота рецидивов составляет 5%);
- итраконазол в дозе 200–400 мг внутрь 1 раз в месяц (частота рецидивов — 36%);
- клотримазол по 500 мг **интравагинально** 1 раз в месяц (рецидивирование — 30%).

И соло, и в тангеме

Бактериальный вагиноз был выделен в самостоятельную нозологическую форму ещё в 1984 году, однако до сих пор в МКБ-10 он не представлен в качестве самостоятельного заболевания. ТанDEM бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза — явление довольно частое. Этому в немалой степени способствует изменение pH: значения этого показателя более 5,5 — исключительно благоприятная среда для прикрепления гриба к слизистой оболочке влагалища и проникновения его гифов в толщу пла-

[Вопреки распространённому мнению вульвовагинальный кандидоз не передаётся половым путём. Лечение половых партнёров не предотвращает очередной рецидив вагинального кандидоза у женщины.]

ста эпителия²⁶. Несмотря на очевидную разницу между аэробной грибковой и полимикробной, преимущественно анаэробной инфекцией, кандидоз и бактериальный вагиноз находят «точки соприкосновения», доставляя пациенткам немало неудобств (например, изменение количества и качества вагинальных выделений, жжение, зуд, раздражение кожи и даже дизурические явления). Помимо уже перечисленного, что можно было бы охарактеризовать как сиоминутный дискомфорт, «тандем» увеличивает риск преждевременных родов, инфицирования плода²⁷, послеродового эндометрита, ВЗОМТ.

Схемы терапии бактериального вагиноза в соответствии с различными авторитетными руководствами в целом похожи, однако имеют особенности. Проф. С.И. Роговская привела в качестве примера рекомендации CDC 2010 года²⁵:

- метронидазол 500 мг перорально дважды в день в течение 7 дней, или
- метронидазол (гель 0,75%) 5 г интравагинально 1 раз в сутки в течение 5 дней, или

- клиндамицин (2% крем) 5 г интравагинально перед сном в течение 7 дней.

Одним из перспективных способов лечения бактериального вагиноза, особенно в сочетании с вульвовагинальным кандидозом, служит назначение **комбинированных препаратов**, обладающих широким спектром антимикробной, фунгицидной и противопротозойной активности, способным «перекрыть» все компоненты этиологии этих заболеваний. Ввиду того что пациентке чаще всего назначают эмпирическую терапию в день обращения, такой подход более чем оправдан.

Комплексные препараты выпускают в виде интравагинальных суппозиториев, что более приемлемо для лечения, поскольку эти средства не оказывают системного воздействия и позволяют предупредить множественные побочные явления. Это открытие не сегодняшнего дня, однако докладчики сочли важным ещё раз подтвердить столь важный факт, приведя в качестве примера исследование 2013 года²⁸, где одной группе пациенток с трихомонадной инфекци-

ей назначили вагинальные суппозитории, содержащие метронидазол 750 мг и миконазола нитрат 200 мг, а другой группе — метронидазол 2 г перорально однократно. При этом в обеих группах эффективность терапии оказалась практически одинаковой: суппозитории обеспечили выздоровление 90% пациенток, а таблетированный препарат — 80%. Однако именно интравагинальный путь введения не был связан с **рисками побочных эффектов** в отношении органов пищеварения.

Оба докладчика единодушно отметили важность и необходимость профилактики рецидивов, причём с включением в состав комплексной терапии бактериального вагиноза (в том числе при сочетании его с кандидозом) **пробиотиков**. В частности, именно эта тема затронута в фундаментальном систематическом обзоре Гилберта Дондерса и соавт. (Donders G.G. et al.), опубликованном в текущем году²⁹. Да и число научных работ по этой теме прогрессивно растёт. Возможность применения пробиотических препаратов отмечена и в международных рекомендациях CDC 2010 года.



Каждый раз, когда на «одном поле» сходятся игроки столь высокого профессионального уровня, да ещё и представляющие смежные специальности, слушатели получают ни с чем не сравнимую гамму впечатлений. Мы вполне были вправе ожидать столкновения авторитетов, полярности мнений. Всё же в этот раз докладчики проф. М.А. Гомберг и проф. С.И. Роговская показали «высший пилотаж». Да, на практике есть несовпадения: например, дерматовенерологи готовы лечить «бактериальный вагиноз» и у мужчин, с чем не согласны гинекологи, в свою очередь далеко не всегда приглашающие на приём половых партнёров женщин, у которых выявлена хламидийная или микоплазменная инфекция.

Однако в глобальном смысле оба докладчика находили точки соприкосновения, демонстрируя слушателям взаимопонимание и доказывая воочию, что **чем выше уровень и качество знаний, тем меньше повода для пустых споров.** **SP**

Удачное сочетание

Учитывая многофакторность происхождения бактериального вагиноза и его сочетание с вульвовагинальным кандидозом, следует признать обоснованным назначение комплексной терапии, охватывающей антимикробный и фунгицидный спектры. Этими свойствами в полной мере обладают комбинированные препараты линейки «Нео-Пенотран» для интравагинального применения. Метронидазол, входящий в их состав, активен против *G. vaginalis* и *T. vaginalis*, а миконазола нитрат оказывает эффективное воздействие на патогенные грибы и грамположительные бактерии. Существует три формы препарата.

- «Нео-Пенотран» — содержит 500 мг метронидазола в сочетании со 100 мг миконазола нитрата. Применяют по 1 свече два раза в сутки.
- «Нео-Пенотран Форте» — содержит 750 мг метронидазола (микронизированного) и 200 мг миконазола нитрата. Применяют по 1 свече в сутки.
- «Нео-Пенотран Форте Л» — в состав к уже заявленному ранее 750 мг метронидазола (микронизированного) и 200 мг миконазола нитрата добавлено 100 мг лидокаина. Благодаря такой формуле уже в течение 3–5 мин после применения суппозитория пациентка перестаёт ощущать мучительные симптомы вульвовагинального кандидоза — зуд и жжение.

Библиографию см. на с. 116–119.

Нео-Пенотран® Форте Л

ЕДИНСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ
С АНЕСТЕТИКОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВАГИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

750 мг МЕТРОНИДАЗОЛ

200 мг МИКОНАЗОЛ

100 мг ЛИДОКАИН

Нео-Пенотран® Форте Л

Уникальная комбинация,
обеспечивающая*:

- ✿ **Комплектный курс лечения:
за 7 дней**
- ✿ **Устранение зуда и жжения
за несколько минут****
- ✿ **Удобный режим дозирования
1 раз в день**

* По данным государственного реестра лекарственных средств от 2014 года
** Инструкция по медицинскому применению препарата



Embil
copharm

Россия, 127006, г. Москва, ул. Малая Дмитровка, д. 4, этаж 3
Тел.: +7 (495) 937 5608. Факс: +7 (495) 937 5614

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

ДВЕ БОЛЬШИЕ РАЗНИЦЫ







ЭНДОКРИННЫЕ АСПЕКТЫ ЦЕРВИКАЛЬНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Возможности гормональной терапии в комплексном лечении
преинвазивных цервикальных заболеваний



Автор: Изабелла Петровна Аминогова,
канд. мед. наук, гинеколог-онколог,
«Клиника современной медицины» (Иваново)

Копирайтинг: Ирина Ипастова

Высокая заболеваемость и смертность — эти слова объясняют остроту проблемы цервикальных злокачественных процессов в современной России во всём масштабе. Лишь за 2008–2011 годы показатели заболеваемости подскочили с 12,8 до 19,3 (!) человека на 100 тыс. женского населения, а смертность в течение первого года после верификации диагноза «рак шейки матки» составила 17%¹. Причина, превратившая этот диагноз практически в приговор, банальна — отсутствие **своевременной** профилактики и диагностики. Причём понятие «своевременность» относительно превентивных мер против рака шейки матки может растягиваться до 10 лет, поскольку формирование цервикальной злокачественной неоплазии — процесс отнюдь не скоротечный.

Диагностика предрака и рака на «курабельных» стадиях, применение всего арсенала терапевтических возможностей, безусловно, несут в себе большой потенциал по улучшению клинических исходов, но далеко не всегда оказываются успешными. По меньшей мере у каждой третьей женщины (37%) в течение первых 5 лет после терапии предраковых цервикальных заболеваний диспластические процессы рецидивируют^{2,3}, угрожая прогрессией в инвазивный рак⁴. Всё это вынуждает исследователей снова и снова обращаться к патогенетическим азам цервикального канцерогенеза в поисках любой возможности улучшить/закрепить клинический эффект терапии (IN).

Настало время, когда **гормональная терапия** в руках грамотного клинициста стала его мощным профессиональным инструментом: с её помощью сегодня удаётся в корне изменять терапевтические подходы ко многим гинекологическим недугам. Исключением не стали и онкологические процессы в репродуктивных органах — в отношении некоторых из них гормонотерапия также предложила практически применимые решения, альтернативные традиционным. Так, например, в научной медицинской литературе в этом году появилась публикация российских авторов, сообщающих о возможностях самостоятельного (!) гормонального лечения атипической гиперплазии и начального рака эндометрия у женщин репродуктивного возраста⁵. Этот метод не только обладает хорошим терапевтическим потенциалом, но и оставляет женщине возможность реализовать свою репродуктивную функцию в дальнейшем.

В настоящей статье речь пойдёт о потенциале гормонотерапии в отношении **цервикальных заболеваний с высокой вероятностью малигнизации**. Получить ответ на вопрос «Есть ли место эндокринной гинекологии в лечебных стратегиях этого распространённого патологического состояния?» помогли результаты одного чрезвычайно любопытного исследования, проведённого под руководством гинеколога-онколога, канд. мед. наук Изабеллы Петровны **Аминовой**. Однако, прежде чем перейти к ним, следует отметить два принципиально важных момента этой работы. Первый: гормональная терапия **не заменила** традиционных лечебных мероприятий при CIN, а лишь дополнила их на этапе реабилитации больных. И второй: инструментом гормональных влияний было избрано **влагалищное кольцо**, которое даже при длительном применении, согласно Медицинским критериям приемлемости методов контрацепции РФ 2012 года⁶, не только не ухудшает течения цервикальных интраэпителиальных неоплазий⁶, но и, по мнению многих ведущих экспертов отрасли⁷, может быть использовано с лечебной целью у женщин с CIN на ранних стадиях.

Нежданнные находки

Итак, в исследовании приняли участие 180 женщин от 23 до 40 лет с цервикальной дисплазией различной тяжести: CIN I (n=50), CIN II (n=63) и CIN III (n=67). Всем больным был проведён комплекс стандартных клинко-лабораторных обследований.

- Расширенная кольпоскопия.
- Цитологический анализ мазков с экзо- и эндоцервикса, в том числе с зоны трансформации.
- Морфологическое исследование биоптатов эндометрия, ткани шейки матки.
- ВПЧ-тестирование.
- Изучение гормонального статуса (по уровню эстрадиола, прогестерона, пролактина, ТТГ, ЛГ и ФСГ, а также по соотношению последних).
- Оценка состояния вагинальной микрофлоры и измерение pH влагалищного отделяемого.
- Определение экспрессии онкобелка E7 в крови.
- УЗИ органов малого таза и молочных желёз.

Доскональный диагностический поиск показал, что в подавляющем большинстве клинических ситуаций CIN сопутствуют многочисленные патологические состояния.

- Заболевания молочных желёз — 88%.
- Воспалительные процессы матки и придатков — 30%.
- Миома матки, эндометриоз — по 24%.
- Бесплодие — 22%.
- Нарушения менструального цикла — 42%.
- **Изменённый гормональный статус** (дисбаланс ФСГ и ЛГ с повышением уровня последнего, гиперандрогенизм, аномально высокие значения индекса инсулинорезистентности) — 32%.
- **Дисбиоз влагалища и защелачивание вагинальной среды** (pH более 4,5 — у 61%).

При этом чаще всего указанные патологические состояния сопровождали именно **тяжёлые** формы цервикальных неоплазий. Например, микробиоценоз влагалища был нарушен у 69% пациенток с CIN III и лишь у 34% женщин с CIN I (см. инфографику).

Обнаруженные тенденции лишь подтверждают ранее установленный факт, что некоторые патологические процессы

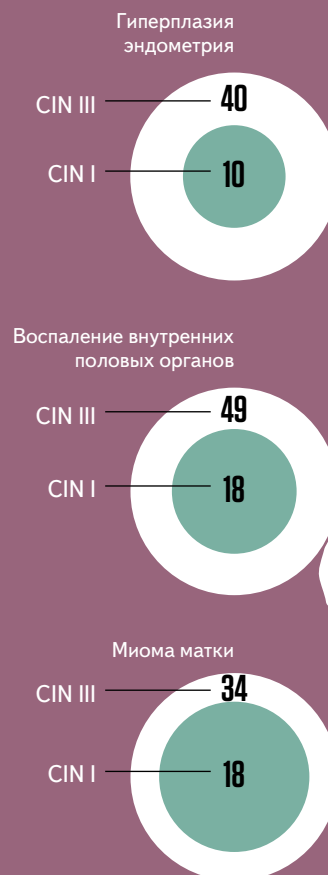
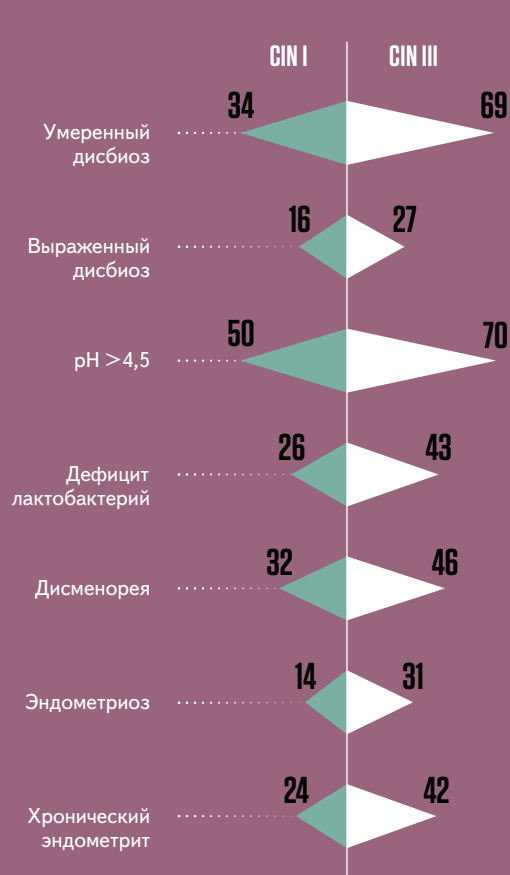
[Гормональная терапия не заменяет традиционных лечебных мероприятий при CIN, а лишь дополняет их на этапе реабилитации больных.]



© pixalot / Shutterstock

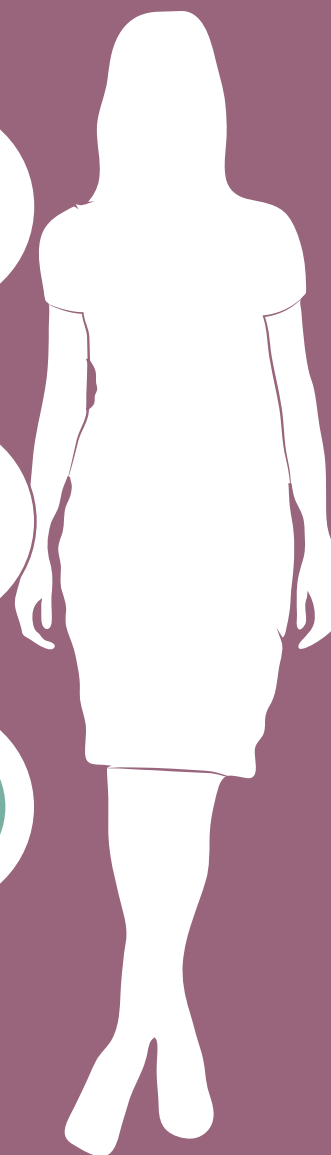
CIN И СОСТОЯНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ. КОМПЛЕКСНОЕ ДВУХЭТАПНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

ВЫРАЖЕННОСТЬ CIN И СОПУТСТВУЮЩИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ, %

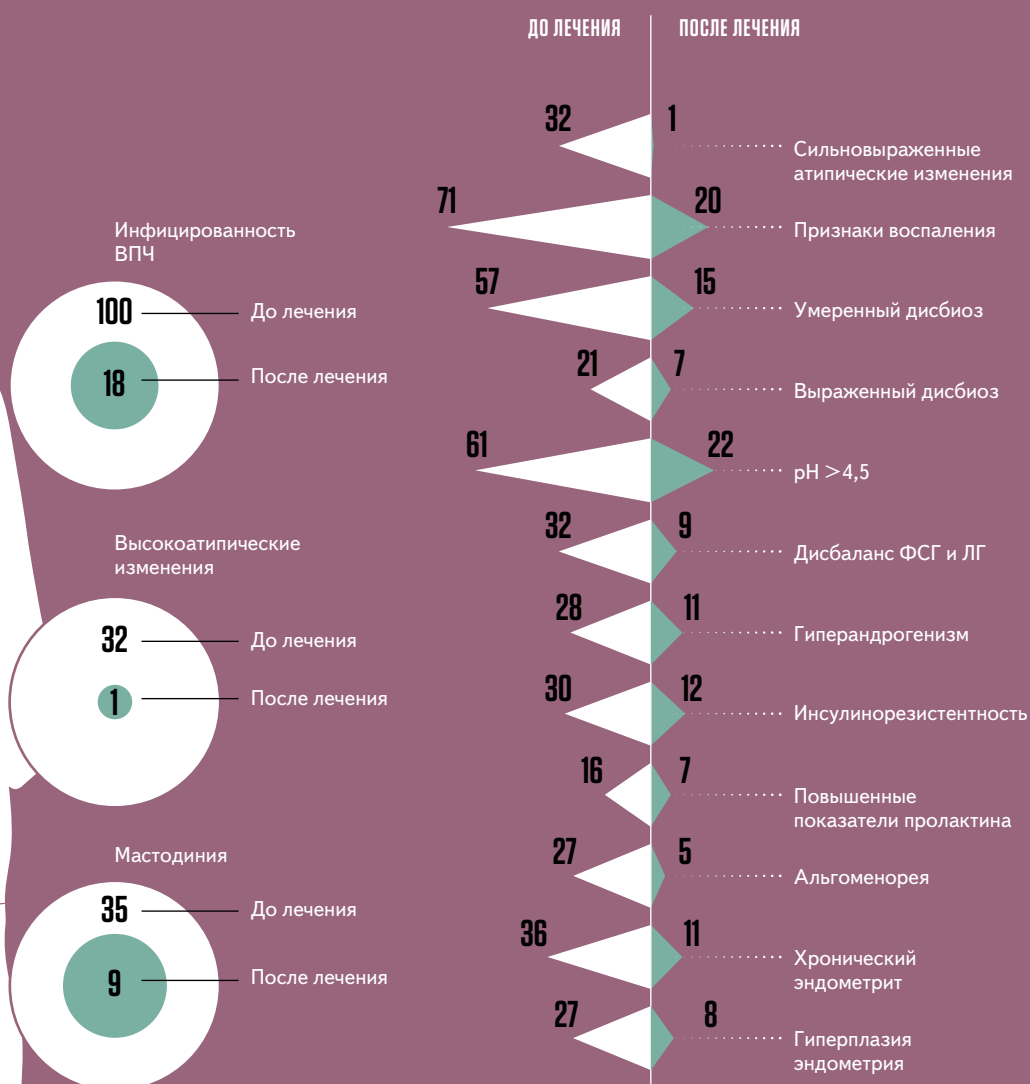


Вывод:

ЧЕМ ТЯЖЕЛЕЕ CIN, ТЕМ ЧАЩЕ ЕЁ СОПРОВОЖДАЮТ ДРУГИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ. **ВАЖНО!** НЕКОТОРЫЕ ИЗ НИХ СПОСОБСТВУЮТ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ.



ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ДВУХЭТАПНОГО ЛЕЧЕНИЯ CIN I–III*



Вывод:

МЕСТНАЯ ГОРМОНОТЕРАПИЯ («НОВАРИНГ») В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ CIN I–III ПОЗВОЛЯЕТ БОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНО ЭЛИМИНИРОВАТЬ ВПЧ, НОРМАЛИЗОВАТЬ ЦИТОЛОГИЧЕСКУЮ КАРТИНУ И В ЦЕЛОМ СУЩЕСТВЕННО ОЗДОРОВИТЬ РЕПРОДУКТИВНУЮ СИСТЕМУ.

* На первом этапе терапии удаляли патологический очаг и назначали иммуностимулирующее средство инозин пранобекс и препараты интерферонов, на втором — в течение 6 мес женщины применяли вагинальную гормональную релизинг-систему «НоваРинг».

способны «поддерживать» злокачественную трансформацию эпителия шейки матки. Это отражает современный взгляд на цервикальный канцерогенез, согласно которому персистенция ВПЧ-инфекции в организме — непременное, но **не всегда единственное** условие раковой трансформации.

А что кроме ВПЧ?

Основная этиологическая роль в развитии диспластических процессов шейки матки, безусловно, принадлежит ВПЧ — ДНК этого вируса обнаруживают практически во всех образцах цервикального рака⁸. И тем печальнее, что инфицированность женского населения планеты папилломавирусом чрезвычайно высока: до 40% — в возрастной группе 15–19 лет, около 30% — у женщин 20–29 лет, 15–17% — после 30 лет⁹.

Впрочем, CIN и цервикальный рак развиваются далеко не у всех заражён-

ных ВПЧ, в связи с чем многие исследователи придерживаются мнения, что в генезе неоплазий значима не только сама ВПЧ-инфекция, но и **другие** составляющие цервикального канцерогенеза. В настоящее время уже известен ряд факторов, существенно увеличивающих риск CIN.

Катализировать малигнизацию при персистирующей в организме ВПЧ-инфекции может **бактериальный вагиноз**: на его фоне, по данным метаанализа 2011 года (n=6372), риск прогрессирования CIN в злокачественную опухоль возрастает **на 51%**^{10,11}. Причин тому, как выясняется, несколько. С уменьшением количества лактобактерий во влагалище естественная система противоопухолевой защиты начинает «пробуксовывать»: снижаются концентрации перекиси водорода и образуемой с её участием хлорноватистой кислоты, нарушается клеточный цикл¹². В процессе жизнедеятельности самих анаэробов, колонизировавших влагалище, выраба-

тываются канцерогенные нитрозамины и муцинразрушающие ферменты (к примеру, сиалидаза), повреждающие слизистую оболочку не только влагалища¹³, но и шейки матки. Кроме того, женщины с бактериальным вагинозом становятся более уязвимыми к различным инфекциям, на фоне которых развивается дефицит местных иммунных реакций¹⁴.

Нарушение гормонального гомеостаза — ещё одна составляющая цервикального канцерогенеза. Дисбаланс половых гормонов с уменьшением эстрогеновых влияний негативно отражается на микроэкологии влагалища: в условиях дефицита эстрогенов клеток эпителия слушивается меньше, что приводит к недостатку гликогена, который служит пищей для лактобактерий. На этом фоне молочнокислые бактерии уступают место условно-патогенной микрофлоре и развивается бактериальный вагиноз, об онкогенном потенциале которого уже говорилось ранее. Более того, доказана связь между превышающими физиоло-

[CIN и цервикальный рак развиваются далеко не у всех женщин с ПВИ. Многие исследователи считают, что в развитии неоплазий чрезвычайно значимы и **другие** составляющие цервикального канцерогенеза. В настоящее время уже известен ряд факторов, существенно увеличивающих риск CIN.]

ВПЧ-инфекция: неукротимая стадийность

В заражённой клетке папилломавирус может существовать вне её хромосомы (эписомальная стадия), и тогда форму паразитирования ВПЧ определяют как доброкачественную, а может встраиваться в ДНК клетки (интегрированная стадия) — в этом случае подразумевают опасность злокачественной трансформации.

В зависимости от внутриклеточной формы паразитирования вируса выделяют три ступени инфекционного процесса¹⁵.

Персистенция папилломавируса в организме. ВПЧ существует в эписомальной форме и никак о себе не заявляет — клинические проявления отсутствуют, патологических изменений в клетках не наблюдают, определить наличие инфекта в организме можно только при помощи методов, позволяющих выявить ДНК вируса.

CIN. Жизненный цикл папилломавируса протекает одновременно в эписомальной и интегрированной формах. Ресурсы иммунной системы ослабевают, и часть вирусов проникают в ядро клетки. На I стадии неопластической

трансформации плоскоклеточного эпителия иммунная система, хотя и слабо, проявляет свою активность. Когда же её потенциал оказывается полностью исчерпан или возникают благоприятные условия для дальнейшего прогрессирования ПВИ, иммунная система окончательно теряет контроль над жизненным циклом вируса, и CIN I постепенно прогрессирует в CIN II, затем в CIN III и далее в инвазивный рак¹⁶.

Карцинома. ВПЧ-инфекция протекает исключительно в интегрированной форме. Встроившись в геном, ВПЧ запускает свой ключевой механизм озлокащивания — делецию (а по сути — «выброс») гена *E2*, в результате чего «отключается» его контроль над транскрипцией генов *E6* и *E7* и начинается их сверхэкспрессия. Белки E6 и E7 инактивируют основные протеины-регуляторы клеточной пролиферации и дифференцировки, например p53. В силу необратимых нарушений в регуляции клеточного цикла деления CIN III прогрессирует в злокачественную раковую опухоль.

гичные значения концентрациями эндогенных прогестерона, андрогенов, эстрогенов и утолщением и ороговением эпителия цервикального канала.

В «содействии» ВПЧ-инфекции цервикальному канцерогенезу обвиняют также **вирус простого герпеса 2-го типа**. В 2012 году было установлено, что при сочетанном носительстве ВПГ-2 и ВПЧ 16-го или 18-го типа риск CIN возрастает **в 34 раза**, а карциномы — **в 61 раз**^{17,18}.

Современные возможности терапии CIN

Первопричина цервикальных диспластических процессов одна — ВПЧ, однако возможности её реализации многофакторны — вирусное начало и иммуносупрессия, дисбиоз влагалища и **нарушенный гормональный гомеостаз**. Всё это требует комплексной терапии. Однако, поскольку современные лечебные мероприятия при CIN в основном направлены только на деструкцию патологического очага и иммунокоррекцию, результаты настоящей работы, проведённой под руководством гинеколога-онколога, канд. мед. наук Изабеллы Петровны Аминовой и ставшей смелой попыткой воздействовать на «неприкрытые» составляющие патогенеза CIN, оказались весьма любопытными.

Лечение CIN независимо от степени тяжести проводили **позтапно**: патологический очаг иссекали при помощи аппарата радиоволновой хирургии и назначали иммуностимулирующее средство инозин пранобекс и препараты интерферонов, после чего **вторым этапом** в течение 6 мес женщины применяли вагинальную гормональную рилизинг-систему «Нова-Ринг»* в пролонгированном режиме «42+7» (в течение 6 нед, затем 7 дней перерыва и повторение схемы^{19,20}; срок службы одного влагалищного кольца составляет 3 нед). Эффективность терапии по окончании всех лечебных мероприятий оценивали по следующим критериям.

- Кольпоскопическая картина.
- Атипические клетки при цитологическом исследовании.
- ВПЧ-инфекция.
- pH влагалищного отделяемого.
- Состояние микробиоценоза влагалища.
- Клиническая симптоматика эндометриоза, миомы матки и заболеваний молочных желёз.

Результаты оправдали ожидания: модифицированная тактика лечения дисплазии шейки матки в сравнении с традиционной оказалась более действенной.

- ВПЧ элиминировался у подавляющего большинства женщин; инфицированность папилломавирусом снизилась до 18%.
- Кольпоскопическая картина нормализовалась у 86%: частота обнаружения слабо- и сильновыраженных атипических изменений сократилась, соответственно, с 68 до 4% и с 32 до 1%, признаков воспаления — с 71 до 20% ($p < 0,01$).

* Влагалищная рилизинг-система «НоваРинг», сравнительно новый метод гормональной контрацепции, ежедневно высвобождает 15 мкг этинилэстрадиола и 120 мкг этоноргестрела.



[Применение вагинальной рилизинг-системы на реабилитационном этапе после лечения дисплазии шейки оказывает профилактический эффект в отношении цервикального рака.]

- Микрофлора влагалища также восстановилась в большинстве случаев: умеренный и выраженный дисбиозы до лечения выявили у 57 и 21% пациенток соответственно, после терапии показатели улучшились до 15 и 7% ($p < 0,001$ и $p < 0,01$).
- Кислотность вагинальной жидкости вернулась к физиологическим значениям у 78%, тогда как до лечения нормальный pH имели только 32% ($p < 0,01$). Вместе с тем количество женщин с нормальным содержанием лактобактерий во влагалище увеличилось с 66 до 78% ($p < 0,05$).
- Частота дисбаланса ФСГ и ЛГ снизилась с 32 до 9% ($p < 0,01$), гиперандрогенизма — с 28 до 11% ($p < 0,001$), изменённого индекса инсулинорезистентности — с 30 до 12% ($p < 0,001$), повышенных показателей пролактина — с 16 до 7% ($p < 0,05$).
- Самочувствие улучшилось у 87%: распространённость альгоменореи сократилась с 27 до 5% ($p < 0,001$), мастодинии — с 35 до 9% ($p < 0,001$).
- В состоянии молочных желёз положительные изменения произошли практически у всех женщин с различными патологическими состояниями этого органа — 86%. Важно, что отрицательной динамики выявлено не было.
- Частота УЗИ-признаков хронического эндометрита уменьшилась с 36 до 11%, гиперплазии эндометрия — с 27 до 8%.

Влагалищное кольцо и цервикальный эпителий

О благотворном влиянии влагалищного кольца на цервикальный эпителий сегодня сообщают всё больше исследователей — количество научных работ на эту тему продолжает активно расти. Так, например, в одной из них²¹ было обнаружено, что при использовании влагалищного кольца у женщин с цервикальными эктопиями без хирургического лечения уже через 3 мес начинается **эпителизация** изменённых участков. В другом российском исследовании установили, что «НоваРинг» не только способствует сокращению площади цервикальных эктопий, но и оказывает терапевтический эффект в отношении доброкачественных заболеваний шейки матки — **эндометриозные гетеротопии**, например, подвергались регрессу уже через 6 мес использования влагалищного кольца²².

Не менее любопытный факт — многие авторы, изучавшие действие вагинальной рилизинг-системы на цервикальный эпителий, указывают на улучшение состояния **микробиоценоза**

влагалища^{21,22}. Это ещё раз доказывает, что одним из механизмов благотворного влияния вагинального кольца на слой клеток, выстилающих шейку матки, выступает поддержание нормального микробиоценоза влагалища (за счёт роста многослойного плоского эпителия, накопления в нём гликогена, десквамации и цитолиза его клеточных элементов), способствующего полноценной работе уже упомянутой ранее системы противоопухолевой защиты²³.

Примечательно, что влияние контрацептивного влагалищного кольца с этинилэстрадиолом и этоногестролом на цервиковагинальный эпителий было оценено в двух открытых многоцентровых (Австрия, Бельгия, Дания, Финляндия, Франция, Германия, Израиль, Нидерланды, Норвегия, Испания, Швеция и Великобритания) исследованиях, сходных по дизайну^{24,25}. В общей сложности в них приняли участие 3467 здоровых женщин, которые в течение года использовали кольцо «НоваРинг». Контрольное обследование, в том числе цитологический анализ цервикальных мазков, проводили через 6 и 12 мес. Полученные результаты позволили сделать вывод, что продолжительное использование этого гормонального средства как минимум не повышает риск цервикальных патологических состояний.

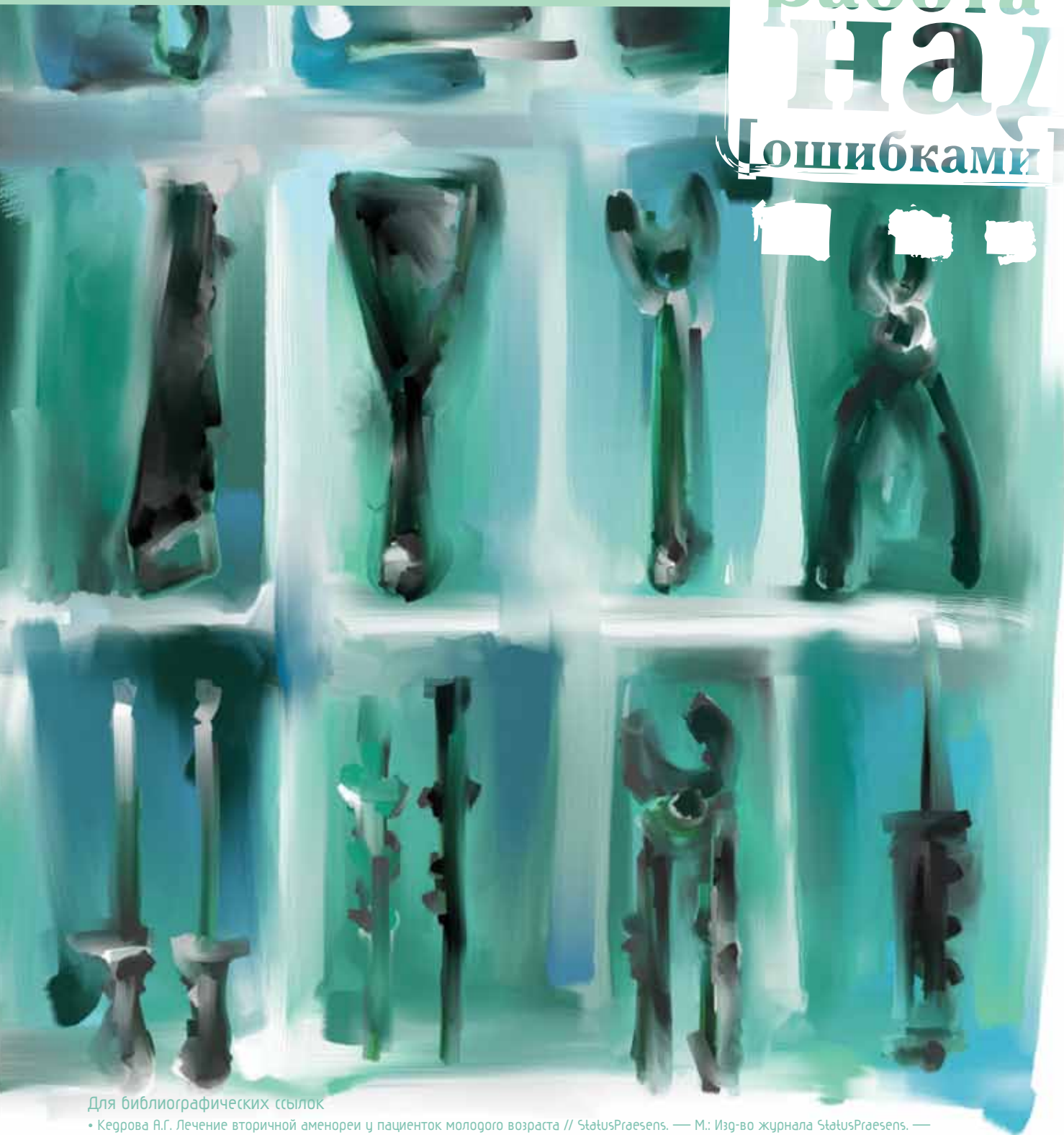
Более того, применение влагалищного кольца «НоваРинг» на реабилитационном этапе после лечения дисплазии шейки оказывает **профилактический** эффект в отношении цервикального рака. Этому способствует повышение вязкости шеечной слизи, ограничивающей проникновение в цервикальный канал патогенных микроорганизмов, а также активация механизмов местной иммунной защиты за счёт увеличения концентрации противовоспалительных интерлейкинов, Ig классов A, G, E²³.



Связь гормонального баланса и CIN — область знаний, в которой до настоящего времени остаётся много неизведанного. Одно ясно наверняка: цервиковагинальный эпителий гормонозависим. Именно поэтому **эндокринные аспекты цервикального канцерогенеза**, вероятно, станут одной из самых любопытных и активно изучаемых научных тем на ближайшее десятилетие.

И в завершение необходимо остановиться на трёх практически ценных выводах, следующих из проведённой работы. Первый: женщин с CIN вследствие высокой частоты сопутствующих гинекологических расстройств необходимо тщательно обследовать с включением в комплекс диагностических мероприятий УЗИ органов малого таза и молочных желёз, оценки состояния эндометрия, микробиоценоза влагалища, показателей гормонального статуса. Второй: при лечении CIN **необходима** коррекция сопутствующих патологических состояний, многие из которых способствуют злокачественной опухолевой трансформации. И третий: с целью реабилитации женщин репродуктивного возраста после лечения CIN целесообразно использовать влагалищную рилизинг-систему. **SP**

работа На Дошибками



Для библиографических ссылок

• Кедрова А.Г. Лечение вторичной аменореи у пациенток молодого возраста // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2014. — №5 [22]. — С. 89–95.

стержень преткновения

Лечение вторичной аменореи у пациенток молодого возраста



Автор: Анна Генриховна Кедрова, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства России» (Москва)

Копирайтинг: Юлия Бриль, StatusPraesens (Москва)

Нужна ли менструация современной женщине? Этот странный на первый взгляд вопрос всё чаще попадает в сферу интересов акушеров-гинекологов*, поскольку общий тренд современной медицины, ориентированной на потребности пациентов («потребителей медицинских услуг»), вкупе с расширившимися фармакологическими возможностями действительно позволяет женщине сильно сократить частоту менструаций или вовсе от них отказаться. По результатам опросов, около половины респонденток весьма категоричны и выбирают один ответ на вопрос «Как часто вы хотели бы иметь менструации?» — «Никогда»^{1,2}.

Парадокс, но это очевидно негативное отношение к ежемесячному физиологически обоснованному кровотечению резко меняет свой вектор, если менструации действительно «пропадают» в рамках синдрома вторичной аменореи, а молодая женщина ещё не успела реализовать свои репродуктивные планы. Развивается драматичная ситуация, требующая от практикующего гинеколога много знаний и терпения.

Современными возможностями подавления менструаций женщины охотно пользуются, но в случаях развития синдрома аменореи у большинства из них возникает вполне обоснованное беспокойство, что заставляет обратиться к врачу с просьбой «вернуть утраченное».

В загадочной ли женской душе дело? Отнюдь нет, ведь какими бы неприятными ни были симптомы менструального кровотечения, оно служит очевидным подтверждением **сохранности репродуктивной функции** — неизмеримо более значимой для молодых пациенток,

нежели комфорт и отсутствие ежемесячных неудобств, с которыми они вполне готовы мириться ради своих будущих детей.

У женщин репродуктивного возраста частота аменореи в целом составляет от 2 до 5%³, три четверти из которых — вторичные расстройства менструальной функции⁴. Особых статистических отличий по разным странам нет, но по всему миру специалисты отмечают, что число женщин с резкой остановкой менструальной функции постоянно растёт. Связано это прежде всего с ростом общей и гинекологиче-

* Именно так, например, называлась одна из пленарных секций в рамках VII Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: верии и контраверсии» (6–9 сентября 2014 года).

[Около половины женщин не желают терпеть ежемесячные неудобства и хотели бы отменить «критические дни» надолго, а ещё лучше — навсегда. Но лишь по собственной воле.]

Менструации в опале

Менструация, как никакая другая физиологическая особенность, во все времена провоцировала общество на выработку «социальных табу», чаще всего носящих ярко негативный характер. В былые времена, например, учёные мужи со всей серьёзностью и знанием дела сообщали о скисании еды и вина, о выкидышах у домашнего скота при появлении менструирующей женщины. Наказанием за грех — нарушение женщиной канонов семейной жизни — объясняли происхождение менструаций индейцы майя. Согласно их воззрениям, менструальная кровь непременно обращается в насекомых или пресмыкающихся, которых затем используют в колдовстве. И даже в наше время адепты многих религий не позволяют женщинам в «критические дни» появляться в святых местах и храмах.

Поистине «мистическую» связь обнаружил венский гинеколог Б. Шик (B. Schick) в 1910 году — от прикосновений рук менструирующей женщины быстрее увядают розы. Вещество, входящее в состав пота, он назвал «менструальным ядом» («menotoxin»). Однако, несмотря на представленные австрийским клиницистом другие факты токсического воздействия «менструального яда», современники не восприняли это сенсационное открытие всерьёз. Спустя полвека учёные «подтвердили» наблюдения Б. Шика — в 1957 году английский исследователь В. Пиклз (V. Pickles)* изучил состав менструального пота и не только подтвердил токсическое действие входящих в него веществ, но и идентифицировал их. Ими оказались уже известные к тому времени простагландины. Именно они, по заверению британского физиолога, были повинны в скоротечном увядании цветов³⁰². Эта тема не получила дальнейшего научного развития (очевидно, ввиду её абсурдности), а выявленный факт так и остался историческим анекдотом.

Однако в наступивший век эмансипации женщины сами не желают мириться с замыслом природы. Вопрос «А не является ли менструация "атавизмом" в современных условиях?» с лёгкой подачи Е. Коутиньо и С. Сигала (E. Coutinho, S. Segal) активно обсуждался в широкой читательской среде ещё 15 лет назад⁵. Ответ на аналогичный вопрос — «Нужна ли менструация современной женщине?» — искали специалисты и на «Сочинских контраверсиях» 2014 года. Действительно, дисменорея и болезненность молочных желёз, вздутие живота и тошнота, мигрень, отёки, лабильность настроения и гигиенические неудобства каждый месяц причиняют явный дискомфорт и при современных возможностях медицины кажутся абсолютным пережитком.

Современные женщины, по итогам опросов^{1,2}, «мечтают» отказаться от менструального дискомфорта. Но не от собственной репродуктивной функции.

* Pickles V.R. Prostaglandins and dysmenorrhea. Historical survey // Acta Obstet Gynecol Scand Suppl. 1979. Vol. 87. P. 7–12.

ской заболеваемости, с метаболическими расстройствами, обусловленными нерациональным образом жизни.

К тому же нужно учитывать, что вторичная аменорея яичникового и гипоталамо-гипофизарного генеза — не просто расстройство менструального цикла, а состояние, ассоциированное с **гипоэстрогенизмом**, — миной замедленного действия, которая, оставшись без надзора, через некоторое время (к счастью, обычно довольно продолжительное) «взрывается» сердечно-сосудистым риском, ранним остеопорозом и переломами, снижением качества жизни⁶.

Причинная множественность

Вторичная аменорея, безусловно, не самостоятельный диагноз, а синдром. Согласно современным классификациям⁷, о вторичной аменорее следует говорить при отсутствии менструаций в **течение 3 мес при регулярном цикле** (устаревший критерий — 6 мес). Причины вторичной аменореи множественны и гетерогенны — от физиологических функциональных нарушений до органических новообразований. Этиологические факторы вторичной аменореи в соответствии с уровнем поражения объединяют в три группы^{7,8}.

1. Патологические изменения в **эндометрии и цервикальном канале**, чаще всего травматического или инфекционного происхождения (8–10%). Естественно, во многих случаях на поверхности лежит очевидная связь с абортным анамнезом.

2. Функциональные расстройства **гипоталамо-гипофизарной оси**: гиперпролактинемия (20–25%), стресс (4–6%), значительное снижение массы тела (20–25%).

3. Изменения **яичников**: синдром резистентности (5–6%), синдром истощения (10%), синдром гиперторможения или ферментативной недостаточности (16–30%).

Как видно, причины столь разнообразны, что их точное описание всегда вызывает затруднения не только у больных, вынужденных вспоминать все нюансы своей жизни и развития за прошедшие годы, но и у врачей. Клиницисту при беседе с больной и сборе анамнеза важно акцентировать внимание на её психологических и личностных особенностях, образе жизни, наличии вредных привычек и характере питания, однако это не всегда возможно, так как пациентка может неадекватно оценивать своё пищевое поведение и образ жизни.

После исключения недоедания и стресса, которые требуют не столько медикаментозного вмешательства, сколько изменения жизненных привычек, лидерами причин вторичной аменореи можно признать яичниковый фактор и гиперпролактинемию, не забывая при этом о возможности их сочетания.

Как правило, такая гетерогенность причин ставит врача в ситуацию «гадания на кофейной гуще», вынуждая при этом назначать **симптоматическую терапию**. Именно поэтому оценка функционального состояния гипофиза, яичников, надпочечников, щитовидной железы, гормональные исследования помогут клиницисту точнее идентифицировать причину. Контроль за результатами симптоматического лечения (по динамическим параметрам — данные УЗИ, уровни гормонов, биохимические показатели) также может помочь прояснить патогенез синдрома. Однако независимо от причины вторичной аменореи в основе всегда лежит

один краеугольный камень — нарушение нейроэндокринной регуляции оси «гипоталамус—гипофиз—яичники». И в этой связи уместен краткий экскурс в современные представления о регуляции овариально-менструального цикла.

Репродуктивный патронаж

Реализацию прямой и обратной связи в нейроэндокринной регуляции обеспечивают нейромедиаторы и нейротрансмиттеры, либерины (в первую очередь люлиберин), гонадотропные гормоны, половые стероиды и специфические рецепторы к ним в каждом из пяти звеньев регуляции.

1. Центральная нервная система — кора головного мозга и экстрагипоталамические структуры (лимбическая система, гиппокамп, миндалевидное тело) — высший (первый) центр. О вовлечённости высшей нервной деятельности в регуляцию репродуктивной функции косвенно свидетельствует тот факт, что во время Второй мировой войны на популяционном уровне чаще возникала вторичная аменорея.

2. Гипоталамус, в медиобазальной части которого секретируется ГнРГ.

3. Гипофиз — его железистые клетки продуцируют гонадотропные гормоны (ФСГ и ЛГ).

4. Яичники.

5. Органы-мишени.

Прямая связь, заключающаяся в **стимулирующем** влиянии высших нервных структур на секрецию ГнРГ гипоталамусом, а затем и самого люлиберина на выработку ответных гормонов гипофиза, активирует и контролирует стероидогенез в яичниках. Обратная связь (**подавляющая**) включается при повышении концентрации половых стероидов в крови, которые, взаимодействуя с рецепторами выходящих уровней, блокируют их активность, а вследствие этого и синтез, например ГнРГ, что снижает продукцию ЛГ или ФСГ.

Применительно к лечебным стратегиям при вторичной аменорее из всего сказанного следует простой и понятный вывод: в процессе изменений, характерных для овариально-менструального



© neyda / iStock

[Как правило, после окончания приёма КОК гипоталамо-гипофизарно-яичниковая система без промедления восстанавливает своё «шефство» над фертильностью и менструальной функцией.]

цикла, **максимальную функциональную нагрузку** несут структуры гипоталамуса и гипофиза. Причём «нагружаются» в циклическом режиме **одни и те же клетки**! В отличие от яичниковых стероидсинтезирующих клеток, в каждом цикле образующихся *de novo*, секреторные нейроны аркуатного и преоптического ядер медиобазального и переднего гипоталамуса, а также гонадотрофы передней доли гипофиза не обновляются, и, следовательно, при чрезмерных «запросах снизу» их функциональная активность может нарушиться.

Лечение синдрома, а не болезни?

Понятный в целом патогенетический механизм нейроэндокринной дисрегуляции, возникающий при вторичной аменорее яичникового и гипоталамо-гипофизарного генеза, даёт возможность провести полноценную коррекцию и восстановить цикличность менструальных реакций. Причём следует стремиться к лечению **именно синдрома**, и этому синдромному подходу, учиты-

вая многофакторность вторичной аменореи, и нужно отдавать предпочтение.

Безусловно, важно, чтобы лечение было комплексным и индивидуализированным, с тщательным учётом профиля риск/польза^{9,10}, однако на сегодняшний день не разработаны чёткие стандарты и унифицированные подходы к лечению таких пациенток, а потому поиск оптимальной патогенетической терапии продолжается¹¹.

Многие женщины, предъявляя жалобы на «исчезновение менструаций», сообщают, что аменорею предшествовал сильный стресс. По этой причине фармакокоррекции всегда должно **предшествовать** изменение образа жизни (полноценный сон и отдых, психологические методики управления стрессом) и характера питания (достаточный рацион с включением необходимых макро- и микронутриентов при соблюдении нужной регулярности).

Универсальное медикаментозное вмешательство преследует одну простую цель (вытекающую из логики физиологической регуляции цикла) — **дать «отдых» перегруженной гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси** в надежде, что после периода покоя она сможет восстановиться и затем адекватно выполнять свои функции. При этом в силу возобновления ежемесячных кровотечений устранение стресса по поводу «пропавших менструаций» будет нести самостоятельную лечебную нагрузку.

Классика жанра

Один из классических подходов — назначить **комбинированные эстроген-гестагенные средства**, которые прочно закрепили за собой звание препаратов первой линии. Их применение обеспечивает возврат менструальноподобных реакций, угнетает продукцию андрогенов яичниками, а также позволяет поддерживать оптимальный уровень гормонемии, необходимый для системных эстрогенных и прогестероновых влияний^{12,13}. Уменьшение выраженности гиперандрогенизма особенно важно для пациенток с СПКЯ, поскольку именно чрезмерное андрогенное влияние наносит наиболее тяжёлый удар по внешности и самооценке молодых женщин, а следовательно, и по качеству жизни, усугубляя депрессивные состояния.

Кроме того, комбинированные гормональные средства в прямом смысле выключают «истощённую» гипоталамо-гипофизарную функцию, давая ей возможность отдохнуть и «перезагрузиться» за время лечения с тем, чтобы после прекращения терапии стержень гипоталамо-гипофизарно-яичниковой регуляции заработал в полную силу. Тем не менее у КОК для терапии больных репродуктивного возраста есть один большой недостаток — полная блокада овуляции во время лечения, которая у небольшой части пациенток может сохраняться ещё несколько месяцев после отмены контрацептивов (в противовес rebound-эффекту), что не очень



[Универсальное медикаментозное вмешательство при вторичной аменорею преследует одну простую цель — **дать «отдых» перегруженной гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе** в надежде, что после некоторого периода покоя она сможет восстановиться и затем адекватно выполнять свои функции.]

желательно, если молодая женщина в скором времени планирует беременность. Нельзя снимать со счетов и гормонофобическую предубеждённость многих женщин, что может стать причиной снижения комплаенса и свести усилия врачей к нулю.

Альтернативное гормоновосполнение

В норме в лютеиновую фазу цикла уровни ЛГ и ФСГ минимальны из-за повышенного содержания в крови эстрогена, прогестерона и ингибина А. Для восстановления нормального менструального цикла при вторичной аменорее в принципе вполне может быть достаточно добавления экзогенных гормонов, а смысла дополнительно блокировать всю гипоталамо-гипофизарную ось нет.

В этой связи отличную альтернативу КОК может составить сочетанное применение трансдермальной формы эстрогенов (в непрерывном режиме) и влагалищного геля с прогестероном (во вторую фазу цикла). Такая терапия обеспечит более щадящую поддержку физиологического менструального цикла. Так, результаты трёх одновременно проводимых мультицентровых исследований, включивших 127 женщин с вторичной аменореей в возрасте 18–44 лет, показали действенность, физиологичность и безопасность такой фармакокоррекции. Всем пациенткам были назначены эстрогены с чрескожным поступлением 50 мкг активного вещества в день и 8% гель прогестерона, вводимый вагинально в дозе 90 мг каждые 48 ч с 14-го по 26-й день¹⁴ (срок жизни жёлтого тела практически всегда составляет 12–14 дней).

Благодаря такой схеме лечения у женщин происходят дифференцировка железистых клеток эндометрия и их секреторная трансформация, восстанавливается циклическая менструальная реакция, ослабевают признаки гиперандрогенизма и других гормональных расстройств, нормализуется состояние вегетативной нервной системы и, что крайне важно, эмоциональный фон¹⁵. При недостаточном антиандрогенном влиянии (что бывает, например, при СПКЯ) можно добавлять андроген-

блокирующий агент, например спиронолактон (верошпирон 100–150 мг/сут с 5-го по 25-й день цикла)¹⁶.

Влагалищное введение прогестерона во вторую фазу искусственно создаваемого цикла обеспечивает хорошую защиту эндометрия от избыточной эстрогенной активации, что подтверждают клиничко-морфологические данные и результаты УЗИ^{17,18}. Цикл при такой схеме назначения прогестерона будет максимально физиологичным, что, конечно же, не обеспечит контрацепцию*, но в случае наступления беременности позволит перейти на поддерживающий режим прогестеронотерапии (ежедневное применение геля «Крайнон») в I триместре для профилактики невынашивания.

Важно, что, как и любая другая циклическая комбинированная гормонотерапия, лечебная схема «трансдермальный эстроген + влагалищный прогестерон» предоставляет гипоталамо-гипофизарному регулятору возможность

[При лечении женщин, планирующих беременность, КОК имеют большой недостаток — во время терапии полностью блокируется овуляция.]

«перезагрузки» для возврата полноценной контролирующей функции. Автор настоящей статьи имеет собственный клинический опыт применения трансдермальных форм эстрогенов и препарата «Крайнон» (влагалищный гель прогестерона) для восстановления менструального цикла у молодых пациенток.

Доверяй, но проверяй

Молодым женщинам 19–23 лет (n=17, средний возраст 21,3 года) с вторичной аменореей длительностью от 4 мес до 1,5 года, обусловленной СПКЯ, в постоянном режиме были назначены натуральные эстрогены в виде пластыря и влагалищный гель прогестерона. В рамках клинического эксперимента проводили обследование больных, которое включало в себя такие аспекты.

* Контрацептивного эффекта можно было бы достичь путём применения влагалищного геля «Крайнон» с 5-го по 26-й день цикла.

- Сбор анамнеза (образ жизни, характер питания, особенности менструальной функции, данные о фармакотерапии и приёме КОК).
- Антропометрическое исследование (в том числе вычисление индекса массы тела, измерение окружности талии).
- Общий осмотр (оценка телосложения, гирсутизма).
- УЗИ.
- МРТ головного мозга.
- Определение уровней гормонов (эстрадиол, прогестерон, тестостерон или 17-ОН-прогестерон, ФСГ, ЛГ, ТТГ, пролактин).

Средний возраст наступления менархе у участниц наблюдения составил $13,6 \pm 1,6$ года, что соответствует нормальным показателям. На дополнительные расстройства, такие как слабость, апатия, нарушение сна, раздражительность, обратили внимание врача 13 больных (76,5%). Беспокойство за

возможность будущего деторождения проявляли 65% пациенток, хотя на момент первичного обращения **никто из них не планировал наступление беременности в ближайшее время**. Результаты опроса показали, что 53% молодых женщин постоянно испытывали влияние таких неблагоприятных факторов, как низко- или высококалорийная диета, нерациональная физическая нагрузка, хроническое недосыпание, переутомление, нарушенный режим сна и отдыха. В этой связи перед началом лечения с пациентками и/или их родителями проводили беседу о важности изменения режима дня, питания и снижения стрессовых нагрузок. Необходимо отметить, что 41% пациенток имели повышенную массу тела — их индекс массы тела (ИМТ) составил $27–30 \text{ кг/м}^2$, а 26% молодых женщин, наоборот, явный дефицит массы тела (ИМТ $17–20 \text{ кг/м}^2$).

При изучении гормонального статуса оказалось, что у 12 больных (70,6%) средняя концентрация эстрогенов и прогестерона была снижена или нахо-

дилась в границах минимальных физиологических значений ($177,6 \pm 25,4$ пг/мл и $0,72 \pm 0,3$ нг/мл соответственно). Кроме того, у участниц исследования был выявлен **невысокий уровень гонадотропных гормонов**: так, значения **ФСГ** варьировали в пределах $2,58$ – $4,55$ МЕ/л, а уровень **ЛГ** имел более широкий диапазон значений — от $2,2$ до $9,12$ МЕ/л, при этом **соотношение ЛГ/ФСГ** почти во всех случаях составляло $0,72$ – $0,95^*$. Отчётливо прослеживалась интересная корреляция — чем длительнее был анамнез аменореи, тем более низкое значение имел этот коэффициент. Уровни пролактина и тестостерона у 14 женщин (82,4%) находились в границах нормальных значений, а у трёх (17,6%) — превышали их менее чем на 10%.

УЗИ показало, что размеры матки были изменены (длина тела и шейки, ширина тела и переднезадний размер): у четырёх участниц исследования они

были меньше нормальных значений, но общая тенденция — увеличение соотношения длины шейки матки к размерам тела — выявлена у всех остальных участниц исследования. У всех женщин яичники имели мультифолликулярную структуру разной степени выраженности, что зачастую сопровождается и ановуляторными циклами.

По окончании полного обследования для восстановления менструального цикла всем пациенткам была назначена **циклическая гормональная терапия** — насыщение эстрогенами на протяжении всех 28 дней цикла путём трансдермального введения 17β -эстрадиола в средней дозе 50 мкг/сут (препарат «Климара») и присоединение во второй фазе цикла (начиная с 14-го дня) влагалищного прогестерона 90 мг (8% гель «Крайнон», через день, 5–6 аппликаций в течение одного цикла). Во всех случаях удавалось добиться появления

менструальноподобных реакций в виде 1–3-дневных выделений.

Дополнительно молодые женщины принимали витаминно-минеральный комплекс, обязательно включающий витамин D₃, кальций, йод, цинк, медь, марганец, бор, лептин (что, согласно данным наблюдений^{20,21}, повышает шансы на восстановление цикла). В случае необходимости пациенткам корректировали функции щитовидной железы и нарушения углеводно-липидного обмена.

Такой комплексный подход к ведению пациенток с синдромом вторичной аменореи показал свою эффективность. 12 пациенток (70,6%) указали на восстановление цикла **и его сохранение на протяжении 12 мес после лечения** при хорошей переносимости гормональной терапии. У 7 женщин (41,2%) цикл восстановился через 6–7 мес, а максимальный период комплексного лечения (диета, двигательный режим, витамины и заместительная вспомогательная терапия) составил 12 мес. У пяти участниц (29%) наблюдения менструальноподобная реакция была нерегулярной, а при остановке терапии аменорея возобновилась, что потребовало в дальнейшем повышения дозы 17β -эстрадиола до 100 мкг/сут и более частого применения геля «Крайнон» — ежедневно с 14-го по 26-й день цикла.

Таким образом, **влияя на образ жизни** больных и подбирая индивидуально дозы и **режимы гормонотерапии**, наиболее идентичные натуральным, удалось восстановить менструальный цикл у всех 17 молодых пациенток.

В конкретном клиническом наблюдении было сложно оценить изолированную роль циклической гормональной терапии в комплексном лечении (например, её влияние на инсулинорезистентность или липидный профиль), поскольку рациональное питание, коррекция двигательной активности и другие оздоравливающие мероприятия со своей стороны также влияли на улучшение качества жизни женщин.

* Нормальные значения: ЛГ — $1,68$ – $15,0$, $21,9$ – $56,6$ и $0,61$ – $16,3$ МЕг/мл в фолликулярную, овуляторную и лютеиновую фазу соответственно; ФСГ — $1,37$ – $9,9$, $6,17$ – $17,2$ и $1,09$ – $9,2$ МЕг/л в фолликулярную, овуляторную и лютеиновую фазу соответственно. Соотношение ЛГ/ФСГ у женщин репродуктивного возраста находится в пределах $1,5$ – $2,0$.

[Альтернатива КОК — непрерывное «трансдермальное» поступление эстрогенов в сочетании с влагалищным гелем прогестерона (во вторую фазу цикла).]

Вызывают ли КОК вторичную аменорею?

Как правило, после окончания приёма КОК гипоталамо-гипофизарно-яичниковая система без промедления восстанавливает своё «шефство» над фертильностью и менструальной функцией. Последняя без каких-либо медицинских вмешательств возобновляется в течение 3–4 мес, и 85–90% женщин, прекративших использовать гормональную контрацепцию, могут спонтанно забеременеть в течение 1 года, что вполне соответствует биологической норме для никогда не принимавших КОК. Однако у 1–2% пациенток, завершивших длительный период использования комбинированной пероральной контрацепции, продолжается угнетение нейроэндокринной регуляции — развивается **синдром гиперторможения яичников**¹⁹. Причём понятие «длительный приём» весьма относительно: чаще всего он составляет 3 года и более, однако описаны случаи сохранения блокады гонадотропной функции после окончания приёма пероральных средств в течение нескольких месяцев^{8,19}. Помимо непосредственно вторичной аменореи, для этого ятрогенного расстройства характерно уменьшение размеров матки и истончение эндометрия. Лабораторно находят депрессию ФСГ и ЛГ; структура и размеры яичников при этом не нарушены¹⁹.

Чрезвычайно важно отметить, что этот синдром угрожает далеко не всем женщинам, а лишь тем, у которых недостаточность гипоталамического релизинг-гормона **генетически обусловлена**, а значит, имеется предшествующий дефект состояния всего стержня гипоталамо-гипофизарно-яичниковой регуляции^{8,19}. Таким образом, контрацепция, как лакмусовая бумага, высвечивает проблемные места в регуляторной оси, и говорить, что КОК вызывают вторичную аменорею, не вполне верно.

Аналогичный терапевтический подход М. Warren и В. Biller (1999)* показал даже лучшие результаты. Секреторные изменения в эндометрии (по данным гистологического исследования) были обнаружены в 100% биоптатов; у 82% пациенток (n=127) в течение 3 мес появилось менструальноподобное кровотечение, а после окончания терапии восстановился собственный цикл. При этом лечение (и эстрогенизацию, и циклическую прогестеронотерапию) хорошо переносили все женщины.

В целом возвращение «критических дней» крайне положительно оценивают и врачи, и женщины. Для клинициста это свидетельствует о **включении естественной гипоталамо-гипофизарной регуляции**, а для пациентки — подтверждает успешность терапии, что придаёт результату ещё и выраженный позитивный психологический эффект, улучшает эмоциональный настрой и приверженность нормализации образа жизни. Всё это очень важно не только для возобновления собственной менструальной функции, но и для сохранения хрупкого баланса всей гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Последнее критически необходимо для профилактики infertility у молодых женщин.

Частота наступления беременности после такого лечения напрямую зависит от исходной причины вторичной аменореи. Большие сложности в достижении зачатия, например, возникают у пациенток с СПКЯ. По данным экспертов, из-за преследующей таких больных ановуляции беременность наступает лишь у двух женщин из десяти²², однако достигнутый эффект от описанных терапевтических мероприятий позволяет создать условия для успешной медикаментозной стимуляции овуляции, а это, в свою очередь, в разы повышает вероятность наступления желанной беременности. Так, после применения кломифена у пациенток с СПКЯ частота зачатия увеличивается до 35%, а эффект от использования препаратов ГнРГ достигает 60%, в 3 раза повышая шансы молодой женщины реализовать своё материнское предназначение²².



В ситуациях «побеждённой» аменореи ежемесячные менструации вызывают у пациенток настоящую радость — раз восстановилась менструальная функция, значит, восстановится и фертильность. Да, дискомфортно, однако сама по себе беременность и уж тем более роды, равно как и послеродовой период, приносят гораздо больше неудобств и довольно бесцеремонным образом заставляют менять образ жизни. Тем не менее этот «дискомфорт» никому не кажется чрезмерным, поскольку он — часть женской репродуктивной жизни.

Кстати, и к менструациям тоже желательно относиться именно таким образом — как к обязательному атрибуту будущего материнства. **SP**

* Warren M.P., Biller B.M., Shangold M.M. A new clinical option for hormone replacement therapy in women with secondary amenorrhea: effects of cyclic administration of progesterone from the sustained-release vaginal gel Crinone (4% and 8%) on endometrial morphologic features and withdrawal bleeding // Am. J. Obstet. Gynecol. 1999. Vol. 180. P. 42–48.

Инновационная лекарственная форма прогестерона с непрерывным контролируемым высвобождением, специально разработанная для целенаправленной доставки в орган-мишень — матку, минуя системный кровоток



Эффективность*:

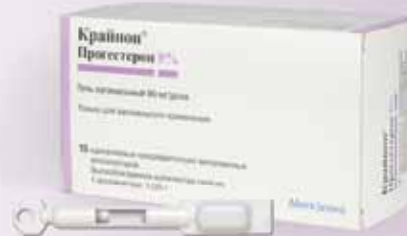
- Микронизированный прогестаген
- Идентичен натуральному прогестерону, вырабатываемому в организме

Уникальность механизма действия*:

- Прямая доставка прогестерона в ткани матки
- Контролируемое непрерывное высвобождение прогестерона (постоянная концентрация в эндометрии)
- Минимум системных побочных действий
- Эффективность не зависит от влагалищной секреции
- Защита от инфекционных агентов (pH ~ 4,5)

Качество жизни*:

- Одноразовый внутривлагалищный аппликатор, отличающийся удобством применения — 1 раз в сутки



* Yanushpolsky E, et al. Crinone vaginal gel is equally effective and better tolerated than intramuscular progesterone for luteal phase support in vitro fertilization-embryo transfer cycles: a prospective randomized study. Fertil Steril 2010; 94:2596-9; Gibbons WE, Toner JP, Hamacher P, Kolm P. Experience with a novel vaginal progesterone preparation in a donor oocyte program. Fertil Steril. 1998; 69:96-101; March C, Nakamura R. Presented at the 7th International Congress on the Menopause, June 20-24, 1993; Stockholm, Sweden; Инструкция по медицинскому применению препарата Крайнон®

Merck Serono

MERCK
Living Innovation

ООО «Мерк»
125445, Москва, ул. Смольная, 24Д
тел. (495) 937-33-04, факс: (495) 937-33-05; www.merck.ru
Информацию о нежелательных явлениях
также можно направлять по адресу safety@merck.ru

Реклама

Библиографию см. на с. 116–119.

Осторожно: аборт!

Для библиографических ссылок

• Дикке Г.Б. Медикаментозный аборт в России: реалии и перспективы // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2014. — №5 [22]. — С. 96—101.

StatusPraesens



ветер перемен. разум победит?

Медикаментозный аборт в России: реалии и перспективы

Бегеговала: Римма Аветисян, StatusPraesens
(Москва)

Медикаментозный аборт вошёл в клиническую практику российских акушеров-гинекологов в 1999 году. Однако за прошедшие 15 лет метод всё ещё не нашёл широкого распространения в нашей стране. Сегодня удельный вес фармакологического аборта в России составляет чуть более 8%, в то время как в Европе этот показатель многократно выше: 38% — в Норвегии и Дании, 40% — в Англии, 64% — в Швеции и около 70% — в Финляндии¹.

По мнению экспертов, одним из главных «тормозов» для более широкого внедрения медикаментозного аборта в практическое здравоохранение служит тот простой факт, что гарантированную государством бесплатную медицинскую помощь по прерыванию нежеланной беременности органы обязательного медицинского страхования а priori трактуют как «прерывание хирургическим методом». Соответственно, и ОМС оплачивает только хирургические аборты. И хотя за последние 2 года в решении этого вопроса достигнут существенный прогресс, работы предстоит ещё очень много.

Сегодня уже 36 территорий РФ сумели реорганизовать нормативную базу и включили медикаментозный аборт в программы ОМС. Таким образом, у женщин, проживающих в этих регионах, появилась реальная возможность воспользоваться наиболее безопасным методом прерывания нежеланной беременности.

О путях достижения поставленной задачи редакция журнала SP обстоятельно побеседовала с самым информированным экспертом по медикаментозному прерыванию беременности — докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН Галиной Борисовной Дикке.

SP Галина Борисовна, как продвигается внедрение медикаментозного метода в программу госгарантий?

Галина Дикке (Г.Д.): Прежде всего мне бы хотелось пояснить, для чего это необхо-

димо. Программа госгарантий даёт право женщине прервать нежеланную беременность бесплатно, однако в нашей стране до недавнего времени по умолчанию эту процедуру осуществляли лишь хирургическим методом. Включение медикаментозного метода в предоставляемый государством «бесплатный пакет услуг» позволяет выполнить аборт в установленные сроки и максимально безопасно, что даёт возможность сохранить репродуктивную функцию для её благополучной реализации в будущем. Те регионы, которые одними из первых провели такие реформы (Бурятия, Кемеровская и Тюменская области), уже демонстрируют положительную динамику в уменьшении частоты как постабортных осложнений (в 3–4 раза), так и **летальных исходов**, в частности за счёт снижения числа криминальных вмешательств (по данным проф. Н.В. Артымук, их число в Кемеровской области за прошедшие 5 лет с момента внедрения в ОМС в 2009 году уменьшилось в 15 раз). Кроме того, очевидны преимущества в отно-

шении финансовой составляющей этих программ: каждая тысяча медикаментозных абортов, проведённых как альтернатива хирургическому методу, позволяет сэкономить почти полмиллиона рублей.

В течение последних 2 лет количество регионов, включивших медикаментозный аборт в программу госгарантий, увеличилось до нескольких десятков. Однако останавливаться на достигнутом недопустимо! В составе РФ 85 субъектов, и многие из них ещё не «охвачены» прогрессивными технологиями.

SP Существуют ли помехи со стороны госаппарата для более широкого распространения медикаментозного аборта?

Г.Д.: Масштабы внедрения непосредственно связаны с масштабами мышления. До тех пор пока госслужащие воспринимают нежеланную беременность как резерв для повышения рождаемости, перспективы у дня завтрашнего довольно скромны. Во всяком случае, решение проблемы демографических

«недостач» в стране путём ограничения доступа к прерыванию беременности — мера весьма сомнительная.

Дело в том, что основные причины аборта — **социальные**, и как раз на этом необходимо сосредоточить внимание государству. Это путь предоставления реальных социальных гарантий в достаточном объёме женщине — будущей матери, семьям с детьми, но, видимо, он требует значительных затрат, а ограничение доступности аборта **ошибочно** видится более лёгкой альтернативой.

[Включение медикаментозного метода в предоставляемый государством «пакет услуг» позволяет выполнить аборт максимально безопасно, что благоприятно сказывается на статистических показателях.]

Однако в погоне за улучшением статистических показателей (главное внимание здесь уделяют, конечно же, абортам по желанию женщины) чиновники не замечают **другой** точки для приложения усилий. Количество самопроизвольных и вынужденных (по медицинским показаниям) абортов возросло в 2 раза — суммарно с 10,3% в 1991 году до 23,8% в 2012-м, что непосредственно отразилось и на темпах воспроизводства населения. К примеру, за один только 2012 год **по медицинским показаниям** была прервана или **досрочно самопроизвольно** завершена 247 561 беременность, и это число наглядно демонстрирует, какой демографический ресурс регулярно теряет наша страна.

Причём речь идёт не только о перинатальных потерях! Несмотря на исключение из статистики абортов в сроках 22–27 нед (теперь эти цифры попадают в раздел преждевременных родов), 38,9% материнских смертей в связи с абортом наступает именно после прерывания беременности по медицинским показаниям, а 36,1% — при самопроизвольных выкидышах (остальные 25% приходится на криминальные и внебольничные). Ситуация складывается крайне тревожная, и при этом **никаких системно**

метода, не ассоциированного с летальными исходами. Да и в нашей стране в регионах, которые уже давно используют этот способ прерывания беременности, накоплена достаточно внушительная доказательная база, свидетельствующая о его безопасности. Например, в Орловской области медикаментозный аборт в поздние сроки применяют уже 7 лет, и за всё это время не было зафиксировано **ни одного** случая материнской смерти.

SP Галина Борисовна, вы вскользь упомянули криминальные аборт... Какова их доля в общей структуре?

Г.Д.: Показатель криминальных абортов отражает степень доступности к получению медицинской помощи при нежеланной беременности для некоторых категорий граждан. Особенно много незаконных вмешательств в Москве, где этот показатель в 14 раз превышает общероссийский, тогда как медицинские (легальные) аборт выполняют в 2 раза реже (37 против 74,3%). Кстати, в отношении самопроизвольных абортов ситуация тоже непростая — в столице они происходят в 3 раза чаще, чем в других городах (соответственно 50,2 против 17,8% к общему числу абортов). «Вклад» Москвы в общее количество криминальных абортов в 2011 году составил 33,8% (246 случаев). Такую же печальную статистику демонстрируют ещё три региона — Тверская (27,8% — 202 случая), Новосибирская (8,3% — 60 случаев) области и Хабаровский край (7% — 51 случай).

SP Несколько изменилось отношение медицинских работников к различным способам завершения беременности за 2 года, прошедшие с момента утверждения Приказа Минздрава №572н?

Г.Д.: Мне кажется, что я уже частично ответила на этот вопрос — именно за последние 2 года «популярность» медикаментозных абортов существенно возросла. За это время их количество в структуре способов прерывания беременности увеличилось в 2 раза, достигнув 8,2% в среднем по РФ. В регионах, где методика была внедрена в систему ОМС, увеличение составило до 30%. В текущем году максимальный показатель демонстрирует Кемеровская



Галина Борисовна **Дикке** — докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН, член Российского общества акушеров-гинекологов, член Российского общества гинекологов-эндокринологов, экспертного совета Российской ассоциации «Народонаселение и развитие», член Восточно-Европейского альянса «За репродуктивный выбор» (EEARC), международный консультант ЮНФПА/ООН, национальный эксперт и тренер ВОЗ по безопасному аборту, автор более 260 научных работ.

область — 38%. Безусловно, приказ достаточно прогрессивный, хотя бы по причине того, что операция дилатации и кюретажа в нём совсем исключена из методов, рекомендованных к использованию. Хуже обстоит дело с индуцированными абортами в поздних сроках беременности: положения в Приказе №572н на сегодняшний день сформулированы недостаточно чётко и определённо...

SP А перспективен ли в настоящее время перевод медикаментозного аборта в амбулаторное звено?

Г.Д.: Во всём мире медикаментозный аборт — амбулаторная процедура. В нашей стране предусмотрено его выполнение в **стационаре дневного пребывания** из-за особенностей лекарственного снабжения медицинских учреждений, что создаёт организационные трудности. Их преодоление позволит использовать методику действительно в соответствии с международными стандартами. В частных медицинских центрах, где такого барьера нет, фармаборт выполняют амбулаторно. Не следует забывать и о другом современном методе — вакуумной аспирации, — который тоже можно применять в учреждениях первичной медицинской помощи.

SP Какой нормативной базой сегодня следует пользоваться врачам при выборе способа прерывания нежеланной беременности?

Г.Д.: Это уже упомянутый Приказ Минздрава №572н, а также инструкции к препаратам. Последние определяют юридическую обоснованность использования мифепристона в дозе 200 мг или 600 мг. Оригинальные протоколы применения мифепристона рекомендовали его назначение внутрь в дозе 600 мг с последующим использованием аналогов простагландина. Однако в ходе многочисленных исследований, результаты которых отразились непосредственно на рекомендациях ВОЗ, было установлено, что для прерывания беременности вполне достаточно и одной таблетки мифепристона (200 мг)². Если учесть общее удешевление самой процедуры после этих изменений, становится понятно, почему проф. В.Е. Радзинский делает важный организационный вывод, что «теперь медикаментозный аборт стал дешевле хирургического»^{*}.

Ещё один важный документ, позволивший внести ясность в этот вопрос, — Письмо Минздравсоцразвития РФ от 23 марта 2012 года №12-1/10/2-2744, согласно которому полномочия федеральных органов государственной власти в сфере здравоохранения по выдаче разрешений на применение новых медицинских технологий **упразднены**. Теперь при лицензионном контроле организаций, осуществляющих медицинскую деятельность, не может быть проверок по соблюдению медицинских технологий, разрешённых к применению, в порядке, установленном ранее.

Хотелось бы обратить особое внимание читателей SP, что в настоящее время предусмотрены санкции за нарушение показаний и сроков («дней ожидания»), установленных законодательством в сфере охраны здоровья для проведения искусственного прерывания беременности, в виде системы штрафов:

^{*} См. статью В.Е. Радзинского «Гражданская позиция» [StatusPraesens. 2013. №5 [16]. С. 37].



© mimos / Shutterstock.com

для граждан — от 3 до 5 тыс. руб., для должностных лиц — от 10 до 30 тыс., для юридических лиц — от 100 до 150 тыс. Кроме того, уже были прецеденты судебного наложения штрафов на медицинские организации за нарушение Закона «О рекламе» от 13.03.2006 года №38-ФЗ (ред. от 18.07.2011 года), поскольку в России размещение информации о получении такой услуги, как аборт, имеет определённые ограничения.

SP: (коро ли, на ваш взгляд, мы сможем перевести прерывание беременности на поздних сроках (до 22 нед) на «рельсы» безопасной методики?

Г.Д.: Только после того, как данное показание включают в инструкции к препаратам мифепристона и мизопростолу или после утверждения Федеральных клинических рекомендаций, которые могут стать нормативной основой этой методики в нашей стране. А пока реализация права женщин на безопасный аборт может быть осуществлена на основании приказов местных органов самоуправления и заключения врачебной комиссии (согласно ФЗ №323 и Приказу МЗ РФ №502н), принимающей решение в отношении каждой конкретной пациентки.

SP Существует ли в настоящее время в России возможность выполнить медикаментозный аборт до 63 дней аменореи?

Г.Д.: Тут всё не так просто. С одной стороны, ни один из ныне действующих нормативных документов не ограничивает на прямую сроки медикаментозного аборта ни 42, ни 63 днями аменореи (кроме инструкций к препаратам). Таким образом, теоретически можно брать за руководство к действию признанные международные протоколы, например рекомендованные ВОЗ в 2012 году, причём на всех сроках, разрешённых законом (до 22 нед)². Однако, поскольку любые осложнения аборта в настоящее время сразу попадают под пристальное внимание проверяющих органов и даже медицинских юристов,

выступающих на стороне пациентов, на сегодняшний день проводить медикаментозный аборт в сроках от 42 до 63 дней аменореи возможно только в тех регионах, где на основании **приказов местных органов самоуправления** утверждены соответствующие клинические протоколы.

SP Какова, на ваш взгляд, идеальная схема всей процедуры прерывания нежеланной беременности? (сколько должно быть «дней тишины», когда лучше консультировать по вопросам последующей контрацепции, нужна ли заблаговременная госпитализация, как лучше всего вести реабилитационный период?

Г.Д.: Для оказания качественной медицинской помощи при аборте необходимо соблюдать чёткую этапность, учитывающую как подготовку женщины к аборту, так и послеабортный период.

1. Подготовка перед абортом включает консультирование, определение срока гестации, лабораторное обследование (теперь это только мазок отделяемого из влагалища, группа крови и резус-фактор), обсуждение метода прерывания беременности и вида обезболивания, решение сопутствующих проблем, таких как психологическая поддержка, правовая помощь, профилактика инфекционных осложнений, консультирование при ВИЧ/СПИДе, подготовка шейки матки (по показаниям при вакуум-аспирации).

2. Прерывание беременности квалифицированными специалистами в условиях лечебного учреждения (в том числе амбулаторно) с использованием современных методов и соблюдением санитарно-гигиенических стандартов.

3. Послеабортное ведение — профилактика осложнений, **контрольный осмотр**, информирование о сроках восстановления способности к зачатию после процедуры, рекомендации по контрацепции и мерам по предотвращению ИППП, соблюдение гигиенических мероприятий.

Период от момента обращения женщины по вопросу аборта до его непосредственного выполнения («дни тишины») строго определён ФЗ №323 и обсуждению не подлежит: 48 ч — до 8 нед гестации, 7 дней — до 8–10 нед и 48 ч — до 11–12 нед.

Прерывание беременности на ранних сроках не требует госпитализации. Скажу больше: и на поздних в ней нет особой необходимости на этапе подготовительных мероприятий, которые вполне могут быть проведены и в амбулаторных условиях. Исключение составляют тяжёлые соматические заболевания.

С целью профилактики инфекционных осложнений после хирургического аборта рекомендован курс антибактериальной терапии. Аналогична тактика и при медикаментозном аборте, но только у пациенток групп риска по инфекцион-

ным осложнениям и нарушению репродуктивной функции. К таковым относят женщин, перенёсших самопроизвольный аборт или неразвивающуюся беременность, что сопровождается хроническим эндометритом, при наличии ИППП, нарушениях гормональной регуляции, частой смене половых партнёров. К группе риска по нежеланной беременности и осложнениям после её прерывания относят также женщин с низким социально-экономическим статусом (это 59% от всего населения России). Важно понимать, что неосложнённый медикаментозный аборт не служит причиной бесплодия или иных отдалённых осложнений и обычно не требует специального восстановительного лечения (реабилитации).

Важный и обязательный компонент медицинской помощи при аборте — консультирование по контрацепции с целью предотвращения повторной нежеланной беременности. Рекомендация о том, что всем женщинам после аборта необходимо назначать именно КОК для «реабилитации», не имеет доказательной базы. Экспертами ВОЗ определены общие рекомендации для женщин после аборта: все современные методы контрацепции могут быть использованы сразу после неосложнённого аборта в I триместре.

При этом противозачаточное средство женщина должна **выбрать сама** на основании индивидуальных предпочтений, располагая информацией, предоставленной врачом. Только в этом случае она будет использовать выбранный метод правильно и длительно. Применение гормональных препаратов (оральных или пролонгированного действия — гормональных рилизинг-систем) следует начинать в день выполнения аборта (при медикаментозном — в день приёма мифепристона). Внутриматочные системы, содержащие медь или левоноргестрел, рекомендовано вводить сразу: после окончания манипуляций — при вакуум-аспирации и в день контрольного осмотра (между 9-м и 14-м днями) — при медикаментозном аборте. В ряде исследований было показано, что раннее назначение контрацепции повышает приемлемость метода и увеличивает количество пользователей^{3,4,5}.

SP Сможем ли мы сформировать установку среди населения на предпочтение безопасного аборта кюретке?



[В ходе исследований, отражённых в рекомендациях ВОЗ, установлено, что для прерывания беременности достаточно и одной таблетки мифепристона (200 мг).]

Г.Д.: Эту установку необходимо сформировать прежде всего **у самих врачей**. Ведь если женщина обратилась в медицинское учреждение, в котором не применяют медикаментозный метод, у неё не остаётся никакого выбора, кроме как согласиться на кюретаж, не так ли? Безусловно, при получении соответствующей информации женщина вправе отказаться от хирургического аборта и обратиться в другое лечебное учреждение. «Потеря» пациентов, в свою очередь, ускорит процессы «отречения» от кюретки в структурах, где её применяют по сей день.

У россиян необходимо формировать другую установку — предупреждение нежеланной беременности на основе планового использования современных методов контрацепции, среди которых наиболее эффективными считают пролонгированные обратимые методы, позволяющие исключить неудачи за счёт ошибок со стороны пользовательниц.

SP Какие ещё действия, по вашему мнению, для этого необходимы и что уже сейчас предпринимается (социальная реклама, обучающие программы в вузах)?

Г.Д.: Вне всяких сомнений, программы обучения в вузах и в процессе последипломного образования определяют перспективы будущего. Необходимость правильного применения современных методов была определена на втором этапе проекта ВОЗ и МЗ РФ «Стратегическая оценка политики, программ и услуг в области непланируемой беременности, аборт и контрацепции», который в настоящее время реализуется в Свердловской области: в группе врачей, прошедших обучение, в течение последующих 12 мес частота осложнений после выполнения аборта методом вакуум-аспирации снизилась в 20 раз по сравнению с предыдущим годом.

Возможность обеспечить высокое качество медицинской помощи по прерыванию беременности зависит от эффективного **мониторинга** этого процесса — наблюдения, оценки, гарантии и повышения качества. Тщательный сбор стандартных статистических данных, постоянный контроль и оценка на уровне лечебно-профилактических учреждений — ключевые компоненты обратной связи и управления качеством оказываемых услуг.

SP Что бы вы хотели сказать от себя прогрессивным акушерам-гинекологам — аудитории нашего журнала?

Г.Д.: Хочется подчеркнуть, что необходимо сконцентрировать все силы на создании условий, исключающих нежеланную беременность и, как следствие, аборт. Речь идёт о мотивировании каждой конкретной пациентки к использованию контрацепции и об оказании помощи в её выборе. Тем не менее даже при самой высокой приверженности тому или иному методу всегда есть риск зачатия, пусть и незначительный. Поэтому потребность в аборте сохраняется, а значит, он должен быть безопасным для жизни и здоровья женщины, что определяет и здоровье общества в целом.

SP Уважаемая Галина Борисовна, спасибо большое за содержательное интервью. Успехов вам! **SP**

Библиографию см. на с. 116—119.

Уважаемые коллеги!
ЗАО «Пентрофт Фарма» спешит предложить Вам
антикризисные цены
на комплекты для проведения
медикаментозного аборта.

МИЗОПРОСТОЛ
4 таблетки
600 мкг

МИФЕПРИСТОН
1 таблетка
200 мкг

комплект

450**
рублей/комплект от 500 шт.

500**
рублей/комплект от 100 шт.

550**
рублей/комплект от 50 шт.

650**
рублей/комплект до 50 шт.

**Доставка в указанную цену не включена и будет добавлена при необходимости
Заказать комплекты препаратов и задать интересующие Вас вопросы Вы можете у менеджеров ЗАО «Пентрофт Фарма» по многоканальному телефону

(495) 788-77-46

а также получить предварительную информацию на сайтах:
www.ru486.ru, www.misoprostol.ru

Номер рег.удостоверения "Мизопролол" - ЛС-002019 от 22.09.11
Номер рег.удостоверения "Мифепристон" - ЛС-000914 от 18.10.11



Клини- ческий Прото- кол

Для библиографических ссылок

• Куликов А.В. Клинические рекомендации по интенсивной
терапии синдрома гиперстимуляции яичников //
StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. —
2014. — №5 [22]. — С. 103–109.

StatusPraesens

синдром гиперстимуляции яичников: неотложные состояния

Клинические рекомендации по интенсивной терапии синдрома
гиперстимуляции яичников

Авторы: Александр Вениаминович Куликов, докт. мед. наук, проф. кафедры анестезиологии и реаниматологии Уральского ГМУ (Екатеринбург); Ефим Муневич Шифман, докт. мед. наук, проф. кафедры анестезиологии и реаниматологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва); Сергей Васильевич Сокологорский, докт. мед. наук, проф., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва); Александр Львович Левит, докт. мед. наук, проф., зав. отделением анестезии и реанимации ОКБ №1 (Екатеринбург); Эдуард Владимирович Недашковский, докт. мед. наук, проф., Северный ГМУ (Архангельск); Игорь Борисович Заболотских, докт. мед. наук, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии Кубанского ГМУ (Краснодар); Денис Николаевич Уваров, канд. мед. наук, доц., Северный ГМУ (Архангельск); Геннадий Викторович Филиппович, анестезиолог-реаниматолог, НЦ АГиП им. В.Н. Кулакова (Москва); Алексей Леонидович Калинин, главный анестезиолог-реаниматолог г. Находка, начальник родильного дома Находкинской ГБ (Находка); Андрей Анатольевич Матковский, канд. мед. наук, зав. отделением анестезии и реанимации ОПЦ (Екатеринбург); Аким Семёнович Быков, канд. мед. наук, анестезиолог-реаниматолог ОПЦ (Екатеринбург); Сергей Геннадьевич Абабков, анестезиолог-реаниматолог ОПЦ (Екатеринбург); Светлана Владимировна Кинжалова, канд. мед. наук, зав. отделением анестезии и реанимации Уральского НИИ ОММ (Екатеринбург); Игорь Викторович Братищев, канд. мед. наук, анестезиолог-реаниматолог, ГКБ им. С.П. Боткина (Москва); Сергей Германович Дубровин, канд. мед. наук, зам. главного врача ОКБ №1 (Екатеринбург)

Активное развитие вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) не только помогает женщинам решить проблемы бесплодия различного генеза, но и сопряжено с всевозможными осложнениями. Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) считают одним из самых опасных последствий ВРТ. Впервые синдром был описан в 1943 году как «*syndrome d'hyperlutéinisation massive des ovaires*», а первый летальный исход от СГЯ по причине почечной недостаточности зарегистрировали в 1951 году. Однако до сих пор синдром недостаточно известен широкому кругу врачей, особенно анестезиологам-реаниматологам, поэтому могут возникнуть определённые трудности как с диагностикой СГЯ, так и с проведением адекватного лечения в тех случаях, когда пациентка нуждается в интенсивной терапии.

Основная цель описываемых клинических рекомендаций — представление основных положений о СГЯ с точки зрения проведения интенсивной терапии и профилактики возможных осложнений, поскольку активное внедрение ВРТ в программы лечения бесплодия и прогрессивное уве-

личение частоты стимуляции суперовуляции неизбежно ведёт к росту встречаемости этого осложнения. Данные клинические рекомендации в 2013 году утверждены президиумом общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов-реаниматологов».



Положение 1.

Синдром гиперстимуляции яичников: дефиниция

Синдром гиперстимуляции яичников (ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS) — **гетерогенный синдромокомплекс ятрогенной природы**, возникающий, как правило, в ответ на последовательное введение гонадотропинов (ФСГ в первой фазе цикла; овуляторная доза ХГЧ) при классической индукции овуляции или контролируемой гиперстимуляции яичников (в другой терминологии — стимуляции суперовуляции), проводимой в качестве одного из основных компонентов программ ВРТ.

Распространённость СГЯ отмечена в 10,6–14% всех циклов ВРТ, а тяжёлые формы встречаются до 5%. Частота летальных исходов колеблется от 1/45 000 до 1/500 000 женщин.

Положение 2.

Планируя стимуляцию гиперовуляции, необходимо учитывать факторы риска СГЯ

К **общим факторам** риска СГЯ относят:

- возраст женщин менее 35 лет;
- астеническое телосложение;
- синдром поликистозных яичников;
- высокий исходный уровень эстрадиола в крови (более 1500 пг/мл);
- большое количество зрелых фолликулов после стимуляции суперовуляции — более 35 (по некоторым данным, более 10);
- стимуляцию суперовуляции мочевыми гонадотропинами (меногон, хумегон и др.) в анамнезе;
- стимуляцию овуляции и/или поддержку второй фазы менструального цикла препаратами ХГЧ («Прегнил», «Овигон» и др.);
- высокие дозы гонадотропинов;
- наступление беременности;
- эпизоды СГЯ в анамнезе.

Возникновению СГЯ также способствуют **биологически активные вещества**:

- хорионический гонадотропин человеческий;
- сосудистый эндотелиальный фактор роста;
- эстрадиол;
- ренин-ангиотензиновая система яичника;
- кинин-калликреиновая система яичника;
- интерлейкин-6;

[Зачастую при стимуляции суперовуляции в протоколах ВРТ врачи сознательно выходят за рамки физиологических параметров, преследуя одновременное созревание многих фолликулов.]

- простагландины;
- инсулин;
- фактор Виллебранда;
- цитокины;
- молекулы адгезии эндотелия;
- гистамины;
- эндотелин-1.

Наименьший уровень риска развития СГЯ отмечен при таких условиях, как:

- возраст женщин старше 36 лет;
- «спокойные» яичники, слабо отвечающие на медикаментозную стимуляцию;
- ожирение;
- наличие всего нескольких зрелых фолликулов после стимуляции суперовуляции.

Положение 3.

Для проведения адекватной интенсивной терапии необходимо учитывать особенности патогенеза СГЯ

Механизмы патогенеза СГЯ на сегодняшний день до конца не ясны. Очевидно, что организм женщины запрограммирован **на моноовуляцию** и созревание, как правило, одного или, что значительно реже, двух преовуляторных ооцитов.

Зачастую при стимуляции суперовуляции в протоколах ВРТ врачи сознательно выходят за рамки физиологических параметров, преследуя одновременное созревание многих фолликулов. Поэтому считается, что повышенное количество жидкости, содержащейся в фолликулах, запускает **первичный механизм заболевания**. Этому также способствуют высокие концентрации биологически активных веществ, таких как эстрадиол, прогестерон, гистамин, простагландины и др. В результате происходит образование множественных кист яичников и системное перераспределение жидкости в организме с формированием асцита, гидроторакса и даже анасарки. Спектр и выраженность симптоматики зависят от степени тяжести синдрома, для которого характерны следующие **симптомы**:

- увеличенные размеры яичников;
- яичниковые кисты;
- гиповолемия;
- гиперкоагуляция;
- асцит;
- гидроторакс;
- гидроперикард;
- тромбозы магистральных сосудов при тяжёлых формах СГЯ.

СГЯ чаще возникает после переноса эмбрионов в полость матки. Считают, что раннее развитие синдрома приводит к более тяжёлым формам заболевания и чаще способствует самопроизвольному прерыванию беременности. Крайне редко встречается СГЯ на фоне самой стимуляции суперовуляции, поскольку подавляющее большинство симптомов появляются сразу же **после пункции фолликулов** или накануне переноса эмбриона. Поэтому манифестация СГЯ может наступить как после пункции фолликулов, так и **на 10-й день** после неё и позже.

Позднее начало синдрома чаще наблюдают в циклах зачатия, и для него характерно более агрессивное течение.

В результате гиперстимуляции яичников происходит увеличение их объёма, индукция неоангиогенеза, гиперпродукция гормонов и некоторых вазоактивных веществ — компонентов ренин-ангиотензиновой системы и цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО и СЭФР). Всё это приводит к **выраженной воспалительной реакции и избирательному увеличению проницаемости капилляров** вновь образованных сосудов с последующим массивным выходом экссудата во внесосудистое пространство — развиваются асцит, гидроторакс и гидроперикард. Следует отметить, что **интерстициального отёка у пациенток с СГЯ нет** (по крайней мере, до формирования полиорганной недостаточности).

Последствия этого патологического процесса таковы:

- гиповолемия и гемоконцентрация;
- большие потери белка;
- формирование полисерозитов;
- нарушение почечной перфузии;
- олигурия;
- нарушение функции печени;
- развитие абдоминальной гипертензии;
- развитие острой дыхательной недостаточности;
- тромбоэмболические осложнения.

Гиповолемию усугубляют рвота и нарушение энтерального приёма жидкости и пищи. Эти же факторы становятся главными в генезе олигурии, что **исключает применение диуретиков** для её коррекции. Увеличенные яичники формируют болевой синдром, который может **имитировать картину «острого живота»**. Поэтому острая хирургическая патология требует дифференциальной диагностики с синдромом гиперстимуляции яичников.

Теоретически, согласно закону Старлинга, лечебная тактика в виде инфузии синтетических (гидроксиэтилкрахмала, ГЭК) и природных (альбуминов) коллоидов в сочетании с коррекцией гипонатриемии кристаллоидами могла бы способствовать сохранению жидкости во внутрисосудистом пространстве и уменьшать потерю воды в различные полости. Однако на практике эти мероприятия далеко **не всегда оказывают эффект** как при профилактических инфузиях ГЭК и альбуминов, так и при интенсивной терапии. Дело в том, что в последние годы механизмы фильтрации и абсорбции воды между внутрисосудистым и внесосудистым секторами в капиллярах, описываемые законом Старлинга, подвергаются пересмотру. Активное изучение внутренней выстилки эндотелия капилляров — **гликокаликса** — показало, что при его повреждении происходит «утечка» альбумина и воды в интерстициальное пространство, и простым повышением коллоидно-онкотического давления не восстановить нормальный гомеостаз. Этого можно добиться только в тех случаях, когда наступает некоторый регресс системной воспалительной реакции и функция гликокаликса возвращается к норме.

Это **объясняет безуспешность инфузий** альбуминами и синтетическими коллоидами для уменьшения интерстициального отёка при сепсисе или выраженной воспалительной реакции другого генеза. Пока нет убедительных объяснений, почему при СГЯ интерстициальный отёк отсутствует и жидкость избирательно накапливается только в полостях (брюшной,

[Согласно закону Старлинга, лечебная тактика синтетическими и природными коллоидами в сочетании с коррекцией гипонатриемии кристаллоидами могла бы способствовать сохранению жидкости во внутрисосудистом пространстве. Однако на практике это не так.]

плевральной, перикардиальной), а также почему избирательно реагируют капилляры этих структур на провоспалительные медиаторы.

Положение 4.

Единого подхода к профилактике СГЯ нет

В отсутствие единых профилактических протоколов при СГЯ рекомендованы следующие предупреждающие методы:

- отмена цикла;
- отказ от введения ХГЧ с последующей контрацепцией в данном цикле;
- назначение низкодозного протокола стимуляции овуляции человеческим менопаузальным гонадотропином;
- переход на ЭКО в случае возникновения факторов риска при стимуляции моноовуляции;
- применение лапароскопии перед стимуляцией овуляции;
- назначение аГнРГ в качестве триггера овуляции;
- ранняя аспирация фолликулов из одного яичника;
- внутривенное введение раствора альбумина в день пункции;
- внутривенное введение раствора ГЭК;
- криоконсервация всех эмбрионов, отказ от их переноса в специализированном цикле;
- отказ от назначения препаратов ХГЧ в посттрансферном периоде в пользу препаратов прогестерона;
- отмена введения экзогенных гонадотропинов и ХГЧ до снижения уровня эстрадиола ниже критического — так называемая стимуляция «накатом» (coasting);
- проведение ЭКО в натуральном цикле.

Положение 5.

Тактика интенсивной терапии определяется степенью тяжести клинических проявлений СГЯ

Позднее развитие синдрома — более 7 дней после введения овуляторной дозы ХГЧ — связано с наступлением беременности и увеличением активности эндогенного хорионического гонадотропина. В этом случае развитие синдрома протекает более тяжело, длится до 8–12 нед беременности с волнообразным усилением и ослаблением симптоматики (табл. 1).



Таблица 1. Клинические проявления СГЯ в зависимости от степени тяжести

Степень тяжести	Проявления	Тактика лечения
Лёгкая	Вздутие живота. Умеренная боль в животе. Яичник менее 8 см	Госпитализация не показана. Лечение проводят амбулаторно
Умеренная	Умеренная боль в животе. Тошнота и рвота. Асцит по данным УЗИ. Яичники размером 8–12 см. Уровень E_2 1500–4000 пг/мл	Лечение амбулаторное, при необходимости — госпитализация в профильное отделение. Инфузионная терапия. Профилактика и лечение тошноты. Профилактика гипопротеинемии
Тяжёлая (в дополнение к перечисленным)	Клинический асцит, иногда гидроторакс. Артериальная гипотония (АД сист менее 90 мм рт.ст. или снижение на 40 мм рт.ст. у гипертоников), ортостатическая. Олигурия: диурез менее 0,5 мл/кг/ч. Гемоконцентрация (гематокрит более 45%). Гипопротеинемия, гипонатриемия, гиперкалиемия. Лейкоцитоз более 15×10^9 . Яичники более 12 см. Уровень E_2 4000–6000 пг/мл	Показана госпитализация в отделение анестезиологии и реанимации. Инфузионная терапия. Обезболивание. Коррекция гипопротеинемии. Нутритивная поддержка. Профилактика, лечение тошноты и рвоты. Тромбопрофилактика
Критическая (в дополнение к перечисленным)	Напряжённый асцит и массивный гидроторакс, тампонада сердца. Гематокрит более 55%. Олигоанурия: диурез менее 0,5 мл/кг/ч. Тромбоэмболические осложнения (венозный или артериальный тромбоз). Нарушения сознания. Аритмия. Быстрая прибавка массы тела: более 1 кг/сут. Острое повреждение лёгких (ОПЛ) или острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Сепсис. Уровень E_2 более 6000 пг/мл	Показана госпитализация в отделение анестезиологии и реанимации. В дополнение к перечисленным методам лечения: удаление гидроторакса, гидроперикарда и асцита. Возможны показания к ИВЛ. Возможно прерывание беременности

Положение 6.

Показания для госпитализации при СГЯ

- Выраженная боль в животе или перитонеальные симптомы.
- Тяжёлая тошнота и рвота, нарушающие приём пищи и жидкости энтерально.
- Прогрессирующая олигурия или анурия.
- Напряжённый асцит.
- Одышка или тахипноэ.
- Артериальная гипотония, головокружение или обморок.
- Выраженный электролитный дисбаланс (гипонатриемия, гиперкалиемия).
- Гемоконцентрация: гематокрит более 45%.
- Патологические тесты функции печени (нарастание билирубина, АСТ, АЛТ).

[Увеличенные яичники и экссудат вызывают раздражение брюшины и формируют болевой синдром, который может имитировать картину «острого живота».]

Положение 7.

При поступлении в стационар обязательны консультации акушера-гинеколога, анестезиолога-реаниматолога и хирурга (для дифференциальной диагностики СГЯ с острой хирургической патологией)

Положение 8.

Пациенткам с СГЯ необходимы комплексные клинико-лабораторные и функциональные обследования

- УЗИ органов брюшной полости для определения размера яичников и степени асцита.
- Рентгенография лёгких для определения степени гидроторакса.
- ЭКГ.
- Лабораторное исследование крови: общий белок, альбумин, натрий, калий, хлор, эритроциты, гематокрит, гемоглобин, лейкоциты, креатинин, билирубин, АСТ, АЛТ, глюкоза, тромбоциты, фибриноген, МНО, АЧТВ.
- Общий анализ мочи.

Положение 9.

Интенсивная терапия СГЯ направлена на устранение угрожающих жизни осложнений и носит симптоматический характер

- Инфузионная терапия.
- Обезболивание.
- Лечение тошноты и рвоты.
- Тромбопрофилактика.
- Нутритивная поддержка.

Положение 10.

Инфузионная терапия — важнейший компонент интенсивной терапии СГЯ

Инфузионная терапия при СГЯ направлена на решение следующих задач.

- Коррекция гиповолемии (кристаллоиды, при неэффективности — коллоиды) устраняет артериальную гипотонию, восстанавливает диурез и уменьшает гемоконцентрацию.
- Нормализация уровня натрия в плазме (растворами натрия хлорида) восстанавливает осмотический баланс.
- Применение природных (альбуминов) и/или синтетических (ГЭК) коллоидов стабилизирует онкотический баланс. При назначении инфузионной терапии учитывают степень тяжести СГЯ.
- При лёгкой и средней степени СГЯ показано введение кристаллоидов по 500—1000 мл/сут и/или 10—20% р-ров альбумина по 100 мл (табл. 2). При возможности энтерального приёма пищи и жидкости (не менее 1000 мл/сут) внутривенное применение кристаллоидов в большом объёме может провоцировать увеличение потерь жидкости в полости и даже способствовать развитию внутрибрюшной артериальной гипертензии.

Таблица 3.

Характеристика синтетических коллоидов

Показатель	Модифицированный желатин	ГЭК 6%
Молекулярный вес (Mw), Da	45 000	130 000
Степень замещения (Ds)	—	0,42/0,4
Осмолярность, мосм/л	320	308/308
КОД, мм рт.ст.	33	36/36
Волемический эффект, %	100	100/100
Время волемического эффекта, ч	3—4	4—6/6
Максимальная доза, мл/кг в сут	200	50/50
Влияние на коагуляцию	0+	0+

- Полиэлектролитные сбалансированные кристаллоиды назначают в тех случаях, когда приём жидкости энтерально затруднён либо потери жидкости способствуют развитию гемоконцентрации, артериальной гипотонии и электролитным нарушениям. Так, при гипонатриемии (Na менее 135 ммоль/л) предпочтителен 0,9% р-р натрия хлорида (табл. 2).

Объём инфузионной терапии напрямую зависит от явных (объёма асцита, гидроторакса, рвоты, диуреза) или скрытых (невозможности приёма жидкости энтерально) потерь и может достигать до 3000—4000 мл/сут. В этом случае в состав инфузионной терапии обязательно включают препараты ГЭК по 500—1000 мл для увеличения коллоидно-онкотического дав-

Таблица 2. Характеристика некоторых кристаллоидных растворов для инфузионной терапии*

Инфузионная среда	Содержание в 1000 мл, ммоль/л						Осмолярность, (мосм)
	Na	K	Ca	Mg	Cl	Носители резервной щёлочности	
Плазма крови	136—143	3,5—5	2,38—2,63	0,75—1,1	96—105	—	280—290
Интерстициальная жидкость	145	4	2,5	1	116	—	298
0,9% р-р натрия хлорида	154	—	—	—	154	—	308
«Рингер»	147	4	6	—	155	—	309
«Рингер лактат», «Раствор Хартмана»	130	4	3	—	109	лактат 28	273
«Рингер ацетат»	131	4	2	1	111	ацетат 30	280
«Стерофундин изотонический»	140	4	2,5	1	127	малат 5, ацетат 24	304
«Йоностерил»	137	4	1,65	1,25	110	ацетат 3,674	291
«Плазма-Лит 148»	140	5	—	1,5	98	малат и ацетат по 27	294

* При наличии можно использовать и другие кристаллоиды.

ления плазмы, поскольку высокая эффективность коллоидных препаратов (табл. 3) в лечении СГЯ не уступает альбумину (при значительно более низкой стоимости), а предпочтение следует отдавать сбалансированным растворам ГЭК. Но в целом в настоящее время недостаточно доказательств преимущества какой-либо инфузионной среды в лечении СГЯ (RCOG, 2006).

При тяжёлых формах с развитием асцита, гидроторакса, олигурии, гемоконцентрации, гипопроteinемии (общий белок менее 45 г/л, альбумин менее 20 г/л) необходимо сочетать указанную выше инфузионную терапию с внутривенным введением 10% р-ра альбумина по 300 мл/сут (20% р-ра — по 200 мл/сут), поскольку только препаратами ГЭК адекватное коллоидно-онкотическое давление уже не обеспечить. При выраженной дегидратации и нарушении функции почек препараты ГЭК противопоказаны.

Большие объёмы вводимой жидкости и агрессивная инфузионная терапия могут усиливать поступление жидкости из сосудистого русла в брюшную и плевральную полости и даже способствуют развитию и прогрессированию абдоминального компартмент-синдрома (синдрома внутрибрюшной гипертензии). После стабилизации гемодинамики, нормализации коллоидно-онкотического давления плазмы и электролитных расстройств, восстановления диуреза — уже в первые

часы (сутки) после госпитализации необходимо резко сокращать объём внутривенно вводимых растворов, заменяя их на энтеральный приём жидкости совместно с нутритивной поддержкой.

Инфузионная терапия не сможет полностью устранить все проявления СГЯ, а призвана только скорректировать наиболее тяжёлые последствия нарушений проницаемости сосудов. Учитывая длительность течения СГЯ, подобные курсы инфузионной терапии необходимо проводить и в дальнейшем.

Положение 11.

В комплекс интенсивной терапии включают следующие мероприятия

- Назначают обезболивающие препараты: анальгетики на основе парацетамола и/или опиатов (не рекомендованы нестероидные противовоспалительные анальгетики в связи с отрицательным эффектом на функцию почек).
- Используют противорвотные препараты (метоклопрамид).
- Включают энтеральное питание лечебными питательными препаратами в объёме не менее 1000 мл/сут.



© pxelepp / Бюнк

[Большие объёмы вводимой жидкости и агрессивная инфузионная терапия могут усиливать поступление жидкости из сосудистого русла в брюшную и плевральную полости и даже способствуют развитию и прогрессированию абдоминального компартмент-синдрома (синдрома внутрибрюшной гипертензии).]



- Применяют антагонисты дофаминовых рецепторов пролонгированного действия («Каберголин», «Норпролак») для блокировки взаимодействия VEGF с его специфическими рецепторами 2-го типа (VEGF-R2) на эндотелии капилляров и для уменьшения сосудистой проницаемости.
- Совместно с хирургом решают вопрос об удалении жидкости из плевральной или брюшной полости (по стандартным методикам).

Положение 12.

Тромбопрофилактику проводят на всех этапах госпитализации пациенток с СГЯ в виде нефармакологических (эластическая компрессия нижних конечностей) и фармакологических (низкомолекулярный гепарин подкожно в профилактических дозах) методов

У женщин в программах ВРТ риск тромбоэмболических осложнений (артериального и венозного тромбоза) примерно в 100 раз выше, чем в общей популяции.

Важное значение имеют исходное состояние здоровья пациентки и оценка риска тромбоэмболических осложнений **до начала лечения**. При этом учитывают следующие факторы: при перенесённом ранее и не связанном с приёмом эстрогенов эпизоде венозных тромбоэмболических осложнений пациенткам показано тестирование на тромбофилию.

При выявлении опасных в отношении развития тромбозов ситуаций необходимо **назначить профилактические** (при необходимости — лечебные) дозы низкомолекулярных гепаринов (табл. 4) до наступления гестации и продолжить их применение не только в течение всего срока беременности, но и в послеродовом периоде (как минимум до 6 нед).

Угрозу для жизни пациенток представляют следующие состояния.

- Тромбофилии с высоким риском тромбоза (дефицит анти-тромбина; комбинация гетерозиготной мутации протромбина *G20210A* и фактора V Лейдена; гомозиготная мутация фактора V Лейдена, гомозиготная мутация протромбина *G20210A*, антифосфолипидный синдром).
- Постоянный приём антикоагулянтов, таких как антагонисты витамина К («Варфарин») или дезагреганты (ацетилсалициловая кислота, тиеноперидины).

Таблица 4. Дозы низкомолекулярных гепаринов (НМГ) для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений

Препарат	Рекомендуемая профилактическая доза НМГ
«Эноксапарин»	20–40 мг 1 раз/сут
«Дальтепарин»	2500–5000 МЕ 1–2 раза/сут
«Надропарин»	0,3–0,6 мл (2850–5700 МЕ) 1 раз/сут
«Бемипарин»	2500–3500 ЕД подкожно 1 раз/сут

[СГЯ входит во все шкалы оценки риска тромбоэмболических осложнений во время беременности и требует проведения тромбопрофилактики низкомолекулярными гепаринами как минимум на этапе госпитализации в стационар.]

- Другие высокие факторы риска и/или их комбинация (перенесённый эпизод венозных тромбоэмболических осложнений).
- Ввиду доказанного тератогенного эффекта «Варфарин» и дезагреганты (тиеноперидины) при подготовке и во время беременности отменяются.

В случае развития тромбоэмболических осложнений при СГЯ в генезе тромбозов играют роль воспалительная реакция, повреждение эндотелия капилляров и гемоконцентрация. **СГЯ входит во все шкалы оценки риска тромбоэмболических осложнений во время беременности** и требует проведения **тромбопрофилактики** низкомолекулярными гепаринами как минимум на этапе госпитализации в стационар или на более продолжительное время в зависимости от сопутствующих факторов (тромбофилий).

Профилактика артериального тромбоза (ишемического инсульта, инфаркта миокарда) крайне затруднена, что связано с противопоказаниями для назначения основных препаратов — дезагрегантов (тиеноперидинов) — во время беременности. Единственный препарат ацетилсалициловой кислоты, имеющий доказательную базу эффективности и безопасности применения, — «Аспирин», который назначают после 13 нед беременности (исключая III триместр) в дозе 75 мг/сут при уже перенесённом эпизоде артериального тромбоза. Однако его применение требует информированного согласия пациентки.



Относительно **новая реанимационная патология** — синдром гиперстимуляции яичников — требует от врача анестезиолога-реаниматолога определённых знаний об этиологии, особенностях патогенеза и интенсивной терапии этого в большинстве случаев ятрогенного осложнения. Развитие тяжёлой и критической форм СГЯ сопровождается осложнениями, угрожающими жизни пациентки, а проблема лечения этих форм требует **междисциплинарного подхода**. Все существующие методы лечения носят сугубо симптоматический характер, и только разработка эффективной профилактики синдрома гиперстимуляции яичников может предотвратить развитие угрожающих жизни состояний. **SP**

Для библиографических ссылок

• Кегрова А.Г. Клинический разбор случая запущенного рака молочной железы // StatusPraesens. —
М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2014. — №5 (22). — С. 101–105.

StatusPraesens

ошибка: невнимательность или некомпетентность?

Клинический разбор случая запущенного рака молочной железы

Докладчик: Анна Генриховна Кедрова,
докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства
и гинекологии Института повышения
квалификации Федерального медико-
биологического агентства (Москва)

Авторы-обозреватели: Ольга Анатольевна
Вершинская, StatusPraesens (Москва)

«...Я, прогрессивный российский акушер-гинеколог и маммолог, <...> обещаю...» — с таких слов начинаются Правила маммологического скрининга*, принятые ведущими экспертами в области маммологии, акушерства, гинекологии и онкологии в рамках III Междисциплинарного форума «Медицина молочной железы» (проходившего 23–24 мая 2014 года в Москве).

Подобный, несколько восторженный клятвенно-торжественный стиль изложения серьёзного документа далеко не случаен, так как от чёткого следования принятым постулатам зависит своевременная диагностика и слаженная работа команды специалистов, а в конечном итоге — и жизнь пациентки, столкнувшейся с одним из самых страшных «бичей» современности — раком молочной железы.

Высочайшая востребованность и категорическая необходимость сформулировать наконец основные принципы скринингового обследования молочной железы были обозначены уже на самом первом утреннем заседании, открывшем форум. За ошибки диагностики, из-за которых была пропущена начальная стадия рака, пациентка (имеющая, кстати, среднее медицинское образование) заплатила очень высокую цену. Детальному разбору этой истории и посвятила своё выступление онколог, лауреат премии правительства РФ в области науки и техники, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации ФМБА России» Анна Генриховна Кедрова (Москва).

Представленный клинический случай инфильтративной формы рака молочной железы показал всю опасность, которую таят в себе нарушения алгоритмов диагностики в сочетании со склонностью больных к самолечению. Именно это привело пациентку (медработника!) к печальному исходу. На протяжении нескольких месяцев женщина с особо

агрессивной формой онкологического заболевания, опираясь на свои медицинские знания, занималась самолечением, ошибочно поставив себе диагноз «травма груди». Со временем, осознав тщетность своих усилий в попытке выздороветь, больная всё же обратилась в поликлинику, но и там врач, не обременяя себя сложностями диагностического поиска, поставил ошибочный диагноз розжистого воспаления кожи груди. Лишь спустя полгода полноценное обследование позволило поставить правильный диагноз и назначить оптимальную терапию инфильтративно-воспалительной формы рака. Однако к этому моменту болезнь достигла уже IV стадии.

Основной ошибкой врачей в этой истории следует считать нарушение правил скрининга и первичного обследования. Маммография (обязательная для всех женщин старше 35 лет вне зависимости от наличия жалоб) и при необходимости ультразвуковое исследование позволили бы диагностировать страшную болезнь на более ранней стадии и улучшить прогноз заболевания и жизни больной.

Цена организационных ошибок ничуть не ниже, чем клинических: и те, и другие затягивают сроки первичной диагностики. Данный клинический пример ещё раз продемонстрировал гетерогенность злокачественных проявлений, которые иногда «маскируются» под симптомы инфекционно-воспалительных болезней. Однако постулированные правила обследования позволяют обнаружить дополнительные признаки заболевания, что увеличивает вероятность правильной диагностики. Например, если вместо объёмных образований в молочной железе клиницист обнаруживает иную картину болезни, то цифровая маммография и ультразвуковое исследование помогут увидеть непальпируемые новообразования. Именно поэтому каждая женщина должна проходить **плановое обследование** для выявления начальной стадии рака молочной железы. В исключительной же компетенции

* Подробнее см. «Правила маммологического скрининга» в журнале StatusPraesens (2014, №1 [18], с. 120) или на сайте.

[Злокачественные проявления раз- нородны и иногда «маскируются» под симптомы воспалительных болезней.]

врача — назначить это обследование и проконтролировать его результат. Обсуждаемый случай показал: неважно, с каким именно заболеванием перепутали злокачественный процесс, поскольку произошло самое страшное — врачи пропустили **клинически манифестировавший** рак, а лечение его начали слишком поздно.

Досье

Пациентка Л. 51 года, жительница Московской области, по профессии медсестра. Опрос позволил установить, что её наследственность неотягощена, хронические соматические заболевания отсутствуют. Из репродуктивного анамнеза известно, что менархе наступило в 13 лет, менструальную функцию периодически нарушали дисменорея и предменструальный синдром с циклической масталгией. Детей двое, кормление грудью продолжала до 8 мес. В 49 лет женщина перенесла гистерэктомию в связи с гиперполименореей, обусловленной миомой матки. В период подготовки к операции (за 2,5 года до событий, лёгших в основу статьи) пациентке впервые назначили маммографическое исследование, в ходе которого обнаружили признаки фиброзно-кистозной болезни без очаговых образований (медикаментозного лечения по этому поводу больная не получала).

Комментарий СР. Перенесённое гинекологическое заболевание — один из прогностических знаков повышенного риска РМЖ, а циклические масталгии в сочетании с миомой матки скорее всего свидетельствовали о пролиферативном синдроме во всей репродуктивной системе. Всё это увеличивает вероятность онкологического заболевания в перименопаузальном и раннем менопаузальном возрасте более чем в 2,5 раза в сравнении с популяционным¹. У 76—80,8% гинекологических больных обнаруживают изменения в молочной железе^{2,3}. Обратная зависимость ещё более внушительна и составляет 115%, т.е. на каждую женщину с установленным или перенесённым маммологическим заболеванием приходится более одного гинекологического диагноза.

Очевидно, что при наличии подобныхстораживающих факторов пренебрегать оценкой онкологических рисков нельзя, поэтому такие пациентки должны проходить ежегодное маммографическое обследование, в то время как в популяционной группе (согласно Приказу №572н) кратность маммографии для женщин старше 35 лет составляет 1 раз в 2 года. В рассматриваемом клиническом случае эти требования не были соблюдены. Повышенную онкологическую настороженность надо проявлять при ведении женщин с отягощённым по раку семейным анамнезом: им следует рекомендовать дополнительное молекулярно-генетическое исследование крови на предмет выявления наиболее частых мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2*. Такой дополнительный генетический скрининг даёт возможность выделить группу женщин, у которых очевидна профилактическая «выгода» от ранней предупреждающей операции⁴.

История болезни

В феврале 2011 года женщина заметила, что кожа правой молочной железы (в проекции верхних наружного и внутреннего квадрантов) покраснела, стала «более плотной» на ощупь, появился незначительный зуд. Расценив данные изменения как последствия небольшой травмы груди, пациентка к врачу не обратилась. Кроме того, дискомфорт в молочных железах был для неё вполне привычным явлением. Опираясь на собственные медицинские знания и советы подруг, пациентка решила лечиться самостоятельно: она применяла мазь с гидрокортизоном, гомеопатические средства, лекарственные травы. Через 3 мес женщина отметила, что грудь стала более плотной, а площадь покраснения увеличилась. Окончательно убедившись в неэффективности самолечения, больная обратилась в поликлинику, где ей поставили диагноз **«рожистое воспаление»** и назначили антибактериальную терапию. Все рекомендации пациентка выполняла исправно, но уже через 3—4 нед образование в молочной железе стало резко болезненным при пальпации, приобрело бугристо-отёчную форму. Кроме того, к клинической картине заболевания присоединились новые «непонятные симптомы» — быстрая утомляемость и одышка.

Комментарий СР. Удивительным и непостижимым представляется тот факт, что женщине в возрасте 51 года с высоким онкологическим риском, обратившейся в поликлинику по поводу «непонятного» заболевания молочной железы, врач в **первую очередь** не назначил **рентгенологическое исследование** (последнее — 2,5 года назад), проигнорировав тем самым ведущее правило борьбы за снижение заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований — принцип онкологической настороженности. Неудивительно, что при таком отношении врачей доля запущенных форм в общей структуре впервые выявленных злокачественных заболеваний остаётся стабильно высокой.

Именно РМЖ — главная причина смерти российских женщин от онкологических заболеваний: ежегодно от злокачественных опухолей этой локализации умирают более 23 тыс. пациенток*, а в целом погибают около 70% заболевших. В разбираемом случае можно говорить не только об отсутствии онконастороженности у медперсонала, но и об организационных упущениях, а именно об игнорировании всех рекомендаций и алгоритмов диагностики заболеваний молочной железы. Комментировать эти действия сложно, так как они поистине необъяснимы.

Наконец-то обследование

В конце июня 2011 года женщина снова обратилась за медицинской помощью, но уже в другое медицинское учреждение. С этого момента проф. А.Г. Кедрова рассказывала уже о собственных наблюдениях. При **осмотре** пациентки было отмечено, что правая молочная железа больше левой, отёчна и напряжена; сосок внешне не изменён, но смещён латерально. В области соска и наружного верхнего квадранта заметны

* Такие данные озвучила министр здравоохранения РФ Вероника Скворцова на заседании Комитета Совета Федерации по социальной политике 17 июля 2012 года.

неравномерные участки «апельсиновой корки» с выраженной гиперемией с нечётким контуром; внешние размеры границ патологических изменений — более 10 × 8 см. При пальпации было отмечено тотальное уплотнение ткани всей железы, а глубокое исследование (резко болезненное для пациентки) позволило обнаружить бугристые диффузные образования в толще железы, также без чётких границ. Выделений из соска не было. Регионарные лимфатические узлы подмышечной группы оказались увеличенными (от 1,5 до 2,5 см) и смещались при пальпации. Надключичные и стернальные лимфоузлы имели нормальные размеры. Функциональных ограничений подвижности суставов рук не замечено.

Комментарий SP. Нередки случаи, когда начинающийся РМЖ имитирует проявления других заболеваний груди (например, посттравматические изменения или симптомы рожистого воспаления). Такие нехарактерные для местнораспространённого рака признаки, как интоксикация, повышение температуры тела, локальная гиперемия и гипертермия, довольно часто встречаются при воспалительно-инфильтративном злокачественном поражении молочной железы. Начальные симптомы при этой форме рака (выделяемого клиницистами в отдельную группу) часто имитируют мастит или рожистое воспаление. Однако бугристость, отёк и симптом «апельсиновой корки», обусловленные нарушением лимфооттока, уж очень характерны для злокачественного заболевания груди: их можно наблюдать не только при воспалительно-инфильтративной форме рака, но и при других местнораспространённых видах опухолей, что необходимо учитывать в дифференциальной диагностике. В любом случае вынести окончательный вердикт помогают рентгенологические методы, однако их результаты также могут оказаться недостаточно информативными при атипичских формах опухолей. Облегчить диагностический поиск помогают аппаратные методы (маммография, дополненная при необходимости ультразвуковым исследованием)⁵.

Хотя на самом деле не так уж и важно, с чем и почему врачи «спутали» РМЖ. О профессиональной некомпетентности говорит одно — ещё в феврале женщина должна была быть направлена на маммографию, чего не было сделано. Непростительно именно это.

И вот наконец спустя 6 мес после первичного обращения женщину направили на маммографию. Было подтверждено наличие онкологического процесса: при **гвусторонней маммографии** обнаружено изменение размеров, формы и плотности правой молочной железы с диффузным утолщением кожи. Правильный структурный рисунок железы отсутствовал, границы самой опухоли точно визуализировать **не удалось**.

Помимо образования в правой молочной железе при **рентгенографии грудной клетки** был диагностирован правосторонний плеврит. Компьютерная томография показала увеличение медиастинальных и бронхопульмональных лимфатических узлов. При цитологическом исследовании в **пунктате плевральной жидкости** обнаружили опухолевые клетки (в которых наблюдали выраженный ядерный полиморфизм и высокую митотическую активность — показатель высокой степени злокачественности).

Ультразвуковое исследование выявило чёткие утолщённые гиперэхогенные структуры кожи над проекцией правой мо-



© pixelbug / iStock

Скрининговые подходы — в России и в мире

Американское онкологическое общество (American Cancer Society, ACS)⁶ и Общество исследования молочной железы (Society of Breast Imaging, SBI)⁷ настоятельно рекомендуют проходить ежегодную маммографию женщинам с умеренным риском РМЖ начиная с 40 лет⁸. При более высокой угрозе онкологического заболевания молочных желёз дополнительно используют МРТ и УЗИ, причём первое профилактическое обследование назначают в более раннем возрасте. После 30 лет необходим генетический скрининг в группах риска семейного рака с целью выявления носительниц мутации генов *BRCA1* и *BRCA2*⁴.

В нашей стране возрастным критерием выбора того или иного метода обследования служит рубеж в 35/40 лет (в зависимости от того, к какому нормативному документу апеллируют: к Приказу №572н, более позднему и зарегистрированному в Министерстве юстиции РФ, или же к Приказу №154, принятому в «далёком» 2006 году и, соответственно, уже несколько «устаревшему»). Пока женщина не преодолела этот рубеж, при выявленных факторах риска и/или любых изменениях в молочной железе в качестве скрининга рекомендуют УЗИ и/или рентгеновскую маммографию. После 35/40 лет обязательно профилактическое маммографическое исследование с периодичностью 1 раз в 2 года (или чаще при наличии показаний). Если в семье обследуемой были выявлены случаи онкологических заболеваний молочной железы, крайне важно пройти ДНК-тест, позволяющий выявить мутации генов *BRCA1* и *BRCA2*, при обнаружении которых обязательна консультация онколога.

лочной железы, границы которых хорошо контрастировались с подлежащими гиподенсными подкожными тканями. В изменённой области молочной железы отмечали повышенную васкуляризацию с признаками неоваскуляризации (сосуды извитые, с тенденцией к слиянию с образованием «лакун»). Таким образом, через два дня данные дополнительного обследования позволили поставить женщине диагноз «Воспалительно-инфильтративный рак правой молочной железы T4dNxM1 (IV стадии)». Через неделю результаты гистологического исследо-

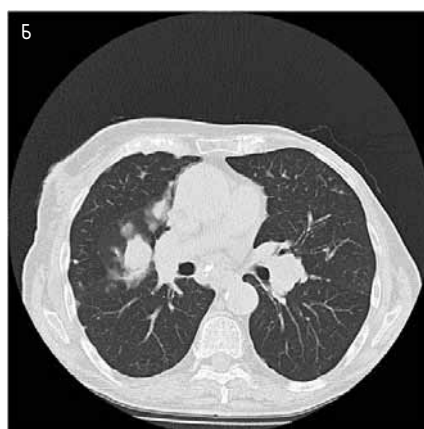
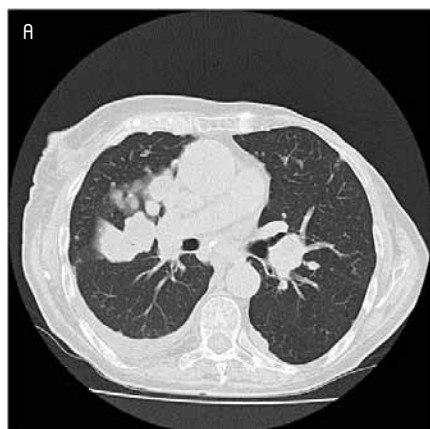
Лечение

В связи с большой распространённостью и диссеминированием заболевания, лечение начали с неoadъювантной химиотерапии, комбинации САР****, что обеспечило полную ликвидацию плеврального выпота (см. рисунок), а также способствовало уменьшению объёма первичной опухоли молочной железы и метастазов в лёгких. Достигнутый эффект от химиотерапии дал возможность выполнить операцию — мастэктомию. Дальнейшее послеоперационное лечение

[Парадоксальным и непостижимым представляется тот факт, что женщине в возрасте 51 года с высоким онкологическим риском, обратившейся в поликлинику по поводу «непонятного» заболевания молочной железы, врач в первую очередь не назначил рентгенологическое исследование.]

вания биоптатов опухоли и кожи (цель кожной биопсии — верификация опухолевой инвазии в дерму) подтвердили диагноз («инфильтративный муцинозный рак молочной железы с наличием раковых эмболов в сосудах кожи»). Гистоиммунохимический анализ позволил уточнить молекулярный подтип опухоли: «Люминальный В рак: ER+/PR+* (HR2/neu+)** Ki-67 62%***, воспалительно-инфильтративная форма РМЖ».

включало лучевую и повторную химиотерапию, гормонотерапию (ингибиторы ароматазы). В результате длительного и дорогостоящего комплексного лечения у тяжёлой больной наступила ремиссия заболевания. В настоящий момент пациентка находится на гормонотерапии, но прогноз болезни у неё крайне неблагоприятный. В этом «плохом прогнозе» повинна затянувшаяся на 6 мес постановка первичного диагноза, а точнее — некомпетентность врачей.



Результаты лечения ингибиторами ароматазы 2,5 мес: А — до лечения [КТ от 29.10.2012 года]; Б — после лечения [КТ от 14.01.2013 года]. К сожалению, прогноз неблагоприятный — в лёгких сохраняются метастазы.

Комментарий SP. Насколько могут помнить наши самые внимательные и неравнодушные читатели (а SP уже публиковал эту информацию в предыдущих выпусках журнала), согласно Правилам маммологического скрининга, каждую женщину старше 35 лет необходимо направлять на обследование, даже если у неё нет изменений в молочной железе! В этом и состоит суть скрининга — найти начальные изменения, которые ещё не сопровождаются клиническими симптомами. Очень обидно, что описываемый случай стал результатом некомпетентности врачей и самонадеянности самой пациентки-медработника. Упущенные для своевременного начала лечения 6 мес стали причиной неблагоприятного прогноза рака, так как за это время произошла диссеминация опухоли, появился плеврит. Для усовершенствования организационных мер (прежде всего скрининга) и совместной работы над ошибками на медицинских конференциях необходимо разбирать все случаи рака III–IV стадий. Только онконадзорность врачей может снизить количество запущенных случаев, а это означает сохранение жизней больных и экономию средств. Тот факт, что пациенткой была наша с вами коллега по цеху, ещё больше обостряет ситуацию — это означает, что ряд медработников не проявляют онконадзорность даже по отношению к своему заболеванию.

Что же дальше?

Перспективы и выводы

Представленный клинический случай показал типичный пример достаточно быстро протекающего онкологического заболевания с клинической картиной, очень похожей на абсцесс или рожистое поражение, — воспалительно-инфильтративного рака молочной железы с агрессивным характером роста. Та-

* ER /PR — гормон-рецепторы к эстрогенам и прогестерону.

** HR2/neu+ — рецептор семейства эпидермального фактора роста.

*** Ki-67 — индекс пролиферации (это антиген, экспрессию которого используют как маркер клеточной пролиферации), прогностический фактор исхода заболевания.

**** САР — схема полихимиотерапии: цисплатин, доксорубин и циклофосфан.

кая форма наблюдается в 1–5% случаев в общей структуре РМЖ, и, к сожалению, на сегодняшний день все попытки поиска однозначных факторов риска и прогноза для воспалительно-инфильтративной формы рака остаются практически безуспешными^{5,9,10}. И это, несомненно, опаснейшее опухолевое заболевание «пропускают» во всём мире, принимая его начальную симптоматику за проявления более частых «традиционных» инфекционно-воспалительных поражений груди.

Так что же делать? Поскольку воспалительный РМЖ часто сопряжён с диагностическими ошибками и потерянными в отсутствие специфической терапии временем¹¹, встаёт вопрос: как идентифицировать это злокачественное новообразование и «не упустить» пациентку? Ответ, как всегда, на поверхности — ни на секунду не забывать о том, что любые патологические изменения в молочной железе требуют дообследования женщины, и если она проходила маммографию более 1 года назад, обязательно следует направить её на цифровое маммографическое исследование. Для врача общей практики онкологическая настороженность должна быть не «пустым звуком», а важным принципом, соблюдение которого позволит спасти или продлить жизнь. Совершенно очевидно, что диагностику следует проводить с обязательным участием опытного онколога, а учитывая тенденцию регионарного и отдалённого метастазирования у этой опухоли (в лёгкие, печень и головной мозг), обязателен осмотр пациентки смежными специалистами: неврологом, окулистом, пульмонологом и др.

План обследования должен включать в себя тщательное изучение анамнеза, осмотр, пальпацию молочных желёз, лимфатических узлов, классическое физикальное обследование, маммографию и ультразвуковое исследование (для дифференциальной диагностики с абсцессом). Полученные результаты позволяют обнаружить показания к пункционной биопсии тканей молочной железы, которая также даёт возможность исключить/подтвердить абсцесс (например, если при пункции получен гной, содержимое необходимо отправить на бактериологическое исследование).

При подтверждённом РМЖ онкологи назначают лечение в соответствии с формой и распространённостью рака. Сегодня перед стартом терапии обязательно следует провести молекулярную диагностику или гистоиммунохимическое исследование: их результаты позволяют определить правильную тактику лечения, обычно комплексного, которое включает более двух методов специализированного вмешательства (хирургического, лучевого и гормонального лечения, химиотерапии).



Семимиллиардный житель планеты Земля Петя Николаев родился 31 октября 2008 года в Калининграде. Через 6 мес у его кормящей матери был выявлен РМЖ III стадии. Этот факт, который привёл на открытии форума проф. В.Е. Радзинский, трагичен сам по себе. За 9 мес беременности никто ни разу не пальпировал молочные железы этой женщины. Фактически халатность врача, не выполнившего элементарный осмотр и пальпацию молочных желёз беременной, не было назначено необходимое обследование. В данном случае ультразвуковая диагностика позволила бы выявить опасные изменения. Эта история также свидетельствует об утрате пре-

О пользе грудного вскармливания

К сегодняшнему дню накоплено большое количество доказательных данных об исключительной значимости естественного вскармливания для здоровья матери и ребёнка, и исследования в этом направлении продолжают. Несмотря на это, многие практикующие специалисты, к сожалению, до сих пор не достаточно информированы и подчас упускают из вида неоспоримые преимущества кормления грудью, и прежде всего в отношении профилактики РМЖ. Доказательная база огромна: в 2002 году учёные проанализировали массив данных 47 эпидемиологических исследований, проведённых в 30 странах мира. Оказалось, что суммарная продолжительность кормления грудью более 12 мес в течение жизни на 28% снижает риск онкологических заболеваний груди (ОР 0,72; 95% ДИ 0,65–0,8) и яичников (ОР 0,72; 95% ДИ 0,54–0,97)¹². При этом с каждым последующим годом кормления относительный риск РМЖ уменьшается на 4,3% (95% ДИ 2,9–5,8; $p < 0,0001$)¹³.

Протективный эффект был подтверждён даже в популяции носительниц мутантного гена *BRCA1*: грудное вскармливание в течение года снижало риск рака на 32% (ОР 0,68; 95% ДИ 0,52–0,91; $p = 0,008$); при кормлении более 2 лет в указанной популяции отмечали снижение риска заболевания вдвое (ОР 0,51; 95% ДИ 0,35–0,74)¹⁴.

[Любые изменения в груди требуют дообследования женщины. Обязательный минимум — маммография и УЗИ.]

словутой «онкологической настороженности» у многих врачей российской системы здравоохранения.

В чём же причина? В недалёковидности ли врачебного персонала? В легкомысленном ли отношении самих женщин к своему здоровью? Как бы то ни было, любому прогрессивному акушеру-гинекологу должно быть очевидно: чем старше пациентка, тем внимательнее следует относиться к любым заболеваниям её репродуктивной системы. Селективный отбор женщин по факторам риска и тщательный контроль их здоровья позволяет предотвратить опасную болезнь. Это очень важно, поскольку в последнее время, наметилась выраженная тенденция к омоложению всех онкологических заболеваний, где РМЖ — не исключение. Именно поэтому в практику каждого акушера-гинеколога как данность должны войти простые правила — осмотр и пальпация молочных желёз пациенток, даже молодого возраста, и маммологический скрининг. **SP**

Библиографию см. на с. 116–119.

ЦЕРВИКАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ: ДЛЯ ЧЕГО? КАК?



ФАКТЫ*

№2 ПО РАСПРОСТРАНЁННОСТИ
в мире вид рака у женщин — РШМ

1 МЛРД ЖЕНЩИН 30–49 ЛЕТ
ни разу в жизни не обследовались
на ВПЧ и РШМ

530 000 НОВЫХ СЛУЧАЕВ
заболевания ежегодно в мире можно
предотвратить благодаря вакцинации
девочек 9–13 лет против ВПЧ
и регулярному цервикальному скринингу
у женщин старше 30 лет.

100%
РШМ обусловлено ВПЧ

270 000 БОЛЬНЫХ В МИРЕ
ежегодно умирают от РШМ

ЗАРУБЕЖНЫЙ ОПЫТ

20-летние программы цервикального скрининга у женщин
29–59 лет обеспечили снижение **заболеваемости РШМ**:

! Наиболее эффективен
организованный скрининг.



НА 80%
в Исландии



НА 50%
в Финляндии



НА 34%
в Швеции

СКРИНИНГОВЫЕ МЕТОДЫ

ПАП-ТЕСТ ●

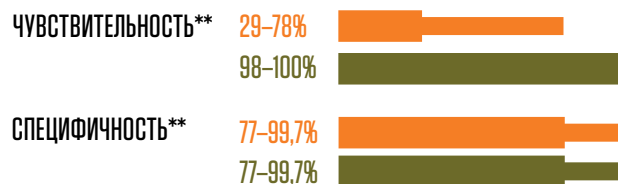
- Мазок берут с влагалищной части шейки матки, переходной зоны, изменённых участков, из нижней трети цервикального канала.
- Материал наносят на сухое обезжиренное стекло, высушивают, маркируют.

ЖИДКОСТНАЯ ЦИТОЛОГИЯ ●

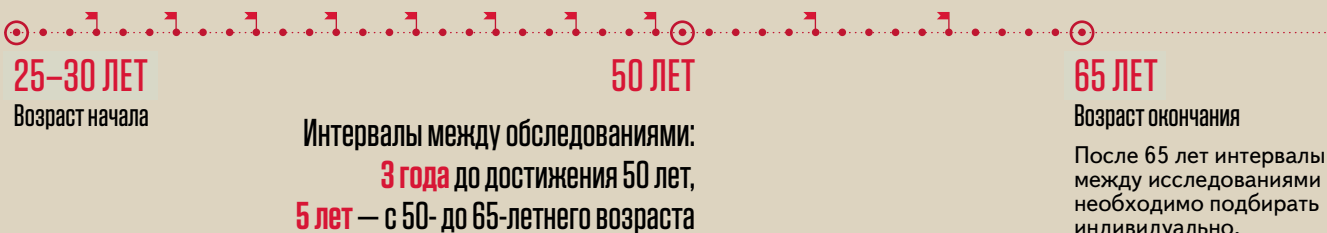
Современный стандарт.
Обеспечивает получение стандартизованного мазка.

! ОДНАКО!

Традиционный ПАП-мазок даёт 20–40% ложно-отрицательных результатов. Причина — ошибки при заборе и подготовке материала.



РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЦЕРВИКАЛЬНОМУ СКРИНИНГУ В РОССИИ



* Комплексная профилактика рака шейки матки и борьба с ним — здоровое будущее для девочек и женщин.
Женева: ВОЗ, 2013. 12 с.

** Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей / Под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой. М.: Издательство журнала StatusPraesens, 2014. 832 с.

