

StatusPraesens

гинекология акушерство бесплодный брак

#6 [23] 12 / 2014 / StatusPraesens



цитата

[Главное в медицине
преждевременных
родов — научиться
их предотвращать]
с. 18

ISSN 2074-2347
9 772074 234773
14006

тема
№
номера

Преждевременные роды

• Преждевременные роды: опыт регионов • Токолитики: проблема выбора • Гипотоническое маточное кровотечение: диагноз один — исходы разные • Роды в детстве: как предотвратить подростковую беременность • Хронический аутоиммунный эндометрит или нечто другое? • КТГ: визуальный или аппаратный анализ? • Блокада оси — живительный рецепт? • *Candida non-albicans*: новые возможности терапии • Так ли безопасны высокие дозы фолиевой кислоты?



Дорогие коллеги!

Сегодня уже не будет преувеличением мысль о том, что рождаемость — один из важнейших вопросов **национальной безопасности**. И в условиях, когда в период репродукции вступают женщины, чьё рождение совпало с демографическим спадом 1990-х годов, становится очевидным, что ожидать всплеска рождаемости, увы, не приходится. Несмотря на то что в последние годы государство предпринимало попытки стимулировать улучшение этого показателя социальными гарантиями, сейчас проблема опять на пике актуальности. А это означает, что нам необходимо бороться **за каждого новорождённого**. И мало стремиться к тому, чтобы каждая беременность была желанной, крайне важно всеми силами обеспечить рождение здорового ребёнка. Таков вызов нашего времени. Мы должны быть готовы принять его, совершенствуя систему оказания помощи женщинам на всех уровнях, налаживая маршрутизацию, повышая собственное мастерство, оперативно реагируя на возникающие трудности.

И если в вопросах родовспоможения при доношенной беременности по всей стране ситуация достаточно стабильная, то проблема **выхаживания** новорождённых, появившихся в результате **ранних и сверхранних родов**, стоит достаточно остро. По статистике сверхранних родов немного, однако это крайне важный показатель, ведь если мы умеем выхаживать даже таких новорождённых, то сумеем сберечь и других. Именно для этого нужна **консолидация сил и средств**: профессиональных ресурсов высочайшего уровня, современных технологий, усилий семьи такого ребёнка. Да, мы уже умеем выхаживать детей, родившихся на сроках от 22 нед, многие из них вырастают здоровыми, однако инвалидизация в этой группе пока ещё высока.

Задач перед акушерско-гинекологической службой стоит много. И решить их, безусловно, можно, объединив усилия, перенимая успешный опыт и не отступая перед трудностями.

Главный акушер-гинеколог Минздрава России
по Уральскому федеральному округу,
руководитель Уральского НИИ охраны
материнства и младенчества,
докт. мед. наук,
проф. **Н.В. Башмакова**

status

гинекология акушерство

#6 [23]

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@lily.ru)

Арт-директор: Алиса Володина

Научные эксперты: канд. мед. наук Игорь Александрович Алеев канд. мед. наук, Сергей Александрович Князев

Выпускающие редакторы: Наталья Лёвкина, Чулпан Даянова

Заместитель руководителя редакции: Ольга Александровна Катаева

Ответственный редактор номера: Татьяна Анатольевна Добрецова

Вёрстка: Юлия Скуточкина, Роман Рябов

Инфографика: Вадим Ильин, Александр Киреев

Корректор: Елена Сосегова

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

Медицинские и литературные редакторы: Ирина Ипастова, Татьяна Добрецова,

Татьяна Рябинкина, Юлия Бриль, Римма Аветисян, Ольга Катаева, Хилыда Симоновская,

Татьяна Рыжова

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

Учредитель журнала ООО «Медиабюро Статус презенс» (121615, Москва, Рублёвское шоссе, д. 14, корп. 3, оф. 64). Торговая марка и торговое имя StatusPraesens являются исключительной собственностью ООО «Статус презенс» / Издатель журнала. Журнал печатается и распространяется ООО «Медиабюро Статус презенс» (105082, Москва, ул. Большая Почтовая, д. 26в, стр. 2, оф. 618) / Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций (свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ №ФС 77-34773 от 23 декабря 2008 г.) / Тираж 5000 экз. Цена свободная / Подписано в печать — 1 февраля 2015 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) 340 3902. E-mail: status@praesens.ru. Интернет-представительство: www.statuspraesens.ru. Официальное печатное издание Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). 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 Gettyimages/fotobank.ru. В журнале использованы фотоматериалы фотобанков Shutterstock, iStock.

© ООО «Статус презенс»

© ООО «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 МЕДПОЛИТ

Сверхранние преждевременные роды: новые результаты

Оптимизация клинических исходов преждевременных родов:
опыт Уральского федерального округа

Н.В. Башмакова

23 ДИСКУССИОННЫЙ
КЛУБ

Атозибан: теперь и в России

Результаты общероссийского исследования атозибана
при преждевременных родах

В.Е. Радзинский, Т.В. Галина, Н.П. Кирбасова, А.С. Гондаренко

30

Гомеопатия: в поисках смысла

Гомеопатические средства: анализ доказательной базы

О.И. Линёва

39 РАБОТА
НАД ОШИБКАМИ

В «дружной» компании

Бактериальный вагиноз и смешанные вагинальные инфекции:
возможно ли одно без другого?

А.М. Савичева, Е.В. Рыбина, И.Д. Ипастова

49 CONTRA-VERSION

Гормональный штиль: всегда ясная погода

Переосмысление показаний к назначению эстроген-гестагенных
препаратов

Х.Ю. Симоновская, С.А. Маклецова

60 ЗНАКОМЬТЕСЬ,
НОВИНКА!

Фитосила в новом формате

Многокомпонентные биоконплексы. Что нового?

67 VIA SCIENTIARUM

Опасная банальность

Взгляд на грибы рода *Candida* с позиций современного клинициста

Л.В. Ткаченко, И.М. Ордиянц, Ю.А. Бриль

74

Закрытое окно

Новая интерпретация снижения рецептивности эндометрия при привычном невынашивании беременности

И.О. Маринкин, В.М. Кулешов, Н.А. Илизарова, С.В. Айдарулова

Эндометрий при воздействии на него негативных внешних и внутренних факторов сначала приспосабливается с сохранением его основных функций, однако после какого-то предела «сворачивает» свою функциональную активность. Сохраняясь как барьерная слизистая оболочка, он при этом готов всего лишь «выживать». Имплантация в таких условиях становится «непозволительной роскошью».



83 ТЕХНОБУДУЩЕЕ

Предотвратить неверную расшифровку КТГ плода

Результативность метода анализа кривых КТГ по критериям Доуза—Регмана. Обзор

К. Регман, М. Моулден

91 ЛЕХТ-ПРОСВЕТ

Груз нелетальных мутаций — проблема XXI века

Мутации ферментов фолатного цикла: клинические следствия и программа действий

О.А. Пустотина

100

Материнство в детстве

Подростковая беременность: опасности и их преодоление

Е.Е. Григорьева, Т.С. Рябинкина

По данным Росстата (2013), сегодня каждый 21-й аборт (4,8%) в стране выполняют у женщин моложе 18 лет. Причина таких абортов — **банальное незнание** вкупе с подростковой безалаберностью и социальным насилием. Информация о средствах контрацепции не появляется вовремя; кроме того, от контрацепции пациентку отталкивает безосновательное предубеждение против тех или иных методов.



109 CASUISTICA

В чьих руках «счастливый случай»?

Клинический разбор парных случаев послеродового гипотонического кровотечения

С.А. Князев, Х.Ю. Симоновская, Т.Е. Рыжова

119 КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ

Время собирать камни

Предложения по актуализации действующего общероссийского протокола по профилактике, диагностике и ведению преждевременных родов

В.Е. Радзинский, Т.В. Галина, И.Н. Костин, Ч.Г. Гагаев

124 ЛИТЕРАТУРА И ИСТОЧНИКИ

этапы большого пути

Проф. В.Е. Радзинский о достижениях и «подводных камнях» на пути снижения материнской и перинатальной смертности



Главный редактор
проф. Виктор Радзинский

2014 год войдёт в историю родовспоможения всего мира важнейшим событием — двукратным снижением материнской смертности в сравнении с 2000 годом: с 590 до 289 тыс. [ООН, 2014]. Такого на планете Земля ещё не было. Оказалось, что не столько медицинские, сколько общесовременные процессы влекут за собой изменение главных социальных детерминант.

Мир ещё не забыл крушения концепции ВОЗ 1970-х годов, где также была озвучена цель снижения показателя материнской смертности вдвое (с 500 до 250 тыс.) к 2000 году. Однако был выбран неверный приоритет: программа планирования семьи, реально снижающая детскую смертность в 4 раза и материнскую — в 2, не была воспринята идеологией тех народов, где происходило и происходит 99% всех случаев материнской смертности в мире. А вот общемировая тенденция смены традиционной многодетности (10–14 детей в семье) среднедетностью (6–8) уже ознаменовала собой новый демографический концепт: население мира в последние годы прирастает не рождаемостью, а снижением смертности.

Разумеется, нельзя не отметить и медицинские аспекты снижения материнской смертности: достоверно доказана роль осмотерапии гестоза препаратами магния, медикаментозного аборта и регионарной анестезии при кесаревом сечении. На долю этих факторов приходится почти половина сохранённых материнских жизней. Что же касается кровотечений и сепсиса, то такой же радужной перспективы в мире пока нет, это оставляет широкое поле для деятельности учёным и клиницистам.



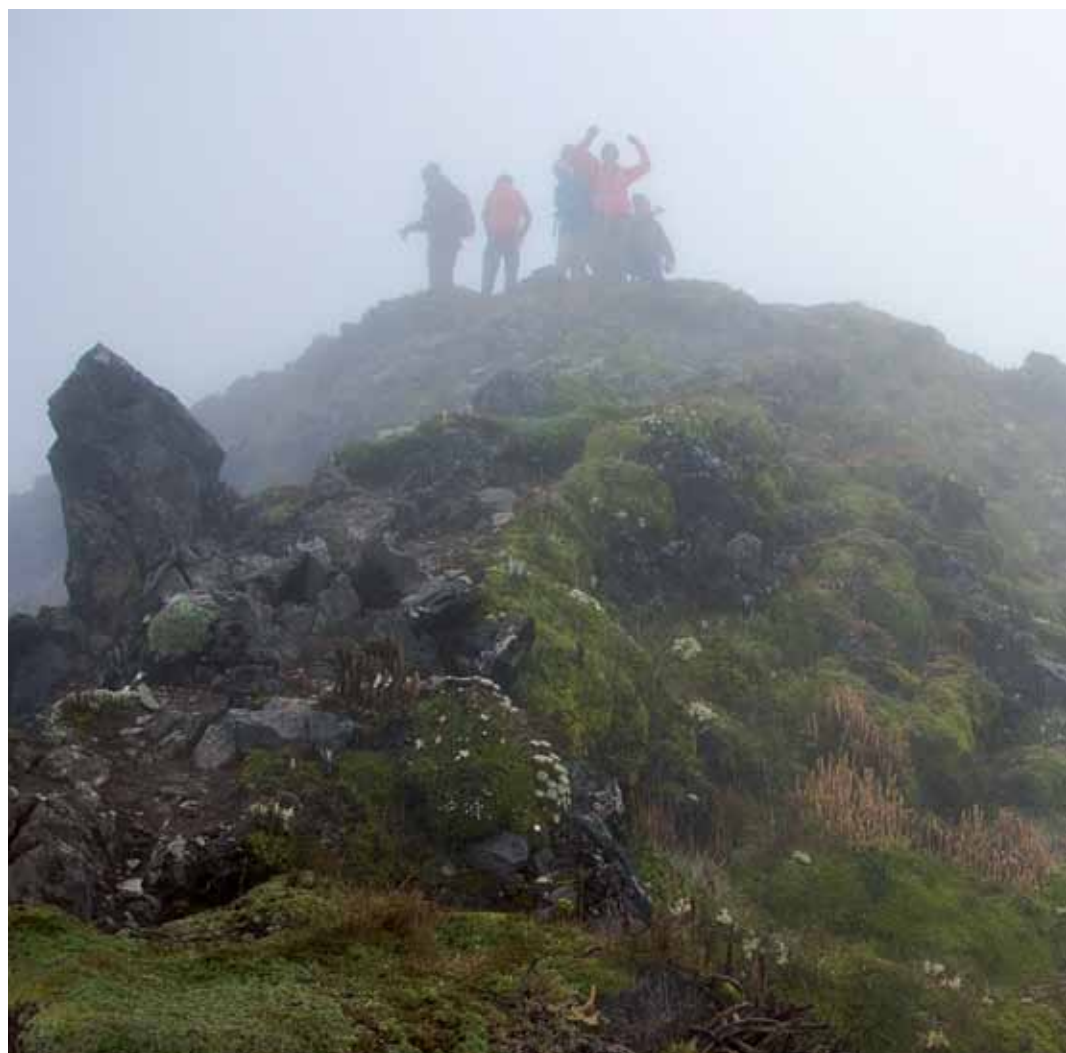
Обсуждая вопрос перинатальных потерь, нужно отметить, что на фоне реального снижения ранней неонатальной смертности (это несомненная заслуга неонатальной медицины!) мир до сих пор не может справиться с двумя основными задачами — мертворождаемостью и преждевременными родами. Если первая проблема напрямую связана с отсутствием достоверных методов оценки состояния плода и способов прогнозирования антенатального неблагополучия, то проблема

[Общемировая тенденция смены традиционной многодетности среднедетностью уже ознаменовала собой новый демографический концепт: население мира прирастает не рождаемостью, а снижением смертности.]

преждевременных родов имеет гораздо более широкий диапазон непознанного. Действительно, почему за последние 40 лет в мире не снизилось число преждевременных родов? Их частота — около 10% — остаётся стабильной во всех странах, несмотря на широкое внедрение β -адреномиметиков, швов на шейку матки и pessaries. Более того, неизменно и число ранних и сверхранних преждевременных родов (22–28 нед).

Вероятно, переломным моментом можно считать конгресс FIGO-2012 в Риме, на котором было показано, что диагностика угрожающих и начавшихся преждевременных родов во всём мире базируется в основном на субъективных признаках — **жалобах женщины**, отмечающей боли внизу живота и в пояснице. Практически не подкреплённый никакими объективными методами умозрительный диагноз становился основанием не только для **токолитической терапии**, но и для наложения циркулярных и других видов швов на шейку беременной матки, разгрузочного pessaria. Именно на этом конгрессе прозвучали жёсткие требования к достоверной диагностике преждевременных родов. Кстати, в России уже есть определённые подвижки в этом направлении. Пионером в самом прогрессивном смысле этого слова оказался зав. кафедрой акушерства и гинекологии Казанского медицинского университета проф. И.Ф. Фаткуллин. Он ещё в 2011 году представил результаты удивительного наблюдения из собственного опыта: после мотивированного отказа в госпитализации 900 женщинам, направленным с диагнозом «угрожающие преждевременные роды» при отсутствии у них укорочения шейки матки, изменения pH влагалищного содержимого и наличия хотя бы двух схваток за 10 мин, вернулись в стационар лишь 4 с реально подтверждённым диагнозом. Если бы госпитализированы были все 900, то 896 напрасну инфицировались бы госпитальными штаммами, получали бы небезопасную токолитическую терапию гинипралом или вообще исключённым из числа токолитиков сульфатом магния.

В целом основная в мировой перинатологии проблема преждевременных родов и среди российских специа-



© Jose Gabriel Garcia / Shutterstock.com

[Диагностика угрожающих и начавшихся преждевременных родов во всём мире базируется в основном на субъективных, не подкреплённых объективными методами, признаках — жалобах женщины, отмечающей боли внизу живота и в пояснице.]

листов до сих пор далеко не только от решения, но и от понимания. Вернее, понимание **важности** есть, а стратегических путей **решения** нет. Смехотворно низкие цифры преждевременных родов, ещё меньшие — ранних и сверхранних, не соответствующие истине величины показателей перинатальной смертности и соотношение мертворождаемости и ранней неонатальной смертности на I и II уровнях акушер-

ской помощи заставляют думать о возврате и к искажению отчётности во имя непонятных устремлений. Эти неточные цифры не позволяют выработать **магистральные направления** и использовать имеющиеся технологии для прогнозирования преждевременных родов, их профилактики и адекватного ведения. Чего стоит лишь факт использования теста на фетальный фибронектин в одной-единственной клинике РФ —



Сургутском перинатальном центре! Кроме того, далеко не всюду применяют рекомендованные Минздравом факторы предотвращения перинатальной смертности при преждевременных родах: интранатальное продолжение антенатально начатого токолиза, обезболивание преждевременных родов регионарной анестезией, тепловую цепочку, извлечение при кесаревом сечении ребёнка в плодном пузыре. Увы, анализ «аппаратных» недоношенных детей свидетельствует о недостаточной профилактике дистресс-синдрома кортикостероидами и зачастую об отсутствии даже попыток профилактики быстрых и стремительных родов. Всё это можно отнести к организационным и профессиональным недочётам.



Гораздо более серьёзным следует считать как непонимание ограниченных возможностей **токолиза** лицензированными токолитиками — β -адреномиметиками, блокатором окситоциновых рецепторов атозибаном, блокатором кальциевых каналов нифедипином (магний исключён из числа токолитиков, но может применяться внутривенно с 26 нед как

церебропротектор), так и отказ от использования средств, блокирующих белки, способствующих укорочению и дилатации шейки матки. Это физиологически разные процессы. И каждому акушеру известны случаи созревания и раскрытия шейки матки без схваток вообще. То есть теория «**тройного нисходящего градиента**» не в состоянии объяснить созревание шейки матки и дилатацию маточного зева. Более того, если бы в шейке матки было столько же мышечных волокон, как в теле матки, то в ответ на β -адреномиметики с их миорелаксирующим действием шейка должна была бы раскрыться, а плодное яйцо — родиться. Этого не происходит именно в силу минимального наличия мышечного компонента в шейке матки (считают, что в 2,5 раза меньше, нежели в теле).

[Развитие метаболомики предполагает выявление конкретных белков, «запускающих» созревание и структурные изменения шейки матки.]

А вот известные под различными названиями **белки**, в том числе белки острой фазы воспаления, способны вызывать патохимический процесс преждевременного созревания, укорочения и раскрытия маточного зева. В докладе Р. Ромеро (FIGO-2012) и его статье, опубликованной в 2013 году, предположена роль вагинально вводимого прогестерона как средства, препятствующего действию вышеуказанных белков. Отчасти это подтвердил в своём докладе на Перинатальном конгрессе в Москве (2013) проф. А.М. Фукс (США): накладывая циркулярный шов при пролабирующем плодном пузыре, предварительно отодвинутым катетером Фолея, он убедился в способности вагинального прогестерона дополнительно пролонгировать беременность на несколько суток. Вопрос о влиянии прогестерона (вагинального, энтерального, парентерального) остаётся открытым. Однако развитие метаболомики предполагает выявление конкретных белков, «запускающих» созревание и структурные изменения шейки матки, а соответственно, и средств их нейтрализации.



В любом случае достигнутое к настоящему времени понимание значимости кислой рН влагалищного содержимого, нормоценоза с преобладанием лактобактерий и возможного использования прогестинов должно стать неременным атрибутом эффективного лечения угрожающих преждевременных родов.

Журнал StatusPraesens на протяжении всего года будет приоритетно публиковать статьи по проблеме преждевременных родов во всех аспектах и по всем направлениям **улучшения исхода родов** и здоровья недоношенных детей. **SP**

Н О В О С Т И

В беременность — только с нормальной массой тела

Учёные из Швеции ретроспективно оценили исходы практически 2 млн родов за 18 лет (1992–2010 годы) и выявили любопытную закономерность¹. На ранних сроках беременности избыточная масса тела у женщин достоверно ассоциирована с повышенным риском гибели младенцев вследствие врождённых аномалий, несовместимых с жизнью, и осложнённого течения родов. Так, избыточная масса тела и ожирение I степени у матери умеренно повышают риск младенческой смерти (ОШ=1,25; 95% ДИ 1,16–1,35 и ОШ=1,37; 95% ДИ 1,22–1,53 соответственно). Ожирение II степени значительно, примерно вдвое, повышает риск (ОШ=2,11; 95% ДИ 1,79–2,49), а ожирение III степени — более всего, в 2,5 раза (ОШ=2,44; 95% ДИ 1,88–3,17).

Проанализировав результаты наблюдений, шведские исследователи обнаружили прямую корреляцию повышенного индекса массы тела матери с такими осложнениями гестации, как преэклампсия и гестационный сахарный диабет. Именно эти осложнения «тянут» за собой риск преждевременных родов (ранее 27 нед), задержку роста плода, высокую вероятность врождённых аномалий развития, макросомии, опасность родовых травм и асфиксии. Авторская группа из США опубликовала результаты другого исследования, проследив связь между ожирением матери и риском бронхиальной астмы

у ребёнка вследствие иммунологических расстройств².

Ещё одно наблюдение, выполненное в Великобритании³, показало, что коррекция массы тела во время беременности, по сути, может быть не только трудноосуществимым, но и бесполезным занятием, поскольку опасные предпосылки для будущей потери ребёнка возникают на самых ранних сроках гестации. Более того, подобная тактика и вовсе недопустима, так как снижение

бенности поведения молодых людей, родившихся недоношенными в период с 1985 по 1989 год⁴.

В анкетировании приняли участие 149 человек, рождённых ранее 34 нед гестации, 248 лиц — от 34 до 37 нед. Группу контроля составили 356 молодых людей, родившихся в положенный срок. Исследователи обнаружили, что по сравнению со сверстниками, рождёнными в оптимальный срок, появившиеся на свет преждевременно отличаются

[Эффективность нескольких циклов ЭКО сопоставима с таковой при внутриматочной инсеминации. Бесплодным парам просто нужно набраться терпения.]

массы тела во время беременности чревато другими осложнениями со стороны плода. Вывод закономерен: корректировать массу тела следует на этапе прегравидарной подготовки. И этим действительно стоит заниматься.

Социальный аспект недоношенности

Проблем со здоровьем у недоношенных великое множество. Часть патологических состояний не поддаётся коррекции и сохраняется на многие годы или даже на всю жизнь. В их числе нарушения зрения, слуха и когнитивных навыков, а также социальные и поведенческие проблемы. Сотрудники Национального института здравоохранения и социального обеспечения в Финляндии изучали осо-

некоторыми поведенческими чертами: чрезмерной осторожностью и нежеланием идти на риск. Это касается даже сферы романтических отношений, где к сверхосторожности добавляется ещё и субъективная недооценка своей сексуальной привлекательности. Любопытно, что социальные последствия, связанные с преждевременными родами, сходны у всех рождённых раньше срока независимо от точного срока гестации на тот момент.

Важно, что данное исследование проводилось в Финляндии — стране с развитой социальной политикой, и финские дети имеют преимущества перед появившимися на свет в других, менее развитых странах. «Лучшие предсказатели будущего недоношенных — доходы в семье, уровень образования матери и социально-экономический статус семьи», — считает доктор Кристи Уоттерберг (Kristi Watterberg), неонатолог

из университета Нью-Мексико и председатель Комитета по плодам и новорождённым Американской академии педиатрии.

Как бы то ни было, К. Уоттерберг называет несколько простых действий, которые помогают улучшить перспективы для недоношенных детей и которые под силу родителям независимо от их достатка. Так, в первые недели после рождения именно недоношенным жизненно важны контакт «кожа к коже», кормление грудью и нежный успокаивающий голос матери. Это помогает детям адаптироваться в мире, а в дальнейшем сформировать правильные социальные навыки.

Внутриматочная инсеминация VS ЭКО

Внутриматочная инсеминация (ВМИ) в сочетании со стимуляцией яичников может дать сходные показатели живорождения и многоплодных беременностей⁵, как и более инвазивная методика — ЭКО. К таким выводам пришла группа исследователей под руководством Маделон ван Вели (Madelon van Wely) из университета Центра репродуктивной медицины в Амстердаме (Нидерланды). Результаты исследования, опубликованные в 2015 году, свидетельствуют о том, что врачам не следует сбрасывать со счетов **внутриматочное осеменение** с контролируемой **гиперстимуляцией яичников** при лечении пар с идиопатическим или нетяжёлым мужским бесплодием.

«...Как врачи, так и пациенты считают ЭКО более эффективным методом в сравнении с инсеминацией. Действительно, успех первого цикла ЭКО выше, однако эффективность нескольких циклов ЭКО сопоставима с таковой при внутриматочной инсеминации. Бесплодным парам просто нужно набраться терпения», — сообщила ван Вели.

Под наблюдением учёных находились 602 пары из Нидерландов, прошедшие процедуру ЭКО по модифицированному протоколу с переносом одного эмбриона, ЭКО в «естественном цикле» и внутриматочное осеменение. Результаты исследования удивили: здоровые новорождённые появились на свет у 52% женщин в программе ЭКО по модифицированному протоколу, у 47% — при внутриутробном осеменении и у 43% — при ЭКО в «естественном цикле».

В итоговом документе авторы подчёркивают: ЭКО — **не единственный вариант** для бесплодных пар. «...ЭКО очень мощный инструмент, который произвёл настоящую революцию в репродуктологии, а в некоторых случаях, таких как тяжёлое мужское или трубное бесплодие, на самом деле может быть единственной возможностью для пары зачать ребёнка. Однако по многим причинам, начиная от **стоимости процедуры** и заканчивая религиозными верованиями, часть пациентов не могут или не хотят делать ЭКО, по крайней мере до тех пор, пока все другие варианты не будут испробованы», — утверждает д-р Адам Фехнер (Adam Fechner) с кафедры акушерства, гинекологии и женского здоровья медицинской школы Нью-Джерси. **SP**

Библиографию см. на с. 124–127.



© abin kay / Shutterstock.com



StatusPraesens

Мед полит

Для библиографических ссылок

• Башмакова Н.В. Оптимизация клинических исходов преждевременных родов: опыт Уральского федерального округа // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №6 (23). — С. 13–19.

сверххранние преждевременные роды: новые результаты

Оптимизация клинических исходов преждевременных родов: опыт Уральского федерального округа



Автор: Надежда Васильевна Башмакова, докт. мед. наук, проф., руководитель Уральского НИИ охраны материнства и младенчества, главный акушер-гинеколог Минздрава России по Уральскому федеральному округу (Екатеринбург)

Копирайтинг: Ирина Ипастова, канд. мед. наук
Светлана Маклецова, StatusPraesens

Проблема преждевременных родов, уже 3 года как ставшая для нашей страны сверхчувствительной (с 1 марта 2012 года мы работаем с 500-граммовыми детьми от срока гестации 22 нед), привнесла в организацию российского родовспоможения, как ни странно, чрезвычайно много **позитивного**. Поставленная в кризисную ситуацию служба охраны материнства и детства вынуждена была в экстренном порядке налаживать систему маршрутизации, заново оценивать эффективность учреждений родовспоможения различных уровней, активизировать строительство перинатальных центров, повышать квалификацию врачей-кадров.

Безусловно, изменения шли и идут по всей стране отнюдь не равномерно, однако спустя 3 года можно говорить о том, что с проблемой скачкообразно участвовавших преждевременных родов **в целом** служба родовспоможения справилась. И для такого уверенного утверждения есть две железные причины. Первая из них — снижение коэффициента младенческой смертности в 2013 году с 8,6 до 8,2‰, а к середине 2014 года — до 7,5‰¹. В качестве второй причины следует назвать мощный тренд **целеполагания**, который стал очевидным лишь в 2014 году, — специалистам оказалось особенно важно, чтобы недоношенный младенец не только выжил, но и в максимальной степени избежал инвалидности.

Добившись более-менее устойчивого решения вопроса «Жизнь или смерть?», акушеры как извечные максималисты сделали следующий шаг, ступив на нетвёрдую почву сугубо практической задачи «Здоровье или инвалидность?».

Площадка VII Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии», прошедшего в Сочи 6–9 сентября 2014 года, без увеличения, стала центром дискуссий

о наиболее острых вопросах акушерства и гинекологии. Выступление **проф. Надежды Васильевны Башмаковой**, главного акушера-гинеколога Уральского федерального округа, посвящённое сверххранним преждевременным родам, было

[Обострившаяся проблема преждевременных родов привнесла в организацию российского родовспоможения, как ни странно, чрезвычайно много позитивного.]

настолько ярким и информативным, что редакция SP сочла своим долгом обратиться к спикеру с целью опубликовать основные положения этого доклада на страницах журнала.

Трудная привычка к хорошему

С тех пор как были введены новые критерии живорождения, внутри проблемы недонашивания как таковой в отдельный пласт «самотёком» обособилась проблема **сверхранных** преждевременных родов (менее 1000 г и 28 нед гестации). Акушерам-гинекологам пришлось оперативно пересматривать собственное отношение к тому, что раньше было принято обозначать термином «продукты зачатия», более жёстко отрабатывая привычку заботиться **о плоде как о пациенте** независимо от срока гестации.

Кстати, для многих выработать эту привычку оказалось совсем непросто, и ярким примером некоторой «ригидности» в усвоении новых правил может служить российская статистика. Мировые данные свидетельствуют, что в общей популяции в среднем около 1% детей появляются на свет в сроке сверхранных преждевременных родов (кстати, именно с ними связана примерно половина всех перинатальных потерь)². Эта популяционная общемировая **константа** позволяет в том числе оценивать **достоверность** предоставляемых статистических данных, поскольку искушение немного занижить вес ребёнка, чтобы вовсе исключить его из статистики преждевременных родов (и младенческой смертности), действительно велико.

В целом по России в 2012 году итоговая доля сверхранных преждевременных родов составила **0,52%**, что с большой долей вероятности говорит о регистрации **только половины** всех глубоконодошенных детей, действительно подлежащих учёту. Конечно, возможны колебания вокруг упомянутого 1% ввиду национальных различий, однако в целом чем ближе к этому показателю, тем точнее статистика. По Уральскому федеральному округу общий показатель в 2013 году составляет чуть выше официального общероссийского — **0,62%** (в 2012 году был 0,49%), причём в Свердловской области — **0,76%**, в Курганской области — **0,73%** (и эти два региона вплотную приблизились к «нормальной единице»), а по остальным территориям Уральского округа всё-таки ниже. Безусловно, в качестве причины можно было бы говорить о климато-географических условиях, закаляющих популяцию, однако коль скоро очень сходная ситуация прослеживается практически по всей стране, то вопрос «правильной привычки» всё же нельзя снимать с повестки дня.

И тем не менее сегодня привычки воспринимать плод как пациента оказывается уже недостаточно. Яркое требование нового времени состоит в том, что ребёнок должен не только

[Яркое требование нового времени состоит в том, что ребёнок должен не только родиться живым, но и по максимуму избежать инвалидности.]

родиться живым, но и по максимуму сохранить здоровье, поскольку тот уровень **инвалидизации**, который, к сожалению, часто сопровождает экстремальную недоношенность, тяжким бременем ложится на него самого, его семью, неонатальную и педиатрическую службу, а также на страну в целом.

Какими же методами **недопущения** сверхранных преждевременных родов и **улучшения их исходов** для плода располагает сегодня акушерство? Можно выделить несколько путей.

Не допустить

Плановая и относительно управляемая часть стратегии — **профилактика** самих преждевременных родов. Этот путь хорошо известен: измерить длину шейки матки, и если она менее 25 мм, наложить шов³ или пессарий⁴. Данные метаанализов указывают также на эффективность вагинального микронизированного прогестерона⁵.

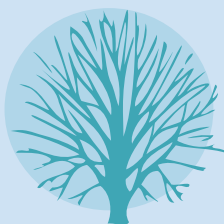
Второй метод недопущения преждевременных родов — **эффективный токолиз**. И тут нельзя умолчать о чрезвычайно контраверсионной ситуации, когда сократительная активность матки в сроке сверхранных преждевременных родов **уже началась** и отошли околоплодные воды. Главная ось контраверсий пролегает здесь по вопросу, на какой срок мы вправе пролонгировать беременность. С одной стороны, жизненно важно максимально продлить пребывание плода внутриутробно — чтобы «дорастить» ребёнка, как минимум проведя профилактику РДС плода. Обратная сторона медали — гигантский риск хориоамнионита и внутриутробного инфицирования плода при продолжающемся безводном промежутке. И тут не может быть типовых ситуаций — каждый раз приходится принимать решение на основании комплекса факторов. Однако некоторые **практические наработки** Уральского НИИ ОММ могут быть в этом непростом вопросе чрезвычайно полезны.

Каждый день — большой подарок

Как известно, при преждевременном разрыве плодных оболочек перинатальные исходы находятся в прямой зависимости от длительности безводного промежутка. По результатам наблюдений специалистов Уральского НИИ ОММ, в подобных клинических ситуациях срок родоразрешения у выживших новорождённых (26,5 нед) **в среднем на 1 нед больше**, чем в группе умерших — 25,2 нед. Важность **продолгирования беременности при досрочном излитии околоплодных вод** легко объяснить, поскольку за это время удаётся успеть провести профилактику РДС плода. Однако присоединение хориоамнионита при отошедших водах **несколько** усугубляет прогноз: в группе выживших его диагностировали только у 14%, тогда как в группе умерших — у 18%.

В этой связи особую значимость приобретает точность диагностики обоих состояний — преждевременного излития околоплодных вод и хориоамнионита. Применительно к выявлению околоплодных вод в вагинальном отделяемом по точности наиболее удачен сегодня тест на ПАМГ-1 (плацентар-

ЕКАТЕРИНБУРГ
ЦЕНТР МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ
23–25 АПРЕЛЯ
2015 ГОДА



II ОБЩЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ СЕМИНАР РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ РОССИИ: УРАЛЬСКИЕ ЧТЕНИЯ

МАРС



+7 (499) 558 0253 (факс)
+7 (499) 346 3902
+7 (926) 533 0814
www.praesens.ru
E-mail: info@praesens.ru
Мы ВКонтакте:
vk.com/praesens



Материнская и перинатальная смертность: с чем мы вошли в 2015 год? • Новый токолитик: первые результаты общероссийской апробации 2014 года • Клинический протокол по преждевременным родам: проблема интеграции в работу современного перинатального центра • Реабилитация пациенток с привычным невынашиванием в анамнезе • Супербактерии: напряжённость растёт • Представление Национальных клинических рекомендаций по анестезии и интенсивной терапии в акушерстве • Экстрагенитальные заболевания: что может и чего не может акушер-гинеколог в рамках Приказа №572н? • Беременность после хирургического лечения шейки матки • Органосохраняющие операции в гинекологии: что нового? • Перевод БЦЖ-вакцинации в амбулаторную сеть: есть ли перспектива внедрения?

StatusPraesens
Profession

Что?

II Общероссийский
научно-практический семинар
«Репродуктивный потенциал
России: уральские чтения»

Где?

Екатеринбург,
Центр международной
торговли Екатеринбург
(ул. Куйбышева, д. 44)

Когда?

23–25 апреля
2015 года

ный α_1 -микроглобулин), поскольку он обладает более чем достойной чувствительностью и специфичностью. В отношении диагностики **хориоамнионита** Уральский НИИ ОММ придерживается следующих критериев.

- Температура тела более 37,8 °С.
- Лейкоцитоз $16-18 \times 10^9$ /л, палочкоядерный нейтрофилёз более 10%. Лейкоцитоз до 16×10^9 /л признаком амнионита **не считают**.
- Повышение уровня С-реактивного белка более 10 мг/л.
- Дополнительные признаки: тахикардия у матери — более 120 в минуту, у плода — более 160 в минуту, болезненность матки, неприятный запах амниотической жидкости.

Этиологически связанная микрофлора «замыкается» на трёх видах грамположительных бактерий — *E. coli*, *Staphylococcus epidermidis* и *Enterococcus faecalis*. К сожалению, в полной мере действенных антибиотиков к этим бактериям сегодня нет (резистентность возможна в самых разных и малопредсказуемых вариантах), так что чаще всего приходится подбирать этиотропное лечение эмпирическим путём, т.е. «на ощупь» — антибиотики до родов в случае раннего излития околоплодных вод назначают 96,5% женщин.

Тем не менее результат пролонгирования беременности — увеличение доли выживших — стоит того, чтобы бороться **за каждый день** внутриутробного пребывания плода.

Рожать в перинатальном центре

Успешное выхаживание маловесных новорождённых в перспективе снижает риск ряда заболеваний, сопряжённых с инвалидностью и смертностью. Однако ключевая роль в этом успехе принадлежит своевременному, в идеале **моментальному**, началу квалифицированного лечения в идеальных условиях.

Согласно данным главного неонатолога РФ проф. Д.О. Иванова, одна из самых травматичных ситуаций для недоношенного — транспортировка. Сам факт перевозки новорождённого между

лечебными учреждениями или даже из одного отделения в другое ухудшает клинические исходы **в 13 раз**. Именно поэтому медицинскую помощь недоношенным детям следует оказывать непосредственно в условиях перинатального центра **III уровня**, куда они должны прибыть «в самом совершенном кювезе — утробе матери» (проф. В.Е. Радзинский).

[Результат пролонгирования беременности при преждевременном излитии вод стоит того, чтобы бороться за каждый день внутриутробного пребывания.]

Правило известно и **обязательно к соблюдению**: беременных групп высокого риска по преждевременным родам следует своевременно переводить из родовспомогательных учреждений I—II уровней (центральных районных больниц, городских родильных домов) в специализированные родовспомогательные учреждения III функционального уровня — перинатальные центры.

Важность и результативность своевременной госпитализации беременных группы высокого риска по преждевременным родам в учреждение III уровня прекрасно иллюстрируют примеры Уральского федерального округа. Так, «отличниками» по перинатальным исходам у новорождённых с массой тела 999 г и менее стали регионы, где образцово налажена маршрутизация, — Свердловская, Курганская области, Ханты-Мансийский округ. Там выживают в среднем **65% гетей**, рождённых с экстремально низкой массой тела.

А вот наихудшие перинатальные исходы на территории Уральского федерального округа регистрируют в Челябинской области, где доля выживших в числе всех маловесных новорождённых (999 г и менее) не превышает **40%**. Объяснением такого разительного контраста в количестве спасённых жизней выступает отсутствие современного перинатального центра в Челябинской области*.

Именно правильной и жёстко контролируемой маршрутизацией специалисты Свердловской области обосновывают свои высокие показатели, тем более что **каждый случай** сбоя в маршрутизации там подлежит отдельному «разбору полётов». Недоношенный ребёнок, рождённый на III уровне, избегает опасной транспортировки и сразу же получает максимально возмож-

ную в регионе сверхквалифицированную медицинскую помощь, поскольку все современные учреждения III уровня более чем адекватно оснащены и концентрируют у себя кадровую элиту.

Важен ли способ родоразрешения?

Безусловно, если масса плода превышает 750 г, то преимущества кесарева сечения очевидны — выживаемость недоношенных выше. Однако при рождении в сроке сверхранних преждевременных родов выводы о преимуществах кесарева сечения в настоящее время **делать рано**, поскольку существует чётко сформулированный мировой вывод — при ЭНМТ при рождении кесарево сечение **не гарантирует** лучших исходов для младенцев. Гораздо важнее метода родоразрешения два фактора — в каком состоянии плод «подошёл» к родам и каковы возможности по выхаживанию недоношенного в конкретном учреждении родовспоможения.

По данным Уральского федерального округа, при массе плода менее 750 г и сроке гестации 26 нед существенной разницы при разных методах родоразрешения не было. Хорошие результаты специалисты получают только после 750 г, а до того момента выживаемость и смертность соотносят-

* СР. В Челябинске ныне действующий областной перинатальный центр был открыт ещё в 1937 году; он работает по сей день, хотя уже не вполне соответствует современным реалиям. В данный момент идёт строительство нового ОПЦ; по плану он примет первых пациенток в августе 2016 года.

Тернистость постнатальной жизни

Выводы многих исследователей, изучавших качество жизни детей, рождённых с очень низкой (от 1000 до 1499 г) или экстремально низкой (999 г или менее) массой тела, сходятся в неутешительных прогнозах: практически здоровыми из них вырастают **не более 10–25%**^{6–8}.

В одном из исследований авторы оценили состояние детей, рождённых недоношенными, на первых двух этапах выхаживания. В группе наблюдения состояли 172 ребёнка: 134 с очень низкой (ОНМТ) и 38 — с экстремально низкой массой тела при рождении (ЭНМТ)⁶. К 28-му дню постнатальной жизни наиболее частыми были следующие нарушения:

- пневмония и перинатальное поражение центральной нервной системы — у 100% детей в обеих группах;
- симптомы, характеризующие морфофункциональную незрелость центральной нервной системы:
 - незрелость головного мозга — у 45 (пациенты с ОНМТ) и 100% (при ЭНМТ);
 - заболевания органов зрения — у 14 и 42% соответственно;
 - перивентрикулярная лейкомаляция — у 6 и 29%;
- бронхолёгочная дисплазия — у 8 и 21%;
- общее число врождённых пороков развития — у 18 и 8%;
- анемия — у 16 и 18%;
- инфекция мочевыводящих путей — у 4 и 3%.

В другом отечественном исследовании⁷ оценивали заболеваемость годовалых детей, рождённых **в 28–36 нед гестации**. Этот показатель оказался выше аналогичного у детей, рождённых в физиологичные сроки беременности:

- заболевания сердечно-сосудистой системы — в 8 раз (у 24%);

- нарушение массы тела — в 3,5 раза (у 21%);
- анемия — в 3,5 раза (у 21%);
- заболевания центральной нервной системы (синдром двигательных нарушений и нервно-рефлекторной возбудимости, гипертонивный синдром, задержка темпов моторного развития — в 3 раза [у 89%]);
- заболевания глаз — в 2,5 раза (у 30%);
- дисбактериоз кишечника — почти в 2 раза (у 18%).

Кроме того, острые респираторные инфекции перенесли 76% недоношенных в возрасте до 1 года; болезни опорно-двигательного аппарата обнаружены у 58%, атопический дерматит — у 12%, грыжи — у 12%. В целом установлено, что на одного годовалого ребёнка, имевшего при рождении массу тела менее 1500 г, приходится по меньшей мере **четыре заболевания**⁸.

Что касается отдалённых последствий для здоровья ребёнка, рождённого с ЭНМТ, следует отметить, что в соответствии с катamnестическими данными, собранными о 87 детях за 12 лет их жизни, инвалидами с детства стали 24%, а хронические соматические заболевания к 12 годам имели 63%³. По данным других авторов, инвалидность с детства в силу только неврологических отклонений, таких как, например, детский церебральный паралич, слепота, глухота, умственная отсталость, достигает 32%^{6–8}.

Таким образом, хотя снижение уровня младенческой смертности сегодня, конечно, и является собой повод для гордости, следует помнить о том, что на оборотной стороне этой медали находится повышение частоты детской заболеваемости и инвалидности.



[Правило обязательно к соблюдению: беременным высокого риска по преждевременным родам своевременно переводить в специализированные родовспомогательные учреждения III уровня.]

ся как 50:50 независимо от оперативного либо неоперативного родоразрешения.

Тем не менее, поскольку для недоношенного новорождённого важна каждая минута, дополнительно проведённая в утробе матери, в Уральском НИИ ОММ по рекомендациям проф. В.Е. Радзинского и проф. И.Ф. Фаткуллина внедрили технологию извлечения плода в целом плодном пузыре. Однако уральские специалисты пошли дальше («...придумываем всяческие изыски») — для сохранения тепловой цепочки кесарево сечение сегодня проводят не только в целом плодном пузыре, но и **в целом плодово-плацентарном комплексе**. Так, новорождённого с плацентой и непересечённой пуповиной переносят на реанимационный столик, вскрывают плодный пузырь и проводят реанимационные мероприятия, тогда как плодово-плацентарное кровообращение ещё сохраняется. И пусть усовершенствованная методика кесарева сечения даёт **всего лишь одну дополнительную минуту**, однако на показатели выживаемости это влияет весьма существенно.

Работа, трудная для надежды

И всё равно уральские специалисты вынуждены констатировать, что даже в этих условиях устойчивый положительный результат по выхаживанию может быть достигнут только при сроке более 26 нед и у детей с массой выше 750 г. Несколько улучшают прогноз причины досрочного родоразрешения, связанные с состоянием материнского организма, — исходы лучше: в группе выживших недоношенных показание к досрочному прерыванию беременности в виде тяжёлого состояния матери отмечали в 41% случаев, а в группе умерших — в 17%. Однако если причиной стало страдание плода (фето-плацентарная недостаточность, хориоаминионит, синдром фетофетальной трансфузии), то исходы заметно хуже, поскольку в таких условиях плод повреждается, конечно же, ещё внутриутробно.

Тем не менее факторы, благоприятные для выживания новорождённых с ЭНМТ, всё же существуют:

- более высокий вес при рождении;
- одноплодие;
- женский пол новорождённого;
- подготовка плода глюкокортикоидами;
- рождение в перинатальном центре III уровня.

Жизнь после выписки

Выживаемость детей, рождённых маловесными, главным образом зависит от возможностей первого и второго этапов вы-

хаживания, т.е. от родильного дома и отделений патологии новорождённых. Однако дальнейшая реабилитация и повышение качества жизни таких младенцев — сфера ответственности прежде всего **третьего, поликлинического уровня** выхаживания.

И тем грустнее, что сегодня практическое здравоохранение испытывает трудности с ведением недоношенных детей в амбулаторных условиях: стандарты диспансерного наблюдения, как и программы восстановительной терапии, увы, отсутствуют. А ведь очень важно, чтобы эти «бриллиантовые» дети, выхоженные с такими колоссальными усилиями самой женщины, её семьи и — если смотреть шире — страны, на протяжении первого года жизни находились в специальных условиях, благоприятных для реабилитации. Родителей следует обучить навыкам ухода за недоношенными детьми, педиатрическая служба должна быть оповещена о таком пациенте на участке. В идеале на протяжении первого года жизни такого ребёнка следует госпитализировать в специализированное учреждение третьего этапа выхаживания для реабилитации.

На третий этап выхаживания недоношенных детей должны принимать с соблюдением следующих условий.

- Ребёнок самостоятельно поддерживает температуру тела.
- Находится на самостоятельном грудном или искусственном вскармливании, не нуждается в дополнительном парентеральном питании.
- Интенсивно набирает массу тела.



Перинатальная забота о беременных с высоким риском досрочного родоразрешения (22–26 нед гестации) требует мультидисциплинарного, командного подхода опытных специалистов⁹. Пожалуй, именно эти ключевые слова — **опыт, взаимодействие, слаженность** — как никакие другие характеризуют идеальную работу акушерско-гинекологической службы. В Свердловской области это уже поняли. Отсюда, вероятно, и результат: показатель младенческой смертности, — пожалуй, один из важнейших признаков «благополучия» любого региона — на конец 2014 года составил 6,4‰, а это практически сопоставимо **с мировым показателем в 5‰**.

В соответствии с данными Росстата¹⁰, с начала XXI века и до 2013 года количество детей с массой тела менее 1000 г, появившихся на свет больными, а также заболевших после рождения, выросло с 474 до 623 тыс., т.е. более чем на треть. В 2013 году таких детей было 33% общего числа живорождённых (см. инфографику в рубрике «88-я полоса»). Именно поэтому одна из важнейших задач, стоящих перед специалистами при начавшихся преждевременных родах у пациентки, состоит в том, чтобы **улучшить качество жизни** новорождённых.

Главное в медицине преждевременных родов — научить-ся их предотвращать. И возможности для этого — есть. **SP**

Извлечение плода в целом плодово-плацентарном комплексе*



Стенка матки рассечена. В разрез на матке выведена головка плода в целом плодном пузыре.



Плаценту отделяют и извлекают плодово-плацентарный комплекс целиком. Пуповина не пересечена.



Плодово-плацентарный комплекс извлечён с сохранением плацентарного кровообращения.



Плодово-плацентарный комплекс перенесён на реанимационный столик. Тепловая цепочка сохранена.



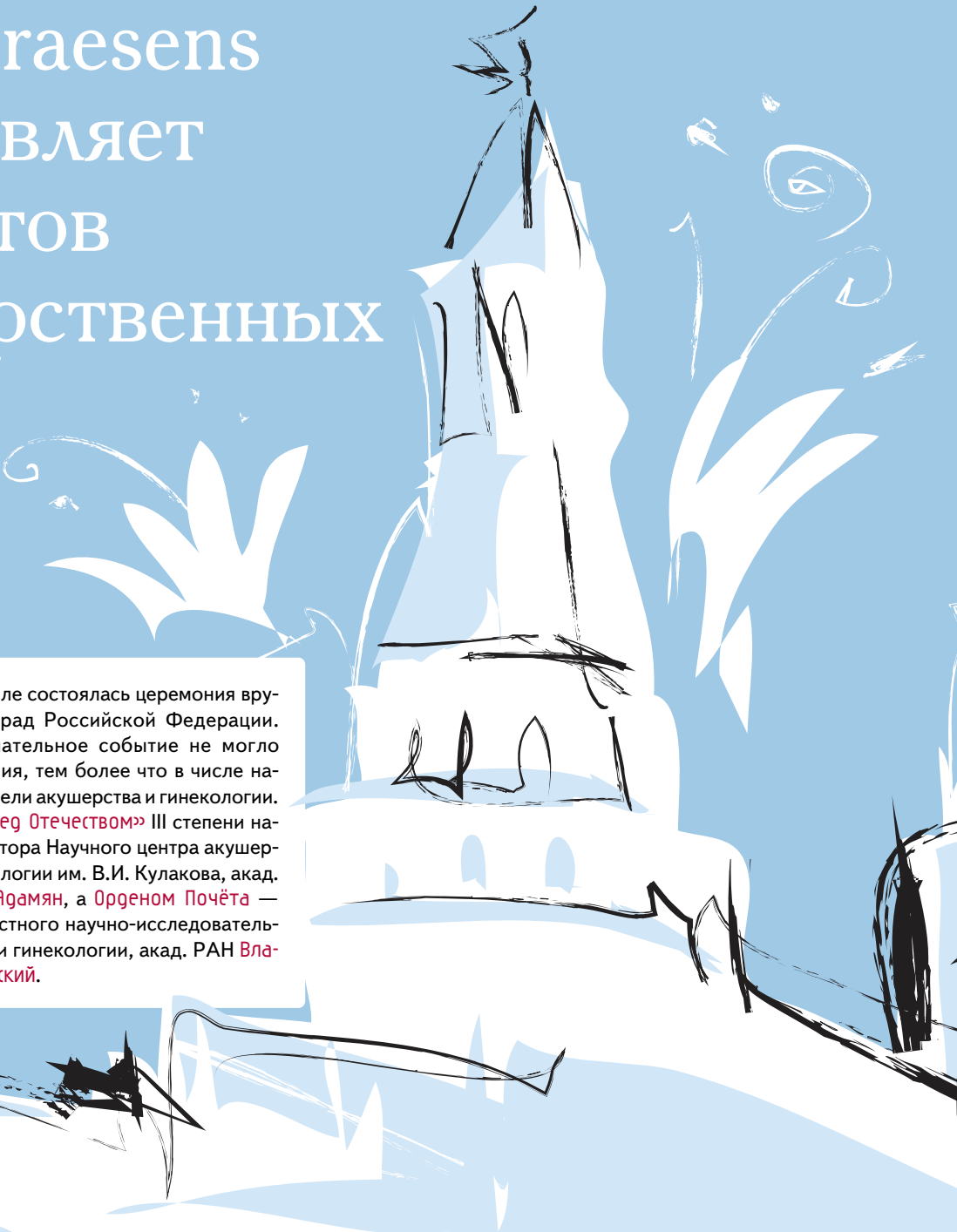
Рассечение плодных оболочек и проведение реанимационных мероприятий с сохранением плодово-плацентарного кровообращения.



Ребёнка одевают в полиэтиленовый мешочек. Пуповину отсекают на 68-й секунде, что позволяет дополнительно на целую минуту сохранить плодово-плацентарное кровообращение.

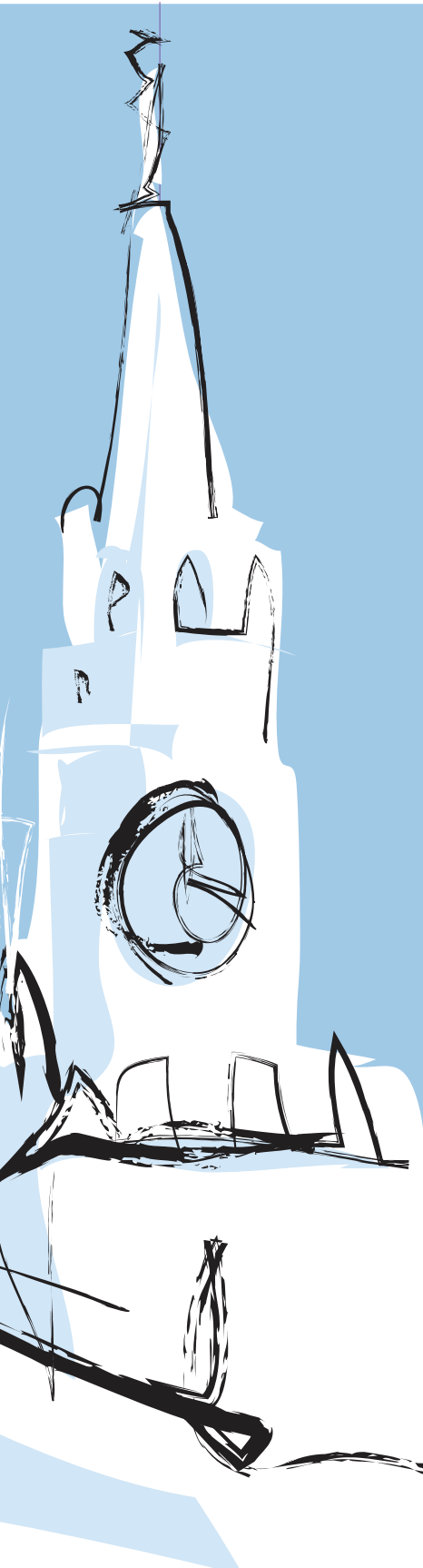
* Фрагменты видео, демонстрируемого проф. Н.В. Башмаковой на VII Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (6–9 сентября 2014 года). Полную запись можно увидеть по ссылке: <http://praesens.ru/1437>.

Редакция журнала SatusPraesens поздравляет лауреатов государственных наград



22 декабря 2014 года в Кремле состоялась церемония вручения государственных наград Российской Федерации. Столь радостное и знаменательное событие не могло остаться без нашего внимания, тем более что в числе награждённых были представители акушерства и гинекологии.

Орденом «За заслуги перед Отечеством» III степени награждена заместитель директора Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, акад. РАН **Лейла Владимировна Адамян**, а Орденом Почёта — директор Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии, акад. РАН **Владислав Иванович Краснопольский**.



В своём приветствии к собравшимся в кремлёвском зале лауреатам президент России Владимир Путин отметил, сколь значим вклад каждого в общее дело **защиты будущего** нашей страны. Как бы громко ни звучали эти слова, однако в них — вся суть работы наших коллег, акушеров-гинекологов, в чьих руках здоровье и жизнь россиян.

Без преувеличения, именно ежедневный самоотверженный труд врачей можно считать лучшим примером патриотизма, хотя вряд ли кто-либо из представителей нашей профессии готов принять это на свой счёт. «Мы просто делаем свою работу» — именно такой ответ можно услышать гораздо чаще.

Вручение наград в профессии — это высшее **признание заслуг** и благодарность за высочайший профессионализм, любовь к людям и верность врачебному долгу.



Дорогие коллеги! Мы искренне поздравляем вас с этими высокими наградами. Пусть ваша работа всегда будет в радость, а дома пусть будет тепло и уютно.



SP



StatusPraesens

Для библиографических ссылок

- Радзинский В.Е., Галина Т.В., Кирбасова Н.П., Гондаренко А.С. Результаты общероссийского исследования атозибана при преждевременных родах // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №6 (23). — С. 23–28.
- Линёва О.И. Гомеопатические средства: анализ доказательной базы // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №6 (23). — С. 30–35.

атозибан: теперь и в России

Результаты общероссийского исследования атозибана
при преждевременных родах



Авторы: Виктор Евсеевич Радзинский, засл. деятель науки РФ, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН; Татьяна Владимировна Галина, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН; Нина Петровна Кирбасова, докт. мед. наук, проф. кафедры организации и информатизации здравоохранения, профилактики неинфекционных заболеваний Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; Анна Сергеевна Гондаренко, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН (Москва)

Копирайтинг: Татьяна Рябинкина

Скоротечность преждевременных родов зачастую не оставляет врачу времени для того, чтобы выполнить обязательную задачу-минимум: провести антенатальную профилактику респираторного дистресс-синдрома плода глюкокортикоидами и транспортировать беременную в стационар III уровня¹⁻³. Так, по данным А.Г. Трушкова (Пермский край, 2Ф11), 40% женщин с преждевременными родами, подлежащих госпитализации в перинатальный центр, на деле рожают на I и II уровнях маршрутизации. Беременная просто не успевает прибыть в нужный стационар, а в результате ранняя неонатальная смертность на I–II–III уровнях составляет, соответственно, 3,4; 5,2 и 1,4%, перинатальная — 2,5; 4,5 и 3%, то есть больше всего — на II уровне.

Лучшее для недоношенных детей было бы добраться в высокоспециализированное учреждение в самом совершенном кювезе — утробе матери, чтобы вовремя получить всю необходимую помощь. У беременных с преждевременными родами риск осложнений высок: неспроста они не могут доносить — фоновые заболевания вносят свою лепту, и этим женщинам нужна госпитализация в стационар III уровня. Значит, необходимо выигрывать время, грамотно и вовремя проводя токолиз.

Статья посвящена перспективам нового для России токолитика — атозибана, апробацию которого проводили ведущие специалисты страны в рамках рандомизированного клинического исследования 2014 года.

Задача-максимум, стоящая перед акушерской службой, — пролонгирование беременности до срока 34 нед^{2,4,5}, поскольку чем больше гестационный срок, тем достоверно менее выражены осложнения, связанные с недоношенностью¹. При начавшейся преждевременной сократительной деятельности матки решение одно — **токолиз**.

В настоящее время в мире применяют три группы токолитиков.

1. Селективные β_2 -адреномиметики.
2. Блокаторы рецепторов окситоцина.

3. Блокаторы кальциевых каналов (нифедипин); в России эта группа официально для токолиза не разрешена.

Агенты влияния?

Действие **селективных β_2 -адреномиметиков** (фенотерол, орципреналин, тербуталин) на мать, плод и новорожденного наиболее изучено⁶. В нашей стране они представлены гексопреналина сульфатом и фенотеролом. В основе этого вида токолиза лежит блокада симпатиче-

ской передачи возбуждения по утеромиоцитам — блокада β -адренергического механизма¹⁶. Однако на протяжении 40 лет использования препаратов данной группы снижения числа преждевременных родов не произошло, что связано, вероятно, с кратковременным их действием (до трёх суток).

Более того, применение препаратов данной группы ассоциировано с частыми побочными эффектами: более чем у 90% беременных фенотерол вызывает тахикардию и тремор, возможны диспноэ, отёк лёгких, инфаркт миокарда⁷.

Точных данных по частоте побочных эффектов гексопреналина сульфата найти не удалось, однако в инструкции по применению препарата указаны **побочные влияния** и на беременную, и **на плод**⁸, связанные со способностью β_2 -адреномиметиков проникать через фетоплацентарный барьер. Все терапевтические средства этого ряда не показаны для длительного применения.

Блокаторы окситоциновых рецепторов имеют принципиально другой механизм действия: они препятствуют взаимодействию окситоцина с рецепторами, что снижает тонус миометрия и сократимость матки. Кроме того, эти препараты конкурентно вступают в связь с рецепторами вазопрессина и угнетают

ных его действием нарушений сердечного ритма или биохимического гомеостаза у плода. Именно препаратам этой группы прочат большое будущее в токолизе, так как они удобнее β_2 -адреномиметиков и имеют лучший профиль безопасности.

В итальянском исследовании 2014 года⁹ принимали участие 380 женщин с угрожающими преждевременными родами, 69 пациенткам был проведён токолиз атозибаном, 242 — ритодрином (селективный β_2 -адреномиметик), ещё 69 пациенток, получавших ритодрин, были переведены на атозибан из-за возникших побочных эффектов (в том числе один случай отёка лёгких). Результативность токолиза в группах

до 36 нед, были суммированы данные по 14 исследованиям применения различных токолитиков с группой плацебо. Авторы отметили меньшую частоту нежелательных реакций при применении атозибана по сравнению с β_2 -адреномиметиками (показавшими худшие результаты) и блокаторами кальциевых каналов¹⁰.

Мал золотник, да горюх

Эффективность двух видов токолитиков (блокатора окситоциновых рецепторов и β_2 -адреномиметика) при начавшихся преждевременных родах была оценена ведущими российскими специалистами в лучших перинатальных центрах страны (см. инфографику).

Чаще всего беременные с угрожающими преждевременными родами попросту не доезжают до стационаров III уровня, в связи с этим в исследование была включена ограниченная выборка — 58 пациенток с недоношенной беременностью в сроках **24–33 нед** и зарегистрированной регулярной сократительной деятельностью матки (четыре и более схваток за 30 мин). Каждый такой случай исключительно ценен для научной работы, и статистику собирали в девяти субъектах РФ (см. инфографику).

Число участниц исследования было ограничено не только **жёсткими критериями включения**, но и критериями исключения. Не были учтены пациентки с противопоказаниями к токолизу (дистресс-синдром плода, антенатальная гибель, врождённые пороки развития плода; угрожающее здоровью и/или жизни состояние матери [преэклампсия, кровотечение, хориоамнионит и т.д.]).

Двойное проспективное рандомизированное многоцентровое исследование проходило с марта по сентябрь 2014 года. Женщины были разделены на **две группы**:

- 35 пациенток первой группы получали полный трёхэтапный курс атозибана;
- 23 пациенткам второй группы двухэтапно вводили гексопреналина сульфат (см. схему введения препаратов на инфографике).

[Блокаторы окситоциновых рецепторов имеют принципиально другой механизм действия: они препятствуют взаимодействию окситоцина с рецепторами, что снижает тонус миометрия и сократимость матки.]

его действие, **не оказывая негативного влияния на сердечно-сосудистую систему**. В официальной инструкции к препарату атозибан («Трактоцил») есть указание на то, что препарат проникает через плацентарный барьер, однако в исследованиях не было обнаружено вызван-

ная одинаковой, однако у получавших атозибан авторы отметили достоверно меньше побочных эффектов ($p < 0,05$).

В обзоре австралийских специалистов, опубликованном в 2014 году, объединившем 2485 женщин с угрозой преждевременных родов в сроке от 20

Таблица 1. Сравнительная оценка анамнеза и статуса пациенток обеих групп

Показатель	Атозибан	Гексопреналина сульфат	Достоверность
Паритет, число родов	2±0,6	2±0,5	$p=0,49$
Срок беременности при поступлении, нед	28,7±0,5	29±0,3	$p=0,25$
Длина шейки матки (трансвагинальное сканирование), мм	18,9±1,3	19,6±1,4	$p=0,58$

Таблица 2. Длительность пролонгации беременности, n

Контрольные точки	Атозибан	Гексопреналина сульфат
На 24 ч	1	1
На 48 ч	4	5
На 7 сут	27	11

В остальном ведение беременных было стандартным. Критерии действенности токолиза определяли по контрольным точкам:

- первая — пролонгирование беременности на 24 ч;
- вторая — на 48 ч;
- третья — на 7 сут.

Женщины находились под наблюдением вплоть до выписки из стационара. Анализируя результаты, разницу считали достоверной при $p \leq 0,05^*$.

Как и следовало ожидать, по исходным параметрам (паритет, срок гестации при поступлении, длина шейки матки по данным трансвагинальной эхографии) группы были сопоставимы между собой (табл. 1).

Более половины женщин были повторнородящими ($n=37$), только у шести в анамнезе отмечены преждевременные роды, в том числе две пациентки с двумя такими эпизодами. Две беременности наступили после ЭКО, две беременные имели двойню, три поступили с преждевременным излитием околоплодных вод, у одной преждевременное излитие околоплодных вод произошло в стационаре на фоне токолиза атозибаном.

Результаты исследования

Сравнение позволило получить следующие результаты. Почти все женщины, у которых токолиз оказался неэффективным (10 из 12), были повторнородящими, и только две — первородящими, причём одна из них забеременела в результате ЭКО.

У нескольких пациенток через 2 ч после введения выбранного препарата зафиксировали неэффективность токолиза — частота схваток и их продолжительность по данным КТГ не изменились. В группе гексопреналина сульфата их было шестеро (26%). Поскольку у некоторых роды находились уже в той стадии, когда остановить их не представлялось возможным, только трём был назначен дополнительно атозибан по трёхэтапной схеме, что позволило пролонгировать беременность у одной женщины на 3 нед и у двух — на 5 нед.

В группе атозибана отсутствие эффекта через 2 ч зарегистрировано у шести (17,1%) женщин, и двум из них дополнительно был назначен гексопреналина сульфат. У обеих родовая деятельность прекратилась, и через 7 дней они были выписаны из стационара; у одной беременность прогрессировала ещё 5 нед, другая родила через 4 дня недоношенного ребёнка. Ещё две пациентки, получавшие атозибан без эффекта, родили в течение суток недоношенных детей — эти женщины не прошли первую контрольную точку (24 ч). У одной (с рубцом на матке) беременность осложнилась преждевременным излитием вод, в связи с чем через 33 ч от момента поступления было выполнено кесарево сечение.

Между первой и второй контрольными точками, в течение 2 сут после начала токолиза, в обеих группах произошли одни роды. В промежуток времени между 2 и 7 сут в группе гексопреналина сульфата родили пять пациенток, в группе атозибана — четыре. Пролонгировать беременность более чем на

* В качестве основного программного обеспечения использовали пакет модулей для статистической обработки данных Statistica 6.1 AXAR 802 D 898 511FA (РУДН, Москва, РФ).



© nFire / shutterstock.com

Меркантильно? Рачительно!

С экономической точки зрения использование атозибана на первый взгляд кажется контраверсионным — его цена высока, и стоимость трёхэтапного курса введения составляет порядка 65 тыс. руб. Однако если учитывать затраты на новорождённых с экстремально низкой и низкой массой тела, требующих реанимации, интенсивной терапии и последующей реабилитации¹, то оказывается, что блокатор окситоциновых рецепторов помогает существенно сэкономить. Специалисты Кемеровского областного перинатального центра провели простые расчёты.

Затраты на оказание реанимационной помощи новорождённому в среднем составляют 1 млн 50 тыс. рублей. Если в результате токолиза атозибаном (беременность пролонгировалась на 5 и более недель) четверть детей родятся в сроки, когда не требуется пребывание в реанимации, то экономия средств составит: $1\,050\,000 \times 25 = 26\,250\,000$ руб., тогда как затраты на токолиз: $65\,000 \times 100 = 6\,500\,000$ руб. Таким образом, на каждые 100 пациенток получится сэкономить: $26\,250\,000 - 6\,500\,000 = 19\,750\,000$ руб., то есть один эпизод токолиза атозибаном даёт экономию 19 750 000 руб.

Получается, что дорогостоящий препарат, даже если его введение поможет избежать реанимации лишь четверти недоношенных детей, целесообразен не только с клинической точки зрения, но и снижает суммарные затраты на выхаживание новорождённых.

ПРИНЦИПИАЛЬНО НОВЫЙ ТОКОЛИТИК. АПРОБАЦИЯ В РОССИИ

ГЕОГРАФИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ И ВЕДУЩИЕ СПЕЦИАЛИСТЫ НА КАРТЕ



СХЕМЫ ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ

Женщины с недоношенной беременностью и зарегистрированной сократительной деятельностью матки в сроках 24–33 нед

I

группа

**ТОКОЛИЗ
АТОЗИБАНОМ**

35

беременных

Полный курс в три этапа:

- **1-й этап** — в течение **1 мин** вводят **0,9 мл** препарата без разведения (начальная доза — **6,75 мг**);
- **2-й этап** — в течение **3 ч** проводят инфузию препарата в виде раствора на **100 мл 0,9% натрия хлорида** (используют два флакона атозибана по **37,5 мг**);
- **3-й этап** — продолжительная (до **45 ч**) инфузия **300 мл** раствора препарата (общая доза вводимого атозибана — **225 мг**).

II

группа

**ТОКОЛИЗ
ГЕКСОПРЕНАЛИНОМ**

23

беременные

Полный курс в два этапа:

- **10 мкг** препарата струйно;
- **10 мкг** препарата внутривенно капельно в **500 мл** изотонического раствора (один или два курса).





РЕЗУЛЬТАТЫ НАЗНАЧЕНИЯ

Препарат	Пролонгация беременности, п (%)		
	на 24 ч	на 48 ч и до 6 дней	на 7 дней и более
Атозибан, n=35	1 (2,9%)	4 (11,4%)	27 (77%) !!!
Гексопреналин, n=23	1 (4,4%)	5 (21,7%)	11 (47,8%)
Эффект	Начальный токолиз препаратом		
	Атозибаном, n=35		Гексопреналином, n=23
Отсутствие эффекта через 2 ч после начала введения, число пациенток и %	5 (14,3%)		6 (26%)
Назначен дополнительный токолиз, число пациенток и %	Гексопреналином по схеме, n=2 (5,7%)		Через 6 ч атозибаном по схеме, n=3 (13%)
Последствия для женщин (число и %), у которых не применяли дополнительный токолиз	Две пациентки (5,7%) — роды в течение суток, дети недоношенные; ещё одна (2,9%) — кесарево сечение		Быстро прогрессирующая родовая деятельность, роды в течение суток, дети недоношенные, n=3 (13%)
Общая пролонгация гестации	Каждой четвёртой женщине — на 5 нед и более		Каждой пятой женщине — на 3 нед и более

ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АТОЗИБАНА



$$1\,050\,000 \times 25 = 26\,250\,000$$

Непроизведённые расходы на помощь новорождённым (на 100 пациенток), руб.

$$65\,000 \times 100 = 6\,500\,000$$

Затраты на токолиз, руб.

$$19\,750\,000$$

Экономия (в расчёте на 100 пациенток), руб.

$$195\,750$$

Экономия от одного токолиза атозибаном, руб.

неделю β_2 -адреномиметиками удалось у 11 пациенток — 48%, а при введении блокатора рецепторов окситоцина — у 27 женщин, это 77% (см. инфографику). Таким образом, преодоление третьей контрольной точки в группах достоверно различалось, а именно в 1,6 раза.

Полученные результаты позволяют предположить, что атозибан может стать одним из самых эффективных токолитических средств, поскольку пролонгирование беременности при его использовании статистически достоверно. Тем не менее резонно отметить, что преждевременные роды полиэтиологичны, а значит, не

[Атозибан может стать одним из самых эффективных токолитиков, поскольку пролонгирование беременности при его использовании статистически достоверно.]

Нежелательных реакций, побочных эффектов на женщину, плод и новорождённого в целом отмечено не было, профили переносимости двух препаратов оказались похожими.

Инструмент маршрутизации

Заслуживает внимания тот факт, что у каждой четвёртой женщины в группе получавших гексопреналина сульфат монотерапия не позволила пролонгировать беременность хотя бы более чем на сутки. В группе атозибана токолиз оказался безрезультатен только у каждой шестой беременной. А ведь продление гестации всего лишь на сутки — это дополнительная возможность доставить беременную высокого риска в перинатальный центр III уровня, и число пациенток, получивших этот шанс, в «группе атозибана» оказалось в 1,5 раза больше.

у всех женщин препарат будет эффективным, и некоторым имеет смысл назначать дополнительный токолитик⁴. Обнадёживает, что каждой четвёртой женщине при токолизе атозибаном удалось пролонгировать беременность на 5 нед и более, а при токолизе гексопреналина сульфатом лишь каждой пятой удалось продлить беременность на 3 нед и более.

Конечно, небольшие размеры выборки ограничивают статистическую мощность полученных данных, и только исследование с сотнями и тысячами пациенток смогло бы продемонстрировать достоверные различия в отношении исходов беременности. Тем не менее более эффективное пролонгирование беременности — уже важный результат. В дальнейших исследованиях имеет смысл также оценивать дополнительные контрольные точки, такие как продолжительность пребывания новорождённого в реанимационном отделении.

В рамках VII Общероссийского научно-практического семинара, который

состоялся в сентябре 2014 года в Сочи, одна из дискуссий была посвящена эффективности различных видов токолиза. Все выступавшие единодушно согласились: применение атозибана в качестве **инструмента маршрутизации** помогло бы многим беременным с преждевременными родами доехать до стационара III уровня, и его следовало бы включить в состав аптечки женской консультации и скорой помощи с соблюдением принципа преемственности (инфузия во время транспортировки и её продолжение в стационаре). Такой подход позволит выиграть время и увеличит шансы на рождение здорового ребёнка или хотя бы на то, что и он, и его мать получат весь необходимый объём помощи.



Частота преждевременных родов в развитых странах составляет 7–11%, и ежегодно в мире рождается 15 млн недоношенных детей, более четверти которых — 28% — пополняют статистику неонатальной смертности^{12–15}. Именно поэтому к любому возможному шагу в снижении не только этого наиболее мрачного показателя, но также детской заболеваемости и инвалидности следует относиться с максимальным вниманием. Более того, с позиции организации здравоохранения ещё есть ресурсы для улучшения маршрутизации женщин с преждевременными родами.

Да, в нашей стране большие территории, населённые пункты зачастую находятся далеко от перинатальных центров, а дороги оставляют желать лучшего. Нередко женщина рождает раньше или добирается до стационара III уровня уже на том этапе, когда роды не остановить. Однако если хоть как-то можно помочь женщине доехать до пункта назначения так, чтобы не было поздно, — имеет смысл об этом позаботиться. Тем более что в арсенале врача уже есть не только действенный, но и безопасный препарат, который можно использовать прямо в машине скорой помощи при транспортировке пациентки. А это значит, что во многих случаях катастрофу можно предотвратить. **SP**

Портрет агента

Лекарственный препарат атозибан, концентрат для приготовления раствора для инфузий 7,5 мг/мл («Ферринг ГмбХ», Германия), зарегистрирован в России под названием «Трактоцил». По структуре это синтетический пептид, легко вступающий в прочную связь именно с рецепторами гормонов нейрогипофиза, тем самым блокируя их действие. Однако угнетение эффектов вазопрессина никак не сказывается на деятельности сердечно-сосудистой системы, чего нельзя сказать о β_2 -адреномиметиках. А вот устранение окситоциновой стимуляции посредством рекомендованных доз атозибана обеспечивает матке функциональный покой (меньше четырёх сокращений в час) на протяжении 12 ч и дольше, причём расслабление миометрия начинается уже в течение 10 мин после введения препарата¹¹.

Библиографию см. на с. 124–127.

FERRING
PHARMACEUTICALS


Трактоцил[®]
атозибан

Токолитик спасающий обе жизни

Показания для применения

Трактоцил применяется при угрозе преждевременных родов у беременных в следующих случаях:

- Регулярные сокращения матки продолжительностью не менее 30 секунд и частотой более 4 в течение 30 минут;
- Раскрытие шейки матки от 1 до 3 см (0-3 см для нерожавших женщин);
- Возраст старше 18 лет;
- Срок беременности от 24 до 33 полных недель;
- Нормальная частота сердечных сокращений у плода.

Противопоказания

- Срок беременности менее 24 или более 33 полных недель;
- Преждевременный разрыв оболочек при беременности сроком более 30 недель;
- Внутриутробная задержка развития плода;
- Аномальная частота сердечных сокращений у плода;
- Маточное кровотечение, требующее немедленных родов;
- Эклампсия и тяжелая преэклампсия, требующая немедленных родов;
- Внутриутробная смерть плода;
- Подозрение на внутриматочную инфекцию;
- Предлежание плаценты;
- Отслойка плаценты;
- Любые состояния матери и плода, при которых сохранение беременности представляет опасность;
- Грудное вскармливание;
- Повышенная чувствительность к атозибану или к одному из компонентов препарата.

Способ применения и дозы:

Трактоцил вводится внутривенно сразу же после постановки диагноза "преждевременные роды" в три этапа:

- 1) вначале в течение 1 минуты вводится 1 флакон по 0,9 мл препарата без разведения (начальная доза 6,75 мг);
- 2) сразу после этого в течение 3-х часов проводится инфузия препарата в дозе 300 мкг/мин (скорость введения 24 мл/час, доза атозибана 18 мг/час);
- 3) после этого проводится продолжительная (до 45 часов) инфузия Трактоцила в дозе 100 мкг/мин (скорость введения 8 мл/час, доза атозибана 6 мг/час). Общая продолжительность лечения не должна превышать 48 часов. Максимальная доза Трактоцила на весь курс не должна превышать 330 мг.

Срок годности приготовленного раствора для инфузий 24 часа. Не применять, если в растворе видны нерастворившиеся частицы или раствор изменил цвет.

Побочные действия:

Нарушения со стороны ЖКТ: тошнота, рвота
Нарушения обмена веществ: гипергликемия
Нарушения со стороны ЦНС: головная боль, головокружение
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, гипотензия, приливы
Нарушения со стороны ЦНС: бессонница
Со стороны кожи: зуд, кожная сыпь
Общие реакции: гипертермия в месте введения
Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 7,5 мг/мл.
По 0,9 мл препарата в бесцветном флаконе вместимостью 2 мл из стекла типа I, укупоренный бромобутиловой пробкой серого цвета и герметично закрытый крышкой типа «флип-офф».
По 5 мл препарата в бесцветном флаконе вместимостью 5 мл из стекла типа I, укупоренный бромобутиловой пробкой серого цвета и герметично закрытый крышкой типа «флип-офф».
По 1 флакону в пластиковой ячейковой упаковке в картонной пачке вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

При температуре 2-8 °С (в холодильнике). Не замораживать.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года.
Не использовать после истечения срока годности.

Производитель

Ферринг ГмБХ
Витланд 11, 24109 Киль, Германия или Ферринг Интернешнл Сентер С.А.
Шемин де ла Вергогнасаз 50 1162 Сан-Пре, Швейцария

ООО «Ферринг Фармасетикалз»

115054, г. Москва, Космодамианская наб., 52 стр. 4

Тел: (495) 287-0343; факс: (495) 287-0342

www.ferring.ru

На правах рекламы.

Литература:

Инструкция по применению препарата Трактоцил.

Регуд. № ЛП-001692 от 03.05.2012 г.

Перед применением препарата, пожалуйста,

ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

Информация для специалистов здравоохранения.



ГОМЕОПАТИЯ: В ПОИСКАХ СМЫСЛА

Гомеопатические средства: анализ доказательной базы



Автор: Ольга Игоревна Линёва, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии ИПО СамГМУ, засл. врач РФ (Самара)

Копирайтинг: Ольга Катаева

Неведомое практически всегда вызывает широкую гамму реакций: от удивления, а иногда даже шока до полного отрицания, сформулированного предельно просто — «этого не может быть, потому что не может быть никогда». Чаще всего именно такую реакцию у практикующего врача вызывает перспектива применения гомеопатических препаратов.

Однако можно переломить ситуацию, изучив доказательства того, что сверхмалые дозы привычных веществ способны стать не менее эффективными в борьбе с болезнями, чем традиционные фармакологические препараты, и, самое главное, снизить нагрузку на организм. Может, это и станет первым шагом в преодолении страха, порождённого неинформированностью.

Стратегия развития медицины XXI века оперирует весьма непростыми понятиями: модернизация здравоохранения, внедрение инновационных, в том числе и лекарственных технологий. Отказ от полипрагмазии, демедикализация и индивидуальный подход к пациенту нередко вступают в противоречие с повсеместно внедряемым **принципом стандартизации**. Дискуссия об эффективности различных методов лечения затрагивает и многовековой спор о преимуществе аллопатической* терапии перед гомеопатией.

Автор статьи, получив классическое, так называемое **аллопатическое образование**, в течение более 20 лет после обучения на тематических курсах и семинарах использует гомеопатические препараты в своей клинической практике. Не претендуя на звание врача-гомеопата, автор

* Аллопатия — принцип лечения фармакологическими средствами, вызывающими противоположное симптому действие. Например, мышечный спазм купируют препаратами, расслабляющими мышцу (миорелаксантами), лихорадочное состояние — жаропонижающими.

считает целесообразным познакомить практикующих акушеров-гинекологов с данным альтернативным методом лечения, что даёт возможность индивидуализировать терапию и выполнить основную заповедь врача — «лечить не болезнь, а больного».

Этапы большого пути

Основоположителем гомеопатического метода лечения стал немецкий врач и учёный Христиан Фридрих Самуэль Ганеман (Christian Friedrich Samuel Hahnemann, 1755–1843). Закон «*Similia similibus curentur*» («Подобное излечивается подобным»), сформулированный Ганеманом, стал базой для развития гомеопатии. У некоторых древних авторов Ганеман встретил указания на применение лекарств по принципу подобия. В частности, Гиппократ по этому поводу писал: «Врачует больного его природа, врач должен помогать; болезнь производится подобным, и подобным же больной восстанавливает своё здоровье». Проверая действие лекарственных веществ на здоровых людях, в том числе и на себе самом, Ганеман фундаментально изучил более 1000 препаратов, применяемых в гомеопатии, и описал их действие в своих трудах «Органон врачебного искусства» и «Чистое лекарствоведение». В странах Европы и Америки это учение популярно уже более двух веков.

В Россию метод гомеопатии привёз племянник Ганемана — доктор Карл Триниус (Carl Bernhard von Trinius), который в 1809 году приехал в Петербург в качестве врача герцогини Веры Константиновны Вюртембергской — дочери великого князя Константина Николаевича и великой княгини Александры Иосифовны. Фактически именно Триниус стал первым медиком в России, кто открыто объявил себя приверженцем гомеопатии.

Не оставили без внимания этот метод лечения и великие русские писатели. Любопытно, что для классической русской литературы характерно представление о гомеопатии как о методе, который практикуют как врачи, так и энтузиасты, чаще всего дворянского происхождения. В романе «Отцы и дети» Николай Кирсанов, герой Тургенева, заказав в столице гомеопатическую аптечку, перевозит её в поместье. Интерес к методу проявляет и его оппонент Евгений Базаров, который ставит гомеопатию в один ряд с ботаникой. В «Войне и мире» Льва Толстого такой способ лечения показан как часть дворянского быта.

В 1881 году в Петербурге открыли первую гомеопатическую лечебницу, в 1892 году — гомеопатическую аптеку на Невском проспекте в доме №50, которая существует до нашего времени. Кстати, практически сразу после Октябрьского переворота 1917 года один из идеологов большевистской партии, А.В. Луначарский, объявил гомеопатию идеалистическим и реакционным учением, что на долгие годы остановило развитие этого направления.

В СССР гомеопатия официальной медициной признана не была, но постоянно находилась под пристальным и карающим вниманием руководства страны. Так, на основании фактов «...грубейшего нарушения порядка обследования и лечения больных врачами-гомеопатами», отмеченных комиссией Министерства здравоохранения СССР, в 1968 году министр

здравоохранения СССР Б.В. Петровский издал приказ, запрещающий преподавание гомеопатии, издательство специальной литературы, использование ряда гомеопатических препаратов; согласно приказу были отменены все ранее изданные документы, регламентирующие работу врачей-гомеопатов; под запретом оказались и существование гомеопатических учреждений, и собственно применение в медицинской практике гомеопатических средств.

Однако постепенно интерес практикующих врачей и исследователей изменил ситуацию к лучшему. В конце 1980-х годов политические и экономические перемены, происходящие в стране, обеспечили восстановление позиций гомеопатии в системе здравоохранения. Метод был официально признан, география и численность амбулаторных гомеопатических приёмов расширились, возобновили свою работу общества и ассоциации врачей-гомеопатов. Сегодня активно работают Профессиональная ассоциация врачей-гомеопатов стран СНГ, Иркутская гомеопатическая ассоциация врачей и фармацевтов, Профессиональная ассоциация натуротерапевтов и другие объединения.

Отечественная школа гомеопатии, пережившая свои взлёты и падения, имела ярых сторонников и противников, но не прекращала своего существования, достигнув к настоящему времени возможности легального применения гомеопатических препаратов в лечении многих заболеваний как самостоятельно, так и в комплексе с классическими методами лечения.

[«Высоким и единственным предназначением врача является возвращать больному здоровье». Самуил Ганеман «Органон врачебного искусства», 1810.]

Главное — время необоснованных запретов и бессмысленной конфронтации между официальной медициной и гомеопатией уже позади. Решением коллегии и бюро учёного совета Министерства здравоохранения и медицинской промышленности (протокол №26 от 27 декабря 1994 года) разрешено использование метода гомеопатии в государственной системе здравоохранения. Приказ Министерства здравоохранения и медицинской промышленности РФ №335 от 29.11.1995 года «Об использовании метода гомеопатии в практическом здравоохранении» придал данному решению юридическую силу нормативного документа.

Три источника, три составные части

Основной постулат гомеопатии — принцип подобия, как его сформулировал Христиан Фридрих Самуэль Ганеман, — предполагает в каждом случае болезни подбирать такое лекарство, которое само по себе способно вызвать симптоматику этого заболевания даже у здорового человека. Полагая, что

гомеопатический препарат в организме пациента вызывает своеобразную «лекарственную болезнь», которая в перспективе вытеснит естественную болезнь, автор теории, как настоящий естествоиспытатель, на собственном опыте добывал обоснование. Например, принимая в больших дозах кору хинного дерева, Ганеман ощутил озноб, схожий с тем, который мог наблюдать, когда страдал перемежающейся лихорадкой.

В этот же постулат укладывается и мысль о том, что чем больше подобия будет в симптоматике лекарственной и естественной болезней, тем эффективнее препарат.

Второй по значимости принцип гомеопатии — закон «малых доз». В классическом представлении теории биологической активности вещества достаточно хорошо представлена зависимость «доза—эффект», когда постепенно возрастающая концентрация препарата достигает некоего максимума, после чего лечебный эффект уже граничит с риском передозировки. Именно поэтому любое исследование нового лекарственного препарата предполагает сначала определение его токсической дозы, а уж затем обратный отсчёт концентрации вплоть до того момента, когда целебный эффект ещё сохранён. Таким образом, можно достичь практически идеального варианта: **баланса действенности и безвредности**.

Однако токсикологам хорошо известно, что есть вещества, в ничтожно малых концентрациях способные погубить живую клетку, возможно, есть и вариант, когда столь же малая концентрация обладает лечебным эффектом. Об этом говорил Ганеман, а исследователи многих стран пытались подвести

[Исследование нового лекарственного препарата предполагает сначала определение его токсической дозы, а затем подбор концентрации.]

под этот работающий принцип гомеопатии доказательную базу. Свой вклад в понимание проблемы внесли учёные из Института химической физики АН СССР (сейчас Институт биохимической физики РАН) под руководством проф. Елены Борисовны Бурлаковой. Ещё в 80-х годах прошлого века им удалось доказать, что снижение концентрации некоторых биологически активных веществ примерно до уровня 1×10^3 моль/л ограничивает их действенность, однако совершенно невероятное с точки зрения традиционной фармакологии значение 1×10^{-17} моль/л обеспечивает прежний эффект. Результат исследования был опубликован в 1999 году¹.

Выявленная закономерность, тем не менее, не может объяснить механизм действия гомеопатических средств в полной мере. Это связано с тем, что в процессе приготовления некоторых типов гомеопатических лекарств происходит многократное последовательное **разведение вещества в индифферентном растворителе**, при котором концентрация вещества становится значительно меньше числа Авогадро*. Кстати, во

времена Ганемана ещё ничего не было известно о строении веществ, атомах и молекулах. А сегодня такое понятие, как «число Авогадро», изучают в программе средней школы.

Третий важный принцип гомеопатии — индивидуальный подход, обусловленный тем, что при уменьшении дозы действующего начала в гомеопатическом препарате сужается круг пациентов, чувствительных к данному средству. Соответственно, необходимо учитывать конституциональные, психологические, поведенческие и другие особенности, позволяющие в группе пациентов с определённым заболеванием найти тех, кто реагирует на конкретный гомеопатический препарат.

Сенсация или иллюзия?

В качестве одной из теорий, предлагающих ответ на вопрос «Как это работает?», можно рассмотреть такую. С физиологической точки зрения механизм действия гомеопатических средств — рефлекторный (Тираспольский И.В., 1995). Болезнь изменяет индивидуальную чувствительность рецепторов регулирующих систем к разным количественным и качественным раздражителям. То же самое можно наблюдать в экспериментальной модели лекарственной болезни. Возбуждая рецепторы в месте своего введения, гомеопатическое средство запускает цепную реакцию, распространяющуюся по организму **в соответствии с корпускулярно-волновой теорией**. При этом эффект накладывается на свойственные естественной болезни колебания, гася последние согласно правилу взаимодействия болезней, описанному ещё Ганеманом в его «Органоне врачебного искусства». В соответствии с этим правилом если в организме встречаются два подобных болезненных состояния, то более сильное подавляет более слабое. После того как более сильная, как правило, искусственно вызванная болезнь окончена, наблюдаем полное выздоровление. Такое объяснение на уровне квантовой физики скорее всего не раскроет практикующему врачу всех нюансов эффективности гомеопатии. Однако факт остаётся фактом — гомеопатические препараты работают, в том числе в такой отрасли медицины, как акушерство и гинекология. Однако работают при чётком соблюдении правил:

- унитаризма — подбор однокомпонентного препарата с учётом конституции;
- плюрализма — назначение нескольких однокомпонентных препаратов, исходя из данных о патогенезе заболевания;
- комплексизма — применение смеси однокомпонентных гомеопатических средств².

Говоря о гомеопатии, невозможно не упомянуть ещё об одном понятии, введённом немецким учёным Хансом-Хайнрихом Реккевегом (Hans-Heinrich Reckeweg), — антигомотоксической терапии. По сути, это направление стало закономерным результатом сближения классической медицины и гомеопатии, сочетая в себе достоинства этих двух направлений и обеспечивая более высокие клинические результаты. Несомненными достоинствами этого направления гомеопатии признают **близость его теоретических постулатов многим современным представлениям о патогенезе заболеваний**, целостный подход к организму, обеспечивающий реальное воплощение

* Число Авогадро — физическая величина, определяющая, что 1 моль вещества содержит $6,02 \times 10^{23}$ частиц.

на практике принципа «лечить не болезнь, а больного», что позволяет органично включить антигомотоксическую терапию в систему существующих методов лечения. В качестве базового постулата рассматривают учение о гомотоксинах — веществах, которые или поступают в организм человека извне, или образуются внутри него. Эти вещества в случае неспособности организма их обезвредить вызывают заболевание³.

Любой антигомотоксический препарат может действовать на несколько регулирующих систем (Тираспольский И.В., 2001): психическую, нейро-эндокринную, нейровегетативную, иммунную, метаболическую. Данное обстоятельство объясняет сходный клинический эффект препарата при заболеваниях, казалось бы, имеющих разную этиологию и патогенез.

Недоказанность от недоказанности

С точки зрения представителей ортодоксальной науки действия врача-гомеопата вполне можно сравнить с фокусами на грани шарлатанства. В самом деле, ещё из институтского курса фармакологии мы достаточно твёрдо усвоили, что, например, принятый в больших дозах экстракт белладонны вызовет у пациента перевозбуждение нервной системы вплоть до галлюцинаций, расширение зрачков, тахикардию, головную боль и другие признаки отравления, хорошо известные любому врачу. Тогда как гомеопат возьмёт то же вещество, разбавит его растворителем, а потом ещё и ещё раз (иногда процедура разведения происходит до 100 раз), а затем пропишет полученный препарат пациенту, страдающему гипертонической болезнью, и... **получит необходимый лечебный эффект.**

Скептицизм врачей понятен. В реалиях дня сегодняшнего для проверки всех утверждений ортодоксальной и классической, народной и нетрадиционной медицины уже не обойтись без доказательной базы. К сожалению, большое число существующих клинических испытаний по гомеопатическим препаратам **проведены не в соответствии с международными стандартами доказательной медицины.** Сведения о много-



© duncan899 / iStock

[Несомненным достоинством антигомотоксической терапии признают реальное воплощение на практике принципа «лечить не болезнь, а больного».]

центровых плацебо-контролируемых исследованиях в этой области весьма ограничены и требуют дополнительной проверки. А те, что есть, зачастую играют не на руку гомеопатии. Например, на сайте Национального центра комплементарной и альтернативной медицины Национального института здоровья США можно прочесть, что «результаты отдельных контролируемых исследований по гомеопатии противоречивы... Трудно или невозможно привести доказательства эффективности гомеопатии при каком бы то ни было заболевании»⁴.

Интересным оказался метаанализ немецких исследователей под руководством Клауса Линде⁵, также опубликованный в The Lancet в 1997 году. С хорошим показателем доверительного интервала (95%) исследование подтвердило большую эффективность гомеопатии

в сравнении с плацебо. И это открыло путь для дальнейших исследований в отношении методики. Конечно, возможности медицины середины XIX века уступают современным технологиям доказательной медицины, и это открывает широкое поле для исследований, для сближения академической медицины и гомеопатии, мостиком между которыми уже стала гомотоксикология.

Однако есть и несколько другая точка зрения. Так, авторы метаанализа, опубликованного 27 августа 2005 года в журнале The Lancet⁶, утверждают, что клиническая польза приёма гомеопатических препаратов обусловлена лишь эффектом плацебо. Группа исследователей из Швейцарии и Великобритании провела литературный поиск в 19 электронных базах данных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований применения гомеопатии



[Практикующие врачи, овладев современными знаниями, гораздо успешнее смогут сочетать аллопатический и гомеопатический методы лечения.]

тических препаратов, опубликованных с 1995 по 2003 год. Результатом поиска стало 110 таких исследований, с которыми сравнили аналогичное количество испытаний аллопатических лекарственных средств из **базы данных Кокрейновского сотрудничества**, отобранных в соответствии с заболеваниями, при которых применяли препараты. В каждом из исследований в среднем участвовали 65 пациентов с широчайшим спектром нозологий: от ОРЗ до болезней хирургического профиля. Однако классическое гомеопатическое лечение применяли лишь у 16% пациентов. При анализе только крупных

исследований высокого качества (с адекватными рандомизацией, маскированием и анализом результатов) не было выявлено существенных различий между эффектами гомеопатических препаратов и плацебо (восемь исследований), тогда как в **исследованиях аллопатических препаратов** (шесть исследований) **показан значительный эффект**.

Радует тот факт, что в последние два десятилетия гомеопатический метод лечения привлёк внимание серьёзных отечественных учёных и клиницистов. Так, в 1998 году А.А. Марьяновский опубликовал статью «Современная гомеопатия: признание официальной нау-

кой»⁷. Проф. И.Б. Манухин с соавт.⁸ (1998) издал методические рекомендации «Применение гомеопатического метода в акушерстве», а И.В. Тираспольский (2001) написал краткое справочное руководство «Антигомотоксическая терапия в практике акушера-гинеколога»³. Кроме того, в 1997 году была опубликована монография В.А. Линде «Гомеопатия в акушерстве и гинекологии», а в 2011 году — пособие для врачей О.И. Линёвой, автора настоящей статьи, «Применение гомеопатии в практике акушера-гинеколога»². Интересно отметить, что известный гомеопат, проф. А.С. Шпигель, возглавляющий центр доказательной медицины, а также кафедру клинической фармакологии и гомеопатии ИПО в Самарском государственном медицинском университете, издал уникальную монографию «Доказательная медицина. Перспективы для гомеотоксикологии» (2004)^{9,10}. Это уже совершенно новый уровень обобщения своего клинического опыта с хорошей доказательной базой. Кстати, глава V монографии Г.П. Котельникова и А.С. Шпигеля «Доказательная медицина. Научно обоснованная практика» (2012) включает научные аспекты эффективности гомеопатического комплекса «Траумель С» с **позиций доказательной медицины**¹¹. Оценка клинической эффективности гомеопатического комплекса «Ременс» для лечения ряда гинекологических заболеваний (климактерического синдрома, дисменореи, межменструального болевого синдрома и др.) также прибавила «вес» общей доказательной базе гомеопатических препаратов.

Краткая характеристика исследований, посвящённых эффективности «Ременса» РУ № ЛС-000469 от 04.05.2010^{12,13}

Место проведения, где опубликовано	Дизайн исследования	Результаты	Уровень доказательности
Международная программа (Clinical Observation and monitoring project COMP) (Германия, Австрия, Москва, Киев, Харьков, Днепропетровск, Винница, Луцк, Симферополь, Луганск) Remens G statja -98	N=1478; многоцентровое, РКИ, двойное плацебо-контролируемое. Сроки наблюдения: 4–12 нед	Положительный эффект в основной группе 80,5–97,2%, в группе плацебо — 14,7–18,3%	A/B
Материалы конкурсных работ «Медицина- 2006», БИТТНЕР, Москва, 2007 (Москва, Уфа, Самара, Краснодар, Мытищи, Новосибирск)	N=722; многоцентровое, нерандомизированное КИ. Сроки наблюдения: 1–12 мес	Положительный эффект 71–96,7%	C/D

Полученные данные подтверждают научные исследования других авторов и обеспечивают широкое поле для дискуссии с клиницистами, негативно воспринимавшими гомеопатический метод терапии^{14–16}.



Широкий диапазон гомеопатических средств, различные подходы к их назначению представляют большой выбор для клинициста. Отдельные гомеопаты настаивают на классическом подходе к гомеотерапии по традициям, сформулированным С. Ганеманом ещё в XVIII веке. Однако практикующие врачи, овладев современными методами диагностики и лечения различных заболеваний, гораздо успешнее смогут **сочетать аллопатический и гомеопатический методы лечения**, опираясь на доказательства и опыт клиницистов комплексных комбинированных или антигомотоксических препаратов.

Главное — **не противопоставлять гомеопатический и аллопатический подходы к терапии**, искать возможности максимально широкого использования достоинств и того и другого, тогда в арсенале врача появится больше средств для индивидуального метода лечения многих гестационных осложнений и гинекологических заболеваний.

Присущее академической медицине умение распознавать особенности патологического процесса, реконструировать утраченные функции, предотвращать экстремальные воздействия внешних факторов на организм и компенсировать их разрушительные последствия будет с успехом дополнено целостным восприятием человека, умением тонко активизировать собственные защитные, **«самогенетические» механизмы** индивидуума средствами гомеопатии. Медицина не потеряет своей гомеопатической и аллопатической специфики и уникальности, но каждый метод займёт подобающее ему место в системе поддержания, сохранения и укрепления здоровья, каждый из этих методов получит строго определённый круг показаний и противопоказаний. Только за этой творческой и единой медициной — будущее. **SP**

Библиографию см. на с. 124–127.

Версии и контраверсии гомеопатии

Версия 1. Гомеопатическое лечение обладает эффектом плацебо и имеет низкую эффективность в лечении климактерического синдрома.

Контраверсия. Отечественное клиническое рандомизированное проспективное исследование, в котором приняли участие 180 женщин в периоде пре- и постменопаузы¹⁷, продемонстрировало, что комплексный гомеопатический препарат «Ременс» снижает степень тяжести климактерического синдрома с исходного показателя в 30,63 балла до 12,9; при этом улучшение качества жизни отметили 73,2% респонденток. Препарат в абсолютном числе наблюдений эффективно купирует ранние нейровегетативные, метаболические и психоэмоциональные климактерические симптомы. Для достижения выраженного положительного эффекта длительность лечения должна быть более 6 мес.

Версия 2. Одно из положений классической гомеопатии — не следует комбинировать гомеопатические средства с гормонами и другими препаратами, подавляющими процессы саногенеза.

Контраверсия. При лечении средневременных и поздних симптомов климактерических расстройств средней и тяжёлой степени целесообразно комбинировать гомеопатические препараты с традиционными гормональными средствами (ЗГТ) с постепенным переходом на гомеопатию, особенно при наличии относительных противопоказаний для ЗГТ. Такой подход повышает эффективность лечения, предотвращает развитие абстинентного синдрома после отмены ЗГТ.

Версия 3. При назначении гомеопатического лечения возможны побочные эффекты, следует также учитывать противопоказания, как и при назначении ЗГТ.

Контраверсия. При использовании исследуемого гомеопатического комплексного препарата в течение года не было выявлено противопоказаний, возрастных ограничений, побочных и аллергических реакций.

Версия 4. Для лечения симптомов медикаментозной и хирургической менопаузы следует назначать только препараты ЗГТ.

Контраверсия. Побочные эффекты, обусловленные назначением агонистов гонадолиберина, а также симптомы хирургической менопаузы можно эффективно купировать гомеопатическим препаратом «Ременс».

Версия 5. Сочетание гомеопатической и гормональной терапии нивелирует действие каждого из этих препаратов, следовательно — нецелесообразно.

Контраверсия. Натуральные эстрогены, которые входят в состав современных препаратов ЗГТ, в физиологической дозировке при их дефиците в период пре- и постменопаузы позволяют комбинировать ЗГТ и гомеопатические средства (проявляют потенцирующие, а не антагонистические эффекты).

Версия 6. Гомеопатические препараты эффективно купируют только психоэмоциональные и нейровегетативные проявления климактерического синдрома.

Контраверсия. Проведённое автором статьи рандомизированное проспективное исследование¹⁷ в течение 6 мес выявило целесообразность назначения гомеопатического препарата 60 больным с сахарным диабетом, ожирением, метаболическим синдромом, страдающим климактерическим синдромом, так как этот препарат уменьшает содержание в крови общего холестерина и ЛПНП ($3,9 \pm 0,23$ до $3,24 \pm 0,25$ ммоль/л [$p < 0,05$]), стимулирует активность антиатерогенной фракции этих веществ ($1,22 \pm 0,19$ до $1,79 \pm 0,17$ ммоль/л [$p < 0,05$]); понижает уровень инсулина ($17,3 \pm 1,7$ до $12,65 \pm 1,5$ мМЕ/л [$p < 0,05$]), усиливая инсулинорезистентность ([индекс CARO] $0,36 \pm 0,02$ до $0,4 \pm 0,01$ [$p < 0,05$]), регулирует массу тела (снижение ИМТ до $26,54 \pm 1,42$ [с $30,34 \pm 1,33$]).

Портал Univadis — 10 лет работы на благо врачей. И это только начало!

За наиболее выдающимися достижениями современной медицины стоят инновации в фармацевтической индустрии. Фармацевтическая индустрия — это огромная отрасль, которая инвестирует в современные разработки лекарственных препаратов и вакцин, и объём этих инвестиций превышает таковые в разработку оборудования, в создание автомобилей и программного обеспечения, в аэрокосмическую промышленность и оборонный комплекс и т.д. По данным сайта Innovation.org, в 2012 году из 10 ведущих компаний, занятых научно-исследовательскими разработками, пять были фармацевтическими. При этом совершенно очевидно, что инновации не могут сразу попасть в учебники. Поэтому все крупные компании, помимо рекламы и продвижения своей продукции, уделяют большое внимание и нерекламным образовательным проектам. Для этого в компаниях создаются медицинские отделы, задачей которых является обсуждение научных вопросов с медицинским сообществом, а также обучение врачей, обучение пациентов и разработка новых подходов к организации медицинской помощи.

В 2012 году по инициативе фармацевтической компании MSD и при поддержке Российской академии медицинских наук в России была запущена русскоязычная версия Univadis — международного информационно-образовательного портала для врачей, который был создан в 2004 году и завоевал огромную популярность среди врачей всего мира. В настоящее время аудитория Univadis насчитывает более 2,5 млн врачей из 63 стран. В России Univadis уже используют в своей работе **67 тыс. врачей**, а это более 10% всех врачей нашей страны!

Казалось бы, в России есть множество профессиональных медицинских сайтов, но, несмотря на это, появление русскоязычного Univadis стало настоящим событием. Связано это с тем, что Univadis имеет ряд особенностей, выделяющих его среди других русскоязычных медицинских порталов и делающих его очень привлекательным для специалистов.

- Univadis — профессиональный портал для врачей всех специальностей, где можно проходить **онлайн-обучение** и получать **сертификаты**, искать справочную информацию, **бесплатно читать и скачивать** полнотекстовые статьи из ведущих мировых медицинских изданий (таких как The Lancet, Journal of American Medical Association, British Medical Journal и др.), а также читать ежедневно обновляющиеся новости российской и зарубежной медицины.
- Вся информация на сайте **совершенно бесплатна** для пользователей. Достаточно зарегистрироваться на сайте, и можно пользоваться всеми ресурсами.
- На Univadis полностью **отсутствует реклама**, что создаёт на сайте профессиональную атмосферу — ничто не отвлекает от работы. Создатели портала намеренно отказались от форума, чтобы исключить любые попытки навязывания скрытой рекламы и обеспечить объективность информации.
- Сайт **прост и удобен** в использовании: на него можно зайти как с компьютера, так и со смартфона или план-

шета, то есть в любое удобное время и в любом удобном месте, именно тогда, когда информация нужна. А благодаря системе приложений каждый пользователь может выбрать наиболее интересные ему разделы и расставить их в удобном порядке, чтобы они при открытии сайта всегда были сразу под рукой.

Всё это сделано для того, чтобы у врачей всего мира была возможность получать проверенную информацию, читать самые актуальные статьи, обзоры, результаты исследований, основанные на доказательной медицине и прошедшие через редколлегию самых рейтинговых мировых издательств, и постоянно учиться.

Univadis предназначен в первую очередь **для практикующих врачей** разных специальностей. Выбрать свою специальность можно уже при регистрации, что поможет в дальнейшем получать информацию именно по своей специальности. Для практикующих врачей очень актуальны такие разделы, как медицинские калькуляторы, справочник лекарственных средств, статьи из самых рейтинговых мировых журналов, курсы для онлайн-обучения, новости медицины и другие.

Молодым врачам может быть очень полезна 3D-анатомия, коллекция КТ-снимков с разбором клинических случаев.

Преподавателям и тем, кто часто выступает с докладами, особенно пригодится **библиотека медицинских изображений**, из которой можно бесплатно скачивать для презентаций картинки в хорошем качестве.

Univadis — динамично развивающийся интернет-проект с точки зрения как технологии, так и содержания. Это достойный сайт, которым приятно пользоваться и который хочется рекомендовать коллегам. И уже совсем скоро на Univadis появятся материалы, **созданные российскими специалистами**, а также электронная версия одного из самых авторитетных учебников по медицине. Следите за новостями на Univadis!

Откройте Univadis®



Международный
информационно-образовательный
портал для врачей

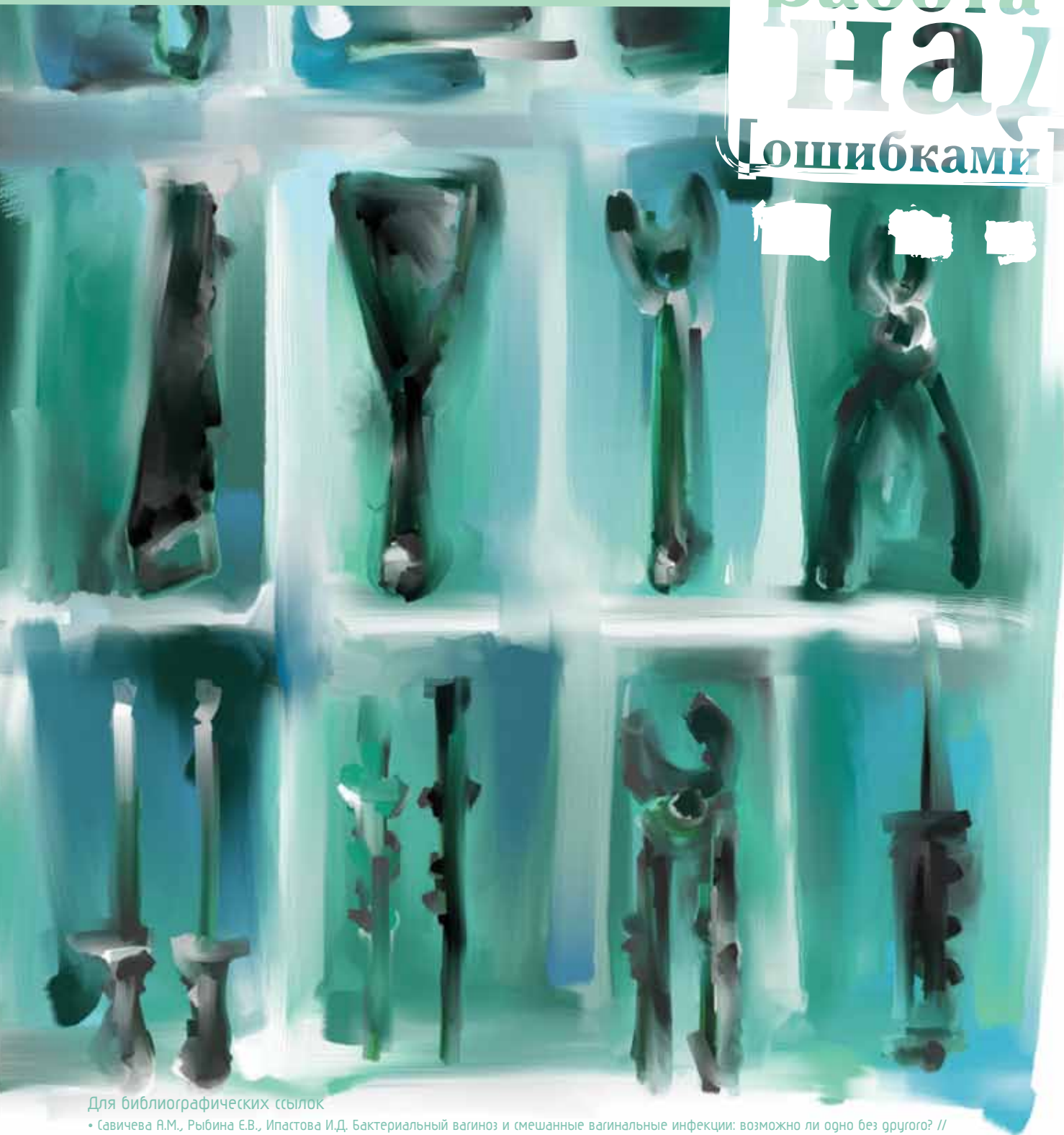
univadis®
сервис предоставлен  MSD

univadis.ru

NOND-112535-0000, 08.2014

РЕУД/МА

работа На Дошибками



Для библиографических ссылок

• Савичева А.М., Рыбина Е.В., Ипастова И.Д. Бактериальный вагиноз и смешанные вагинальные инфекции: возможно ли одно без другого? // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №6 [23]. — С. 39—46.

В «дружной» компании

Бактериальный вагиноз и смешанные вагинальные инфекции:
возможно ли одно без другого?



Авторы: Алеутина Михайловна **Савичева**, докт. мед. наук, проф., руководитель лаборатории микробиологии НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта (Санкт-Петербург); Елена Владимировна **Рыбина**, врач-бактериолог, там же; Ирина Дмитриевна **Ипатова**, StatusPraesens (Москва)

Два последних десятилетия, богатых на открытия связи бактериального вагиноза и различных гинекологических и акушерских осложнений, не оставили никаких сомнений: нарушенная микрофлора влагалища — отнюдь не «безобидное» состояние. К настоящему времени доказано, что бактериальный вагиноз действительно увеличивает риск послеоперационных и послеродовых инфекционных осложнений, самопроизвольных аборт и преждевременных родов¹.

Многообразие этих «порочных связей», с одной стороны, побуждает к активным лечебным стратегиям часто даже в отсутствие симптоматики собственно бактериального вагиноза. Другая сторона вопроса касается конкретики применяемых лекарственных инструментов. Стройность логической связи «нашёл вагинальный дисбиоз — лечи по клиническим рекомендациям» разбивается вдребезги об один простой факт. Лишь у 26% женщин бактериальный вагиноз протекает как самостоятельное заболевание², тогда как у остальных 74% нарушение физиологического микробиоценоза влагалища не соответствует никаким диагностическим и терапевтическим критериям действующих рекомендаций. И это огромная проблема, требующая внимательного отношения и действенной тактики.

Регулярной частотой на протяжении последних десятилетий появляются публикации, обличающие связь множества патологических состояний с бактериальным вагинозом — перечень выявленных «ассоциаций» неуклонно пополняется. Быть пессимистом, чтобы в полной мере представить масштаб катастрофы, не обязательно: достаточно вспомнить, что по меньшей мере у каждой

второй женщины бактериальный вагиноз протекает бессимптомно³. И это состояние напоминает айсберг, основная опасность которого скрыта под толщей воды.

Ниже представлены **лишь некоторые** из уже известных отрицательных последствий нелеченого бактериального вагиноза или невосстановленного дисбиоза влагалища для репродуктивного здоровья.

- Инфекции, передаваемые половым путём: частота гонококковой, как и хламидийной, инфекции возрастает в 4 раза, трихомонадной — в 6 раз, инфекций, вызванных ВИЧ и ВПГ-2, — почти вдвое^{4–6}.
- Вероятность ВЗОМТ увеличивается в 2–9 раз⁷.
- Риск эндометрита, по данным некоторых исследователей, зашкаливает — становится в 15 раз выше (!)⁸.
- Частота акушерских осложнений в частности преждевременных родов повышается почти в 4 раза, самопроизвольных выкидышей — в 5 раз^{9,10}. Так, в недавнем исследовании установлено, что при замершей беременности в эндометрии могут находиться бактериальные плёнки, образованные *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*¹¹.
- Риск внутриутробных инфекций увеличивается втрое¹².
- Папилломавирусная инфекция: при наличии бактериального вагиноза ВПЧ в 1,5 раза увеличивает свои шансы добиться трансформации цервикального эпителия (обеспечивая себе неограниченно долгое существование в раковых клетках)^{13,14}.

Лечить — и лечить быстро и результативно, не оставляя шансов на рецидивы! В этом сомнений уже не остаётся. Чем лечить, в целом тоже понятно, однако в настоящей публикации авторам хотелось бы обратить внимание на один клинический аспект, пока ещё остающийся в тени. И лежит он в плоскости **диагностики**.

Всего лишь четверть

Безусловно, диагностические критерии Амсея или система Ньюджента — общепризнанные мировые инструменты диагностики бактериального вагиноза. Однако в реальной клинической практике могут встретиться и неожиданные сложности. На одну из них в 2008 году обратили внимание наши пермские коллеги². Данные были получены Консультативно-диагностическим центром* при Пермской городской больнице №9. В течение года пациентками акушеро-гинекологов стали почти 34,5 тыс. женщин, из которых у 4927 были выявлены инфекции репродуктивных органов: у 2082 — инфекционные болезни влагалища и шейки матки, в том числе у 1072 — бактериальный вагиноз.

При более подробном обследовании выяснилось (см. инфографику): диагноз изолированного заболевания имел место лишь у 37% пациенток, в основном это были бактериальный, кандидозный вульвовагиниты или бактериальный вагиноз. У 281 женщины из 1072 (26%) бактериальный вагиноз протекал в классической форме, однако у 74% пациенток выявлено его сочетание с инфекциями, передаваемыми половым путём: хламидийной (5,3%) и герпесвирусной (4,5%), с инвазией грибов рода *Candida* (30,4%), ВПЧ (21,3%), а также *Mycoplasma genitalium* (3,3%).

В связи с этим чрезвычайно важно отметить новые для России данные. В настоящее время многие исследователи признают существование двух форм вагинального дисбиоза:

1) классического бактериального вагиноза (с выявлением трёх из четырёх критериев Амсея и/или 7–10 баллов по Ньюдженту);

2) бактериального вагиноза как маркера других урогенитальных инфекций^{6,17,18}.

Именно в последнем случае критерии Амсея сохраняются, однако можно наблюдать и воспалительную реакцию (!) со стороны слизистой оболочки влагалища^{6,17,18}. Получается, для точной оценки вагинальной микроэкологии диагностировать баквагиноз недостаточно? Скорее всего так оно и есть — у трёх из четырёх женщин может быть найдена целая «коалиция агрессоров».

Сдутый мяч

Вред, который бактериальный вагиноз наносит репродуктивному здоровью, заключается не столько в нарушении микробного равновесия, сколько в запуске цепочки последующих взаимосвязанных событий¹⁹ (патологический процесс может остановиться на одной из стадий).

- Влияние различных экзогенных и эндогенных факторов нарушает «привычный уклад» жизни лактобацилл: происходит срыв механизмов защиты и поддержания благоприятных для их существования условий.

* В настоящее время его переименовали в Пермский консультативно-диагностический центр перинатальной диагностики и планирования семьи.

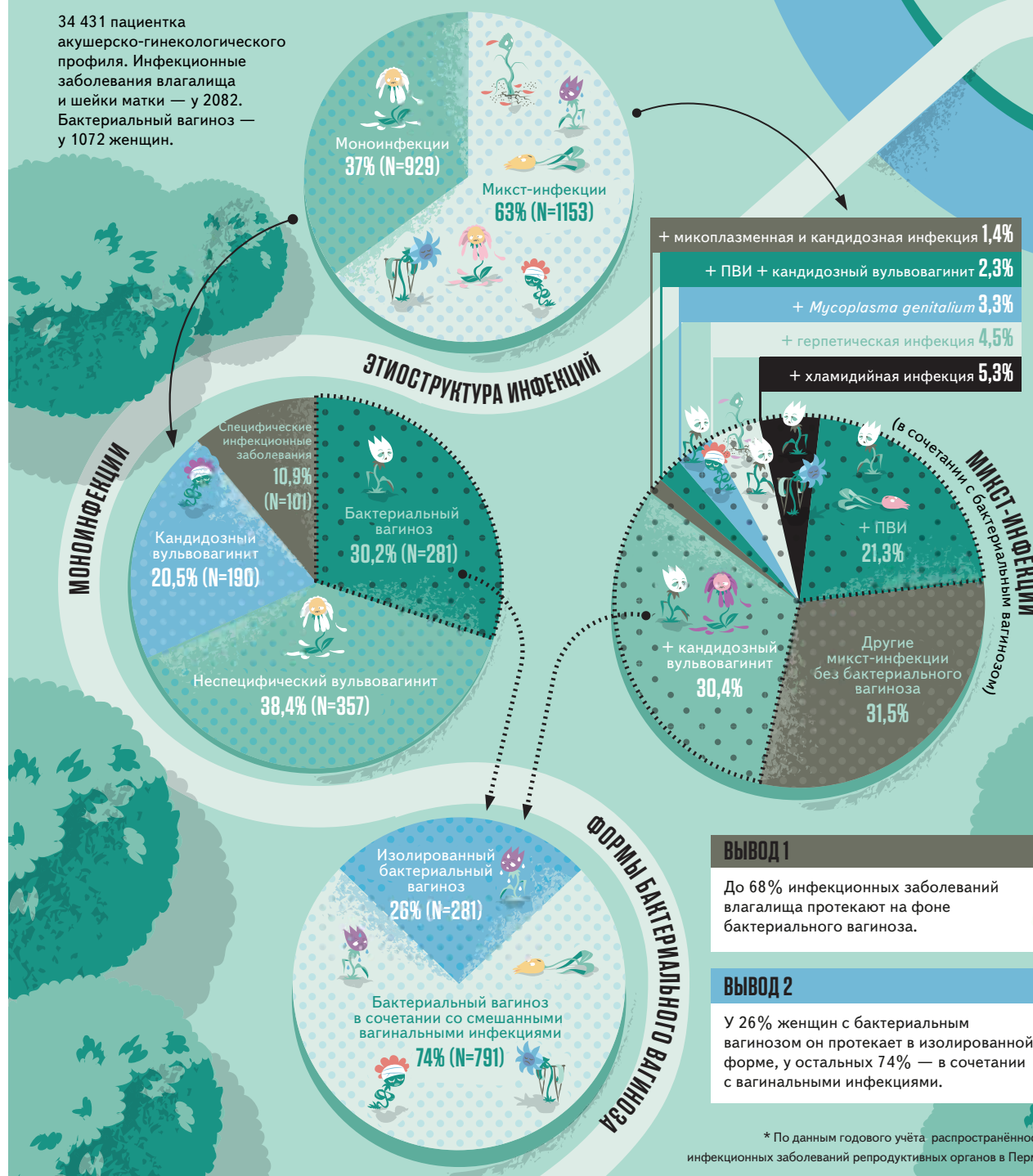
Метронидазол + миконазол: доказательства успеха

В открытом неконтролируемом исследовании с участием 97 женщин с клинически диагностированным **вагинитом**¹⁵ было установлено, что использование местного многокомпонентного препарата (500 мг метронидазола и 100 мг миконазола нитрата) в течение 7 дней утром и вечером позволило полностью купировать симптомы заболевания у 91% пациенток; ещё у 7% наблюдали улучшение. Микробиологические показатели нормализовались у 97% больных трихомонадным, у 87% — неспецифическим, у 81% — кандидозным вагинитом, у 86% — при смешанных формах инфекции. Частота рецидивов оказалась невысокой: в частности, в первых трёх случаях — 3; 4 и 16% соответственно.

В другом исследовании было показано, что использование препарата «Нео-Пенотран» у 60 женщин с **бактериальным вагинозом** также имеет высокую клиническую эффективность¹⁶. Уже на 7-й день терапии клинико-микробиологические показатели пришли в норму у 90% больных. Нежелательные явления, связанные с использованием метронидазола в составе препарата, потребовали прекращения лечения только у 3% больных: у них появились аллергические реакции на коже промежности. В целом переносимость метронидазола гораздо лучше при интравагинальном использовании, чем при приёме *per os*: доказано, что при их сходной эффективности метронидазол, применяемый местно, лишён большинства побочных эффектов, в том числе и со стороны пищеварительного тракта.

ИЗОЛИРОВАННЫЙ БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ: РЕЖЕ, ЧЕМ МЫ ДУМАЛИ*

34 431 пациентка
акушерско-гинекологического
профиля. Инфекционные
заболевания влагалища
и шейки матки — у 2082.
Бактериальный вагиноз —
у 1072 женщин.



* По данным годового учёта распространённости инфекционных заболеваний репродуктивных органов в Перми.

[Вагинальный биоценоз похож на резиновый мяч: его можно сжимать в разных направлениях, однако стоит лишь прекратить всякое воздействие — он возвращает свою форму.]



© sidoo / iStock

- Всегда присутствующие в составе вагинальной экосистемы условно-патогенные анаэробы получают биологическое преимущество, беспрепятственно размножаются. Возрастающая бактериальная колонизация слизистой оболочки влагалища формирует **бактериальный вагиноз**.
- Условно-патогенные бактерии преодолевают барьеры и проникают в глубь эпителия, провоцируя местную **воспалительную** реакцию и развитие **вагинита**.
- Инфекционный процесс, преодолевающий местный защитный барьер, может приобретать восходящий характер со всеми неблагоприятными последствиями.

Следует понимать, что вагинальная экосистема уникальна своей способностью к саморегуляции. Вследствие происходящих в женском организме микробиологических, гормональных, иммунологических, ферментативных процессов возможно восстановление микробиосистемы влагалища с помощью собственных лактобацилл. Так, например, некоторые исследователи сравнивают вагинальный биоценоз с **резиновым мячом**: его можно сжимать в разных направлениях, однако стоит лишь прекратить всякое воздействие, и он возвращает свою форму. То же самое у здоровых женщин происходит и с составом аутохтонной микрофлоры влагалища.

Изменения вагинального биоценоза зависят от дня менструального цикла, количества половых партнёров и даже особенностей спермы. Конечно, непосредственное отрицательное влияние оказывают спринцевания, антисептики, антибиотики, в том числе местного действия. Однако эти метаморфозы могут быть временными. Если вернуться к очень наглядному сравнению микробиоценоза влагалища с резиновым мячом, то можно себе представить, как изменится форма мяча, если его разрезать ножом. Такой мяч уже вряд ли сможет вернуть себе прежнюю форму, или же потребуются много стараний, чтобы его восстановить. Точно так же при **значительных** повреждениях микробиоценоза влагалища восстановить его довольно непросто.

Как бы то ни было, в результате сдвигов микроэкологического баланса вагинальной среды женщины становятся гораздо **более уязвимыми** перед агрессией следующих микроорганизмов²⁰:

- дрожжеподобных грибов рода *Candida*;
- возбудителей инфекций, передаваемых половым путём: трихомонад, хламидий, гонококков;
- бактерий семейства *Enterobacteriaceae*: энтерококков, *E. coli*, клебсиелл (возможна как контаминация влагалища из прямой кишки вследствие анатомической близости этих органов, так и при аногенитальных контактах);
- микроорганизмов, обитающих на коже человека: стрептококков, стафилококков, пропионибактерий (*Propionibacteriaceae*);
- актиномицетов (наиболее высокий риск инфицирования имеют женщины, использующие внутриматочные контрацептивы);
- вируса иммунодефицита человека и папилломавирусов.

При инвазии большинства перечисленных микроорганизмов можно выявить все четыре критерия Амсея, но с острой или вялотекущей **воспалительной реакцией** в различных отделах репродуктивной системы²⁰. К сожалению, иногда воспаление протекает настолько малозаметно, что выявляют его с большим запозданием и совсем по другой причине — решая проблему бесплодия у конкретной женщины.

Зуд и жжение — повод глубоко задуматься

Несмотря на простоту диагностических тестов, необходимых для верификации бактериального вагиноза (критерии Амсея или реже используемая в нашей стране система Ньюджента), в реальных «полевых условиях» диагноз почему-то достаточно часто устанавливают на основании только клинических симптомов: патологических выделений из половых путей, **зуда, жжения, диспареунии**²¹. К сожалению, даже авторы некоторых научных работ приводят этот перечень проявлений как повод диагностировать бактериальный вагиноз.

Между тем с аномальными выделениями ассоциированы и другие заболевания, например вульвовагиниты: кандидозный, трихомонадный, неспецифический (он же бактериальный или аэробный), реже — атрофический и аллергический. Более того, ведущий эксперт мирового уровня по проблеме бактериального вагиноза проф. Гилберт Дондерс (Gilbert G.G. Donders) в публикации 2014 года, метко резюмирующей современное положение дел в этом вопросе, пишет: «... Такие симптомы, как зуд, раздражение и покраснение, тазовая боль, диспареуния, **не свойственны бактериальному вагинозу** и скорее всего свидетельствуют о присоединении к нему других вагинальных инфекций...»²² Жаль, что эту точку зрения сегодня принимают пока ещё далеко не все российские (а также зарубежные!) клиницисты.

Таким образом, один из важнейших выводов для практикующего врача состоит в том, что у женщин с подобными жалобами диагностический поиск следует направить **не** на бактериальный вагиноз. А также не упустить из виду вероятность **сочетания** этого патологического состояния с самыми разнообразными вагинальными инфекциями.

Бактериальный вагиноз + аэробный вагинит?

Внимательное изучение последних научных публикаций, посвящённых микробиологическим аспектам вагинитов и вагинозов, позволяет прийти к любопытному выводу: многие клиницисты по-прежнему убеждены в «несочетаемости» этих двух состояний, а следовательно, в «несовместимости» выраженной лейкоцитарной реакции и наличия «ключевых» клеток (вопреки результатам, ежедневно приходящим из лабораторий).

Приводим доказательства **обратного** (и это всего лишь одна из многочисленных научных работ): на базе женской консультации №1 в Туле было проведено комплексное клинико-микробиологическое обследование 136 женщин, обратившихся по поводу патологических выделений из половых путей²³. Диагностические мероприятия включали гинекологический осмотр, расширенную кольпоскопию, **бактериоскопический, бактериологический** и молекулярно-биологический анализ влагалищного отделяемого, а также pH-метрию.

Бактериальный вагиноз диагностировали у 32% женщин. По результатам микроскопии препаратов, окрашенных по Граму, выявлены «ключевые» клетки. Лейкоцитов или не было, или

их обнаруживали в небольшом количестве. Лактобациллы отсутствовали, доминировали морфотипы гарднерелл.

Неспецифический вагинит был выявлен у 45% пациенток, вагинальный эпителий у них представлен клетками поверхностного и промежуточного слоёв; при явном воспалительном процессе наблюдали и парабазальные клетки, а также выраженную лейкоцитарную реакцию. Количество лактобацилл было снижено, преобладали другие микроорганизмы.

Остальным 23% женщин с патологическими выделениями из половых путей диагностировали **бактериальный вагиноз в сочетании с вульвовагинитом (кандидозным или бактериальным)**. По данным микроскопического исследования отделяемого влагалища, вагинальный эпителий был представлен клетками поверхностного слоя, реже — промежуточного и парабазального слоёв. Выявлены **«ключевые» клетки и лейкоцитарная реакция**.

Таким образом, авторам удалось наглядно продемонстрировать: сочетание лейкоцитарной реакции и «ключевых» клеток — весьма распространённая микроскопическая картина, которую можно выявить у каждой четвёртой женщины с патологическими выделениями из влагалища.

Общий знаменатель

Хотя бактериальный вагиноз и вульвовагинит часто сочетаются, круг терапевтических задач, тем не менее, при подобных **смешанных** процессах должен включать примерно то же, что и при изолированных:

- купирование клинических симптомов;
- одновременную элиминацию патогенных и доминирующих условно-патогенных микроорганизмов;
- восстановление физиологического микробиоценоза влагалища;
- профилактику осложнений.

В битве за комплаентность

В настоящее время существуют различные по дозировке, схеме приёма и дополнительным благоприятным свойствам метронидазол- и миконазолсодержащие препараты, позволяющие использовать их только 1 раз в день при неизменной эффективности. Так, применение «Нео-Пенотрана Форте» однократно в сутки в течение 7 дней у женщин с клинически подтверждённым вагинитом купировало симптоматику у 97% больных, нормализовало микробиологические показатели к концу лечения у всех пациенток с трихомонадным, у 96% — с бактериальным и у 90% — с кандидозным вагинитом.

Любопытно, что недавно на российском рынке появилось ещё одно средство, отражающее чаяния пациенток на быстрое устранение неприятных симптомов. Препарат включает, кроме собственно метронидазола и миконазола нитрата, **лидокаин** («Нео-Пенотран Форте Л») и подходит в качестве средства «скорой помощи» при выраженном зуде, боли и жжении.

Микроскопия: фигуры высшего пилотажа для начинающих

Один из распространённых методов диагностики бактериального вагиноза основан на критериях Амсея (выделения из влагалища с неприятным запахом, pH вагинальных выделений выше 4,5, положительная проба с 10% раствором КОН и «ключевые» клетки), когда в случае подтверждения хотя бы **трёх из них** диагноз считают обоснованным. В частности, что касается последнего критерия — наличия «ключевых» клеток в отделяемом влагалища — существует чрезвычайно важная тонкость: для проведения этого диагностического теста необходимо исследование вагинальных выделений методом прямой микроскопии **нативного** «влажного» мазка непосредственно **во время приёма** пациентки. На этом практически важном аспекте в своих многочисленных научных трудах не раз акцентировал внимание клиницистов проф. Г. Дондерс.

Эти же постулаты чётко сформулированы в руководствах и методических рекомендациях по проблеме бактериального вагиноза, созданных в рамках Международного российско-шведского проекта и Восточно-Европейской ассоциации по сексуальному и репродуктивному здоровью и правам человека*, которой руководит проф.

Марюс Домейка (Marius Domeika, Уппсальский университет). В НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта организован **специальный курс** по обучению практикующих врачей методам прямой микроскопии выделений из мочеполовых путей.

Почему это так важно? Выполняя микроскопическое исследование влагалищных выделений, клиницист сразу на приёме может верифицировать диагноз (бактериальный вагиноз — по «ключевым» клеткам, трихомонадный или кандидозный вульвовагинит — по обнаружению живых подвижных трихомонад, бластоспор или псевдомицелия дрожжеподобных грибов), а также оценить степень воспалительной реакции и назначить лечение. Это позволит сократить время между первичным посещением врача и началом терапии, а также предотвратить риск возможных осложнений.

Напомним, что при микроскопическом исследовании отделяемого влагалища **воспалительную реакцию** диагностируют по увеличению количества базальных и парабазальных клеток, а также по численному преобладанию

* (P3H); Eastern European Network for Sexual and Reproductive Health, EE SRH.

Дифференциальная диагностика инфекций, сопровождающихся патологическими выделениями из влагалища^{18,24–27}

Критерии	Бактериальный вагиноз	Кандидозный вульвовагинит	Трихомонадный вагинит	Аэробный вагинит
Основные симптомы	Обильные выделения с неприятным запахом	Выраженный зуд в области вульвы, белые «творожистые» выделения без запаха	Обильные жидкие «пенистые» выделения, часто с неприятным запахом	Густые жёлтые выделения без запаха
Признаки воспаления	Нет	Часто	Часто	Всегда
pH влагалищных выделений	> 4,5	< 4,5	> 5	> 5
Микроскопическое исследование	- Соотношение лейкоцитов и клеток плоского эпителия < 1:1. - Лактобациллы отсутствуют или их количество снижено; преобладают другие микроорганизмы. - Присутствуют «ключевые» клетки	- Соотношение лейкоцитов и клеток плоского эпителия > 1:1. - Присутствуют лактобациллы, бластоспоры и/или псевдомицелий дрожжеподобных грибов	- Соотношение лейкоцитов и клеток плоского эпителия > 1:1. - Лактобациллы отсутствуют или их количество снижено; присутствуют живые подвижные трихомонады	- Соотношение лейкоцитов и клеток плоского эпителия > 1:1. - Умеренный дефицит лактобацилл. Обилие другой, не-лактобациллярной микрофлоры
Неприятный запах	Сильный	Отсутствует	Часто	Отсутствует

[Вред, который бактериальный вагиноз наносит репродуктивному здоровью женщины, заключается не столько в нарушении микробного равновесия, сколько в запуске цепочки последующих взаимосвязанных событий.]

полиморфноядерных лейкоцитов над эпителиоцитами.

При **бактериальном вагинозе** микроскопическую картину характеризуют следующие признаки:

- наличие «ключевых» клеток;
- соотношение полиморфноядерных лейкоцитов и клеток плоского эпителия менее чем 1:1;
- отсутствие или незначительное количество лактобацилл;
- преобладание иной, не лактобациллярной микрофлоры.

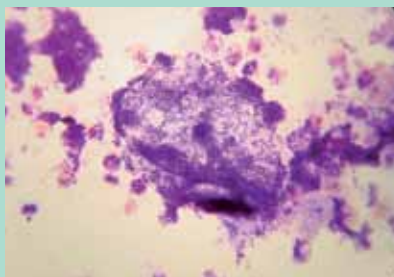
У женщин с **физиологическим микробиоценозом влагалища** микроскопия выявляет следующую картину:

- соотношение полиморфноядерных лейкоцитов и клеток плоского эпителия меньше или равно 1:1;
- превалируют лактобациллы;
- «ключевые» клетки, дрожжеподобные грибы рода *Candida* (бластоспоры и/или псевдомицелий), *Trichomonas vaginalis* и условно-патогенные микроорганизмы отсутствуют.

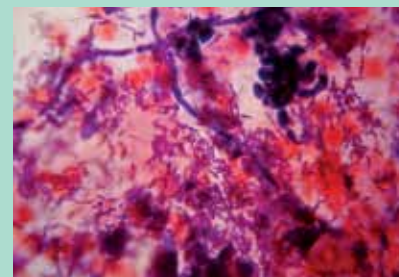
Диагностическая точность в цифрах. В современной науке сложилось чёткое понимание, каковы чувствительность и специфичность критериев Амсея²⁵. Так, чувствительность этого метода в отношении вагинальных выделений составляет 100%, однако специфичность низка (78,2%). Впрочем, при pH отделяемого влагалища от 5,3 специфичность возрастает почти до 96%.

Таким образом, результат определения pH позволяет с большой долей вероятности говорить о наличии бактериального вагиноза ещё до того, как станут известны результаты лабораторного исследования. Чувствительность отдельно взятого аминного теста составляет 83%, специфичность — 99%, а отдельно выполненного анализа на «ключевые» клетки — 83 и 100% соответственно. Метод, показатели которого «укладываются» в 95%, вполне можно считать надёжным.

Тем не менее, несмотря на все доказательства, метод Амсея в клинической практике врачи используют до обидного редко. А пора бы менять собственные диагностические алгоритмы — все предпосылки для этого уже созрели.



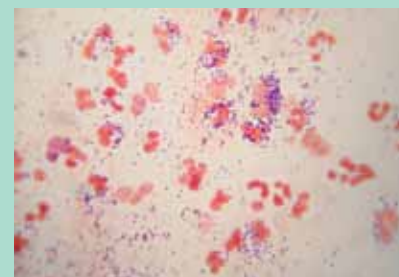
Отделяемое влагалища. «Ключевая» клетка. Окраска по Граму, х 1000.



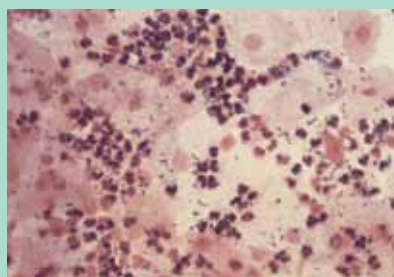
Отделяемое влагалища. Псевдомицелий и клетки дрожжеподобных грибов. Лактобациллы. Окраска по Граму, х 1000.



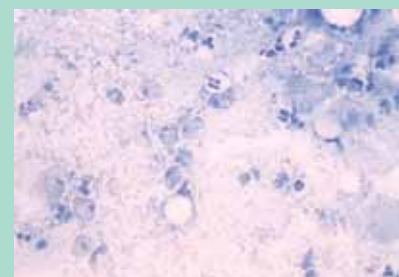
Отделяемое влагалища. «Ключевые» клетки. Псевдомицелий дрожжеподобных грибов. Грамвариабельная микрофлора. Окраска по Граму, х 1000.



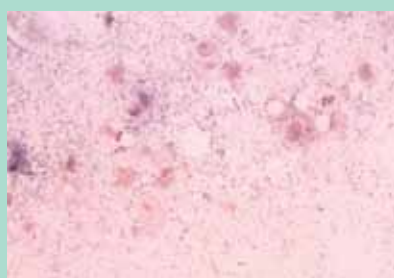
Отделяемое влагалища. Аэробный вагинит. Полиморфноядерные лейкоциты. Грамположительные бактерии. Окраска по Граму, х 1000.



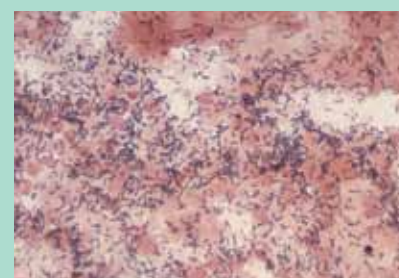
Отделяемое влагалища. Полиморфноядерные лейкоциты. Грамположительные бактерии. Окраска по Граму, х 1000.



Отделяемое влагалища. Трихомонады, лейкоциты. Окраска метиленовым синим, х 1000.



Отделяемое влагалища. Трихомонады. Грамвариабельные микроорганизмы. Окраска по Граму, х 1000.



Отделяемое влагалища. Физиологический микробиоценоз. Лактобациллы. Окраска по Граму, х 1000.

Для максимального соответствия этим требованиям, согласно рекомендациям международной организации IUSTI (International Union against Sexually Transmitted Infections) по ведению женщин с патологическими выделениями из влагалища, следует использовать следующие препараты²⁸.

- При **бактериальном вагинозе**: метронидазол или клиндамицин. Независимо от способа применения (*per os* или интравагинально), они обладают сходной эффективностью, однако следует помнить, что при использовании местных форм побочных явлений меньше.
- При **кандидозном вульвовагините**: препараты азольного ряда как системного (флуконазол, итраконазол), так и местного действия (клотримазол, миконазол, эконазол).
- При **трихомонадном вульвовагините**: препараты группы нитроимидазолов (метронидазол, тинидазол, орнидазол, секнидазол и некоторые другие).
- При **трихомонадном вульвовагините и бактериальном вагинозе**: метронидазол, тинидазол.

С учётом этих рекомендаций очевидно, что для успешного лечения смешанных вагинальных инфекций (и бактериального вагиноза, и инфекционных процессов с воспалительной

[Несмотря на простоту диагностических тестов, часто диагноз устанавливают по клиническим симптомам.]

Лучшее — друг хорошего!

Любопытный факт: одновременное использование антибактериальной и противогрибковой терапии при смешанных вагинальных инфекциях позволяет значительно снизить частоту рецидивов — до 33% (с 52% — при монотерапии) через 3 мес от начала лечения²⁹. Есть запрос — есть ответное предложение. Так, один из перспективных комбинированных препаратов, который также может быть использован на первом этапе терапии бактериального вагиноза и смешанных вагинальных инфекций, сочетает тинидазол и тиоконазол. Тинидазол — антибактериальный компонент, активен в отношении большинства анаэробов и простейших и в целом обладает сходной с метронидазолом эффективностью³⁰. Тиоконазол — противогрибковое средство, в исследованиях показывает даже большую, чем миконазола нитрат, эффективность как по клиническим, так и по микробиологическим показателям.

Установлено, что при использовании средства на основе **тинидазола** и **тиоконазола*** в течение 1 нед (по одному суппозиторию 1 раз в день) на 8–10-й день микробиологические показатели приходят в норму у 89% больных, клиническое выздоровление наступает у 93%. И, что самое приятное, через месяц после лечения количество выздоровевших не убавляется³¹.

* В России эта комбинация зарегистрирована под торговым наименованием «Гай-НОМАК»³².

реакцией) может быть достаточно всего двух компонентов — метронидазола и любого из препаратов азольного ряда, например миконазола нитрата.

Кстати, идея использовать эти компоненты **совместно** совсем не нова, и ещё в середине прошлого века при тяжёлых рецидивирующих кольпитах выписывали рецепты на изготовление многокомпонентных лекарств, вот только наладить их промышленный выпуск тогда не удалось. Однако теперь в странах Европы **комбинированные препараты** для лечения вагинальных инфекций используют весьма широко^{14,32}.

Что же касается эффективности совместного применения метронидазола и миконазола нитрата, доказательная база здесь ничуть не меньше, чем у каждого из них по отдельности. С 1993 года, когда в Великобритании были получены первые результаты лечения вагинитов сочетанием метронидазола и миконазола**, и по настоящее время регулярно появляются новые исследования, подтверждающие высокую эффективность этой терапевтической комбинации.

Безусловно, уже имеются неплохие результаты, однако совершенно очевидно, что можно добиться и лучших исходов лечения, если после уничтожения микроорганизмов-аггессоров проводить второй этап терапии — восстановительный. Тем более что успешность **двухэтапной** терапии вагинальных инфекций к настоящему времени прочно доказана^{33–35}: восполнение лактобациллярного дефицита (при помощи пробиотиков) и стимуляция роста собственной нормальной микрофлоры (с использованием средств, снижающих pH влагалища) обеспечивают стабильность всей влагалищной микроэкосистемы, а значит, и профилактику возможных осложнений.

И это — при любых вагинальных инфекциях, в том числе при смешанных.



Тема вагинальных инфекций поистине неисчерпаема — и редакция SP с большим удовлетворением вновь и вновь возвращается к вопросам вагинальной микроэкологии, поскольку новые данные, способные **менять представления практикующих врачей**, действительно заслуживают читательского внимания. И один из основных постулатов, лежащих в основе современного представления о вагинальном дисбиозе, клиницистам нельзя упускать из виду: довольно часто это патологическое состояние бывает вызвано **целым набором возбудителей**, и риск инвазии всё новых представителей микромира у таких пациенток довольно высок. Именно поэтому бактериальный вагиноз вполне может **сочетаться** с вульвовагинитами разнообразной этиологии, и от этого следует отталкиваться как при диагностике, так и при выборе лечебной стратегии.

Тем более что такие ситуации случаются гораздо чаще, чем мы привыкли думать. **SP**

** В России комбинация этих веществ представлена под торговыми наименованиями «Нео-Пенотран» (500 мг метронидазола + 100 мг миконазола нитрата), «Нео-Пенотран Форте» (750 мг метронидазола + 200 мг миконазола нитрата) и «Нео-Пенотран Форте Л» (750 мг метронидазола + 200 мг миконазола + 100 мг лидокаина).



Нео-Пенотран® Форте Л

ЕДИНСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ
С АНЕСТЕТИКОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВАГИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ^{2,3}



750 мг МЕТРОНИДАЗОЛ

200 мг МИКОНАЗОЛ

100 мг ЛИДОКАИН

Гайномакс

(Тиоконазол + Тинидазол)



Если вы цените время
в лечении
вагинальных инфекций



100 мг ТИОКОНАЗОЛ

150 мг ТИНИДАЗОЛ

Информация для специалистов G 12022015

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Гайномакс (ЛП-000007).

² Инструкция по медицинскому применению препарата Нео-Пенотран® Форте Л (РУ ЛП-000486).

³ Государственный реестр лекарственных средств, 2015 г. <http://grls.rosminzdrav.ru>



Имеются противопоказания. Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препаратов Гайномакс и Нео-Пенотран®Форте Л
Все вопросы по обращению лекарственного препарата на территории РФ следует направлять в ООО "Райфарм"

Россия, 127006, г. Москва, ул. Малая Дмитровка, д. 4, этаж 3

Тел.: +7 (495) 937 5608. Факс: +7 (495) 937 5614

www.copharm.ru

РЕКЛАМА

Contra- version

Для библиографических ссылок

• Симоновская Х.Ю., Маклецова С.А. Переосмысление показаний к назначению эстроген-гестагенных препаратов // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №6 (23). — С. 49–58.

гормональный штиль: всегда ясная погода

Переосмысление показаний к назначению эстроген-гестагенных
препаратов

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

По материалам выступлений проф. Александра Леонидовича Тихомирова (Москва), проф. Людмилы Юрьевны Карахалис (Краснодар), проф. Марианны Арамовны Геворкян (Москва) в рамках семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (7 сентября 2014 года)

По достоинству оценив перспективы, раскрывающиеся перед медицинским сообществом при использовании комбинированных гормональных контрацептивов, вице-председатель Европейского общества гинекологов Дэвид Серфати (David Serfaty) ещё в 2011 году резюмировал: «...Применение современных эстроген-гестагенных средств у женщин, не нуждающихся в предупреждении нежеланной беременности, представляет собой новую главу в истории репродуктивного здоровья и совершенно инновационное направление в гинекологии».

И действительно, перечень их полезных эффектов столь обширен, что на этом цветистом фоне сама контрацепция часто играет второстепенные роли, уступая место основному, этиотропному механизму воздействия — блокаде активности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. В этой связи достаточно ли говорить сегодня об эре лечебной контрацепции? Насколько уместен теперь сам термин «контрацепция»?

Профилактические, терапевтические и даже биоэкологические возможности подобной регуляции переоценить трудно, согласились все участники симпозиума «Эволюция гормональной контрацепции, доказательные базы экспертов мира», состоявшегося 7 сентября 2014 года в Сочи в рамках научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии».

Эксперты в лице проф. Александра Леонидовича Тихомирова, проф. Людмилы Юрьевны Карахалис, а также проф. Марианны Арамовны Геворкян под председательством проф. Виктора Евсеевича Радзинского в итоге обсуждали именно это — неконтрацептивные модальности контрацептивных средств и каждый из докладчиков ставил во главу угла основной эффект указанной

группы средств — **блокаду гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси.**

Сохраняет ли
контрацепция
здоровье женщин?

Именно этим непростым вопросом задался в начале своего выступления один из наиболее харизматичных и информированных гинекологов страны **проф. Александр Леонидович Тихомиров** (Москва), выразив некоторое недоумение по поводу того, что ответ на этот вопрос до сих пор кому-то не кажется очевидным.

Безусловно, гормональная контрацепция XXI века — уже не только

один из способов сохранения репродуктивного здоровья женщины, но также средство профилактики и лечения многих **гинекологических заболеваний**, прочно обосновавшееся в идеологии здорового образа жизни. Кроме собственно менеджмента фертильности и сохранения репродуктивного здоровья, регулярное использование препаратов этой группы снижает вероятность оперативного вмешательства по поводу внематочной беременности, апоплексии яичника¹, миомы матки и эндометриоза, ВЗОМТ, гиперплазии эндометрия и **четырёх видов злокачественных опухолей** (см. инфографику)^{2,3}.

Следует отметить, что перечисленные положительные влияния с трудом укладываются в сугубо контрацеп-

тивную идеологию, привычную для специалистов при обсуждении эстроген-гестагенных препаратов. Очевидно, что сумма положительных неконтрацептивных эффектов перевешивает противозачаточную активность, а главным клиническим достижением следует считать сохранение гинекологического здоровья пациентки до того момента, когда у неё возникнет желание воспользоваться депозитарием репродуктивных возможностей и родить здоровых детей. Как ни парадоксальна эта мысль на первый взгляд, в итоге **контрацептивные средства способствуют материнству**, поскольку сохраняют репродуктивную систему для воплощения стратегии «желанные дети в желанное время». Строго говоря, именно этот

фактор следует считать главным не-контрацептивным преимуществом рациональной контрацепции.

Защищено лишь 9%

Продолжая отвечать на вопрос о сохранении женского здоровья посредством гормональной контрацепции, проф. А.Л. Тихомиров акцентировал внимание на **ключевой контраверсии** в акушерско-гинекологической среде. Он сформулировал её так: почему, несмотря на десятилетия просветительской работы по планированию семьи и пропаганды возможностей контрацепции, даже официальные данные подтверждают, что основным методом регулирования рождаемости в нашей стране остаётся **хирургический аборт**, самый известный и нецивилизованный метод?

Между прочим, хвалёное сокращение числа прерываний беременности в РФ до 935 тыс. никак нельзя считать достижением. Во-первых, методология получения этой статистики всё ещё чрезвычайно далека от совершенства. Во-вторых, ложноположительную тенденцию обеспечивает **депопуляция** — с 2006 года число женщин репродуктивного возраста сократилось на 10% — с 40 до 36 млн, и в дальнейшем их количество будет постепенно убывать. В-третьих, даже если бы данные о «меньше миллиона абортов» были бы правдой, это всё равно было бы примерно вдвое больше, чем, к примеру, в Восточной Европе, близкой к нашей стране как в культурном смысле, так и географически.

Отчего проабортная культура упорно доминирует над цивилизованными вариантами регуляции фертильности? Чтобы попытаться ответить на этот вопрос, нужно разобраться в нюансах влияния «продвинутых» форм контрацепции на здоровье женщины, а затем **активно сформировать врачебное мнение**, которое со временем превратится в общественное — без этого ни один метод оздоровления не может стать нормой жизни.

Безусловно, сохранение репродуктивного здоровья женщин напрямую связано с сокращением абортов, но оценивать правильнее не абсолютное число вмешательств, а соотношение «аборты/роды». В РФ за 2013 год показатель демонстрирует весьма неутешительные

[Между прочим, хвалёное сокращение числа прерываний беременности в Российской Федерации до 935 тыс. никак нельзя считать достижением.]

Гипоталамический стресс: справка

Речь идёт о нейроэндокринном синдроме, формирующемся у 52,5% женщин, перенёвших аборт или другие сценарии патологического течения беременности и родоразрешения⁴. Ключевым признаком, позволяющим прогнозировать развитие гипоталамического стресса у конкретной пациентки, считают наличие преморбидного фона, соматическую отягощённость. В этом случае чрезмерная перегрузка провоцирует **срыв адаптации** — выраженное угнетение гипоталамической системы и формирование гипоталамического синдрома (дисменорея, бесплодие центрального генеза, вегетативно-обменная дисрегуляция и прогрессирующее нарастание ИМТ — 30 кг/м² и более)⁵.

Именно длительно сохраняющийся стресс запускает выработку АКТГ для поддержания высоких концентраций кортизола в крови, что приводит к гиперпролактинемии и тестостеронемии (умеренный гипертрихоз). Содержание эстрадиола почти не меняется, зато прогестерона становится критически мало (ановуляция). Прочими следствиями нейроэндокринного кризиса становятся гиперинсулинемия и гипергликемия, артериальная гипертензия и нарушение липидного обмена. Характерны симптомы гипоталамических (диэнцефальных) нарушений: головная боль, быстрая утомляемость, головокружение, полиурия, полидипсия, полифагия, гипертермия. Несмотря на олигоменорею, в эндометрии пациенток с гипоталамическим синдромом часто обнаруживают пролиферативные изменения, а в яичниках — весьма выраженные вторичные поликистозные изменения. Чрезмерная активность надпочечников приводит к эндогенной иммуносупрессии⁴.

В описываемую клиническую картину полностью укладывается явление, просторечиво описываемое пациентами как «разнесло после беременности». Однако врачу, осведомлённому в патогенезе происходящего, очевидно, что пусковым фактором для гипоталамического синдрома становится вовсе не беременность, а травматичное, стрессовое её завершение.

НЕ-КОНТРАЦЕПЦИЯ?



**ПОЛЬЗА КОМБИНИРОВАННОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ
УЖЕ ДАВНО НЕ ОГРАНИЧЕНА СУГУБО ПРОТИВОЗАЧАТОЧНЫМИ ЭФФЕКТАМИ*.**



ПРОТИВО- ЗАЧАТОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Предупреждение
нежеланных
беременностей

ПОЛЬЗА ДЛЯ РЕАЛИЗАЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ

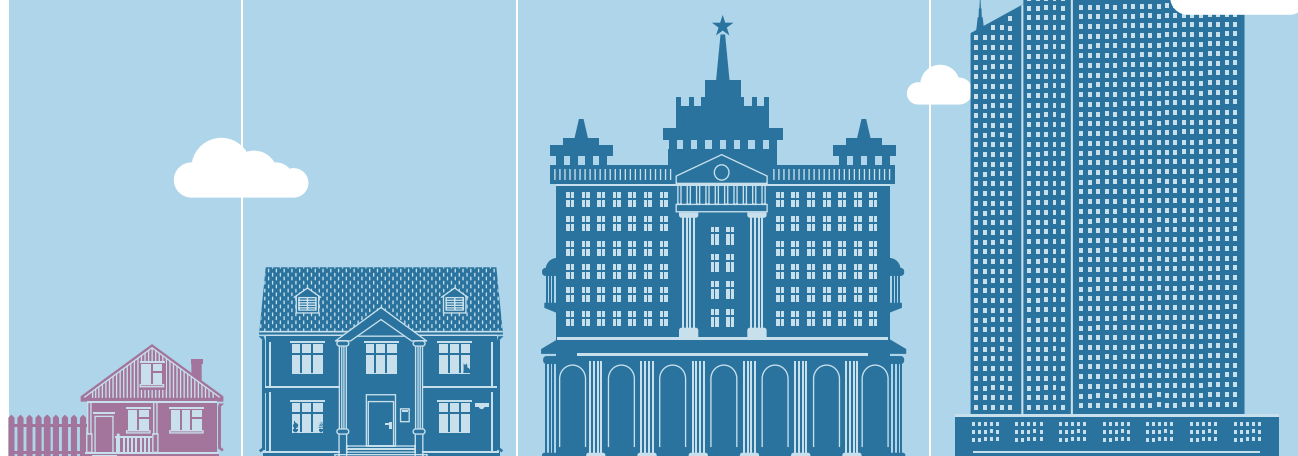
- Профилактика аборта (медицинского, самопроизвольного)
- Снижение вероятности внематочной беременности
- Уменьшение риска осложнений и смертности, связанных с беременностью
- Сохранение овариального резерва (числа яйцеклеток в яичниках)

ПОЛЬЗА ДЛЯ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ

- Профилактика рака яичников и эндометрия
- Лечение дисменореи (безболезненные менструальноподобные реакции или полное исчезновение периодических кровянистых выделений)
- Профилактика синдрома поликистозных яичников
- Коррекция предменструального синдрома
- Разнообразные варианты оптимизации «контроля цикла»; возможность переноса менструальноподобной реакции во времени и индукция аменореи (при необходимости)
- Профилактика менструальной мигрени
- Значительное снижение риска воспалительных заболеваний органов малого таза и эндометриоза
- Предупреждение доброкачественных опухолей яичников и молочных желез

ПОЛЬЗА ДЛЯ СОМАТИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ

- !** Общее увеличение продолжительности жизни
- Профилактика анемии, связанной с чрезмерной менструальной кровопотерей
 - Коррекция гормонального фона, в том числе гиперандрогенизма
 - Сохранение физиологической костной массы
 - Снижение риска колоректального рака
 - Предупреждение ревматоидного артрита



**СОВРЕМЕННЫЕ ЭСТРОГЕН-ГЕСТАГЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ У ЖЕНЩИН, НЕ НУЖДАЮЩИХСЯ В ПРЕДУПРЕЖДЕНИИ
БЕРЕМЕННОСТИ, — НОВАЯ ГЛАВА В ИСТОРИИ КОНТРАЦЕПЦИИ.**

* Из Клинических рекомендаций, изданных Американской коллегией акушеров и гинекологов⁶ с дополнениями^{7,8}.



© Zaslavsky Vitor Shutterstock.com

значения — 1,5:1, это примерно 30 абортaв на 1000 женщин репродуктивного возраста в год. О том, каковы будут последствия происходящего, не приходится сомневаться уже сейчас: около 55% бесплодия супружеских пар напрямую связано с прерыванием беременности в прошлом⁹.

По данным проф. В.Н. Прилепской (2009), в наш просвещённый век только 9% жительниц Российской Федерации считают себя достаточно информированными о гормональной контрацепции¹⁰. На популяционном уровне можно уравнивать количество женщин, разбирающихся в вопросе, и число способных грамотно пользоваться преимуществами гормональной контрацепции на протяжении длительного времени. Следовательно, этот высокоэффективный метод управления фертильностью сможет уберечь от нежеланных беременностей и абортaв лишь 9% женского населения страны. И именно у них контрацепция сохраняет здоровье, тогда оставшиеся 91% россиянок не попадают в эту когорту.

Иными словами, завершил проф. А.А. Тихомиров свою мысль, на вопрос «Сохраняет ли контрацепция здоровье женщин на популяционном уровне?» в российских условиях следует дать отрицательный ответ — нет, не сохраняет, поскольку в целом популяция не пользуется этим несомненным достижением цивилизации.

«Синдром отмены беременности»

А между тем такой путь сохранения репродуктивного здоровья не имеет альтернативы: по данным акад. РАН Владимира Николаевича Серова¹¹, детально изучавшего феномен на протяжении полувека, не имеет значения, каким методом проведён аборт (хирургическим или медикаментозным), поскольку **постабортный гипоталамический стресс** (приводящий в последующем к ановуляторным дисгормональным расстройствам и бесплодию) всё равно «захлёстывает» 52,5% пациенток. Эти цифры, полученные при анализе биохимических показателей крови участниц исследования, коррелируют с приведёнными выше статистическими выкладками о частоте бесплодия. По сути, с гормональной точки зрения женский организм переживает своеобразный «синдром отмены беременности».

Однако даже если своевременно предотвратить нежеланную беременность (и её прерывание) не удалось, можно успеть предупредить хотя бы развитие постабортного гипоталамического стресса, сразу после вмешательства обеспечив **покой всей репродуктивной системы**. Такими супрессивными возможностями обладают современные комбинированные гормональные контрацептивы, **блокирующие всю гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось**, разбушевавшуюся после резкого прекращения гестационных процессов. Для этой цели назначают, конечно, монофазные препараты со дня прерывания беременности по контрацептивной схеме как минимум на 3 мес.

Своевременная блокада гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси в идеальном случае способна предупредить нежеланную беременность и её неблагоприятные последствия, а при менее благоприятном развитии событий, когда избежать прерывания гестации не удастся, вовремя назначенная терапия может хотя бы остановить патогенез гипоталамического стресса и пост-

абортных осложнений. Протективный эффект состоит в избирательном торможении — блокаде именно патологической гипоталамной активности, а также обеспечении **функционального покоя всей репродуктивной системы**.

Ненужное промедление

Некоторые авторы считают, что контрацепцию после аборта необходимо обеспечивать лишь со следующего после вмешательства менструального цикла, особенно если речь идёт о внутриматочных формах, во избежание задержки сгустков в матке и инфекционных осложнений. С другой стороны, у 83% женщин очередная овуляция может произойти уже через 10 дней после прерывания беременности, а половина респонденток сообщают, что имели очередной сексуальный контакт через 2 нед после аборта. Без достаточных знаний о надёжных методах контрацепции стены медицинского учреждения покидают около 60% женщин, перенёсших прерывание беременности.

Необходимо признать, что высокая распространённость повторных абортов в нашей стране — именно врачебная недоработка в области репродуктивного просвещения. В Европейском пособии «Медицинский аборт: практическое руководство для профессионалов здравоохранения» обсуждаемая контраверсия закрывается следующим выводом: послеабортную контрацепцию следует назначать **сразу после прерывания беременности**¹². Таким образом, блокада гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси несёт не только терапевтическую, но и значимую вторичнопрофилактическую нагрузку.

Что собой представляет блокада гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси? Оба компонента, входящие в состав комбинированного гормонального контрацептива, воздействуют на «собственные» рецепторы передней доли гипофиза, но по-разному: эстроген угнетает синтез ФСГ, тем самым блокируя развитие доминантного фолликула, а прогестин подавляет выработку ЛГ и, соответственно, его возможные эффекты, в первую очередь овуляцию¹³.

Эффективные блокаторы

Строго говоря, для терапевтической блокады гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси пригоден практически любой современный эстроген-гестагенный препарат, однако в программе пост-абортной реабилитации, по мнению проф. А.Л. Тихомирова, особое место заняло средство с биоэквивалентным прогестинном **номегэстрола ацетатом** («Зоэли»). Дело в том, что именно **антигонаотропный эффект** этого соединения максимален в сравнении с другими гестагенами в сопоставимой дозировке. Примечательна также высокая изученность вещества: исследовательская активность по

нему продолжается с 80-х годов XX столетия^{14,15}. Добавление эстрадиола (тоже биоидентичного, это плюс к профилю безопасности и переносимости) в состав контрацептива ингибирует ФСГ и эндогенный синтез половых стероидов¹⁶. Для надёжности супрессивного эффекта очень уместен режим приёма по схеме «24+4», предполагающий стабильность концентраций половых стероидов и самый краткий безгормональный интервал¹⁷. В отличие от других схем применения, режим «24+4» формирует и поддерживает ежедневную привычку к приёму таблетки, что удобно для дисциплинированных пациенток и снижает вероятность пропусков.

Отдавая должное таблетированным формам, тем не менее важно отметить, что,

[Добавление биоидентичного эстрадиола в состав контрацептива ингибирует не только ФСГ, но и эндогенный синтез половых стероидов.]

Дискуссия о депо-формах. Стенограмма

Рагзинский В.Е.: Перечисленные препараты действительно очень достойные, но какая форма современной контрацепции должна стать массовой?

Тихомиров А.Л.: Мне как идеологически, так и в любых формах изготовления кажется наиболее приемлемым этиленвинила ацетат — композит, делающий возможным пролонгированное высвобождение активного вещества строго в запланированных концентрациях. Из него сделаны влагалищное кольцо «НоваРинг» и подкожный имплантат «Импланон». Понимаете, это не резервуар или мешочек, который может порваться или высыпаться, а настоящее достижение высоких технологий. В Соединённых Штатах уже зарегистрированы и пущены в производство внутриматочные системы на основе этиленвинила ацетата, высвобождающие этоноргестрел и обеспечивающие профилактическое действие в отношении миомы матки и эндометриоза. Предполагаю, что высокая заинтересованность в этих средствах будет не только у молодых, но и у женщин зрелого возраста. Единственное возможное возражение — дорого...

Рагзинский В.Е.: Об этом сейчас спросим присутствующих, приглашаю проголосовать. Итак, оральные контрацептивы, внутриматочные системы и пролонгированные методы. Приятно видеть, что моя точка зрения совпадает с мнением большинства — за пролонгированными формами будущее, учитывая забывчивость наших женщин. Ещё в 1987 году мы впервые подкожно вводили имплантаты многодетным, выполняли процедуру параллельно с кесаревым сечением. У этой группы не самых здоровых пациенток были особые проблемы: в хлопотах с детьми они забывали пить таблетки, спирали тоже не удерживались в большой, многорожавшей матке. А имплантаты работали! Потрясающая вещь, революция в предохранении от нежеланного зачатия. Наконец мы дождались доступных и достойных форм пролонгированной гормональной контрацепции.

согласно статистике, серьёзные погрешности в применении оральных контрацептивов и пластырей допускают около 71% опрошенных женщин, что значительно разводит «идеальные» и «реальные» показатели контрацептивной эффективности, в первую очередь у неорганизованных, маломотивированных пациенток^{18–20}. Эти характерологические нюансы врачу следует учитывать, особенно при послеабортном консультировании, отдавая в таких случаях предпочтение **продолгованному методу**. Например, влагалищное кольцо «Нова-Ринг» требует замены 1 раз в месяц, микродозированность (15 мкг этинилэстрадиола и 120 мкг этоноргестрела в день) обеспечивает хорошую переносимость, а стабильность высвобождения гормонов в кровь гарантирует надёжную **супрессию гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси** и покой репродуктивной системы.

Продолгованная контрацепция заслуживает особого внимания не только в контексте послеабортной реабилитации, но и для соблюдения достаточного интергенетического интервала, что особенно актуально после кесарева сечения для формирования полноценного рубца²¹. Кроме того, после естественного родоразрешения организму женщины также необходимо время для восстановления:

[Продолгованная контрацепция обеспечивает не только эффективную послеабортную реабилитацию, но и достаточный интергенетический интервал.]

собственно репродуктивная система инволютирует за 4–6 нед, резерв других систем восполняется за 1,5–2 года, а дисбаланс микроэлементов и относительный гиповитаминоз можно наблюдать на протяжении 4–5 лет²².

Применение подкожного имплантата «Импланон» (или его рентгеноконтрастной формы «Импланон-НКСТ») адаптировано для послеродового периода, не сказывается на количестве и качестве грудного молока и обеспечивает надёжную контрацепцию на протяжении 3 лет²³. Восстановление фертильности происходит уже через 3 нед после извлечения, но если потребность в контрацепции есть, можно сразу ввести следующий имплантат. Наиболее важно то, что

для многих женщин безэстрогеновые, чисто прогестинные контрацептивы (и «Импланон» в их числе) — единственный доступный метод, позволяющий им пользоваться преимуществами гормональной контрацепции.

Функциональные кисты: ось как точка воздействия

Блокада гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси представляет собой столь же важный инструмент в работе **гинеколога-эндокринолога**, как аппарат искусственного кровообращения для кардиохирурга. В качестве примера клинических ситуаций, успешно купируемых при эффективной блокаде активности репродуктивной системы, проф. **Марианна Ярамовна Геворкян** (Москва), один из самых уважаемых эндокринных гинекологов страны, привела **функциональные кисты яичников**. Практикующему врачу приходится самостоятельно определять алгоритм ведения этих пациенток, поскольку даже на мировом уровне до сих пор нет консенсуса о том, требуют ли лечения функциональные кисты яичников (и если да, то какого

ставима с плацебо). Если же за время наблюдения киста не исчезла, логично предположить нефункциональный характер образования и прибегнуть к оперативному лечению.

В Руководстве, созданном Американской коллегией акушеров и гинекологов, по применению гормональных средств в непротивопоказательных целях⁶ указано, что гормональные контрацептивы **для лечения** кист яичников неэффективны и применять их не следует. Зато вторичное назначение этих средств совершенно оправдано: риск рецидива сохраняется до менопаузы и **предупредить образование новых функциональных кист** позволяет длительная супрессия активности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси^{25,26}. Описываемая тактика позволяет избежать излишних хирургических вмешательств: по данным гистологических исследований материала яичников, удалённого лапароскопически, до 30% образований оказывались функциональными кистами и не требовали столь радикального лечения.

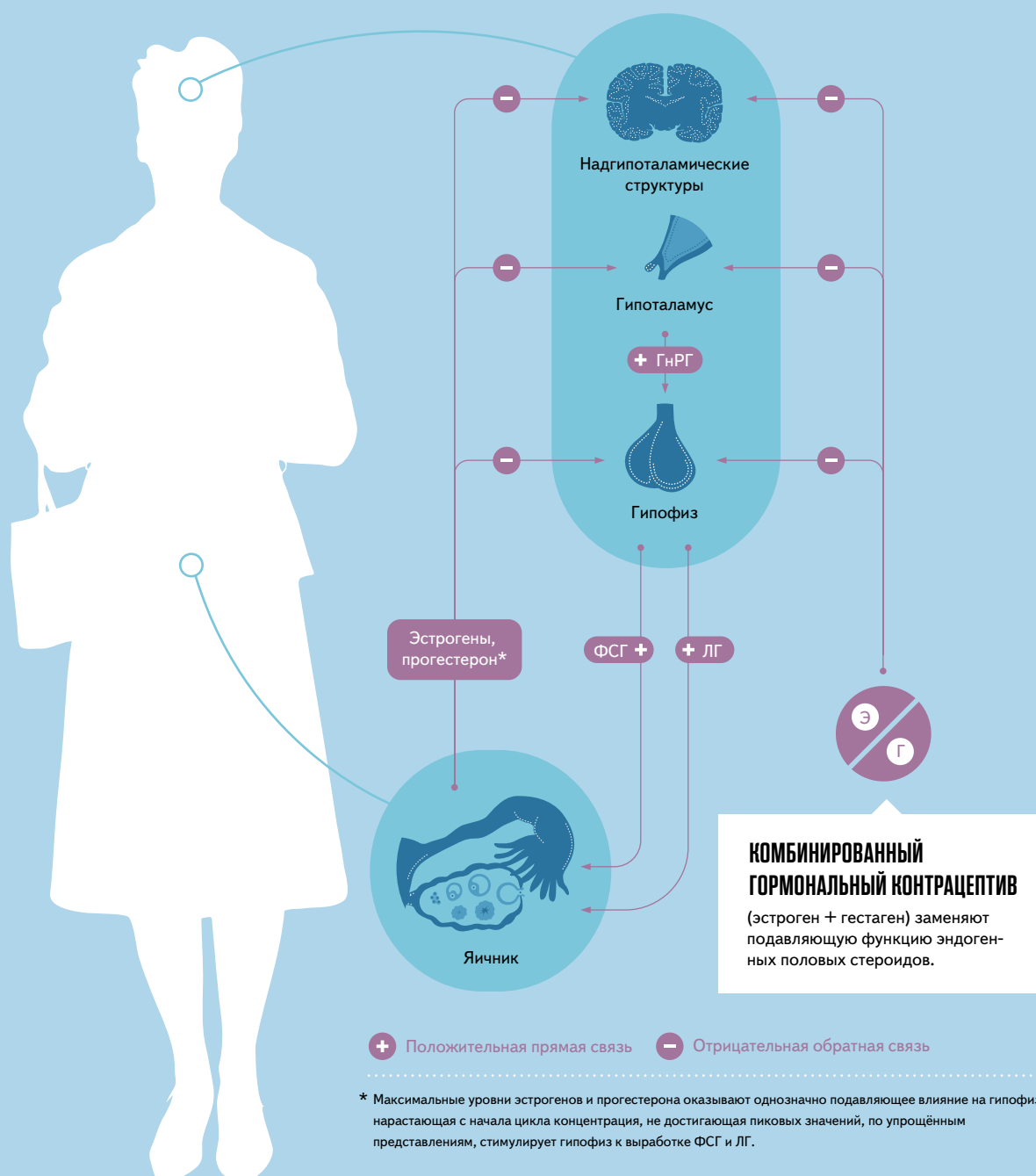
Периодизация причин

В зависимости от возраста пациентки различаются и причины, провоцирующие образование фолликулярных кист.

В пубертатный период на фоне гиперсекреции соматотропного гормона возможно формирование условно физиологической инсулинорезистентности; именно высокие концентрации инсулина (в норме не влияющего на стероидогенез) активируют в первую очередь яичниковый синтез гормонов, а затем и всю гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему. Персистенция избыточно крупных фолликулов нередко приводит к маточным кровотечениям пубертатного периода.

В репродуктивном возрасте стабильность системы максимальна, но нарушения физиологической программы и сбой в «базовых настройках» (в первую очередь прерывание беременности, оперативные вмешательства на яичниках, гиперэстрогения, гиперпролактинемия и т.д.) нарушают нормальный процесс созревания фолликулов и овуляции. Без своевременной патогенетической блокады итогом такой разбалансировки могут стать фиброзно-кистозные изме-

ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ЯИЧНИКОВАЯ ОСЬ И КОМБИНИРОВАННАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ



нения в молочных железах, гиперплазия эндометрия, апоплексия яичника, киста жёлтого тела и т.д. «Обнулить» нарушения можно, обеспечив функциональный покой репродуктивной системе при назначении гормональных контрацептивов.

В пре- и перименопаузальный период на фоне заката репродуктивной функции последствия гормонального дисбаланса с преобладанием эстрогенов могут формироваться даже без явных провоцирующих факторов. И в этом случае интересы пациентки нередко требуют назначения длительной профилактики эстроген-гестагенными средствами (вплоть до возраста естественной менопаузы), плавно переходящей в менопаузальную гормональную терапию (МГТ). Без этого рецидивы гиперпластических процессов эндометрия и повторные госпитализации для необходимого лечения значительно снижают качество жизни пациенток.

Важно понимать, что рецидивирующие функциональные кисты представляют собой клиническое проявление снижения овариального резерва. Если пациентка не планирует деторождения, то ей необходима просто контрацептивная поддержка с профилактическим эффектом. В случае когда генеративная функция женщины не реализована, следует особенно бережно относиться

к оставшимся возможностям репродуктивной системы и временно стабилизировать гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось. В этом случае лечебное назначение гормональных контрацептивов можно считать ранним этапом прекоцепционной подготовки.

Агенты влияния

Отдельного внимания заслуживает подбор оптимального состава и дозировки эстроген-гестагенной комбинации. Например, следует учитывать, что в течение пятого десятилетия жизни женщины постепенно возрастает концентрация ФСГ²⁶, и во избежание дисгормональных маточных кровотечений удачными вариантами назначений можно назвать следующие группы средств.

1. Содержащие минимальные концентрации биоидентичных форм эстрогена, например эстрадиола валерат или 17β-эстрадиол («Зозли»).

2. Микродозированные по эстрогенному компоненту (влагиальное кольцо «НоваРинг» с высвобождением 15 мкг этинилэстрадиола и 120 мкг этоноргестрела в сутки).

3. Чисто прогестинные препараты, содержащие дезогестрел в таблетиро-

ванной форме («Чарозетта») или его предшественник этоноргестрел в виде подкожного имплантата для пролонгированной контрацепции («Импланон»).

Многие гинекологические заболевания патогенетически гонадотропин-зависимы, поэтому для прерывания цепи патологических событий необходимо избирательно выключить гонадотропную функцию гипофиза, тем самым приведя репродуктивную систему в состояние покоя и экономии ресурсов. Дополнительные эффекты этой пролонгированной стабилизации полезны при некоторых общесоматических состояниях.

Правильно заданный вопрос — половина ответа

Вдумчивое изучение профилактических и лечебных преимуществ медикаментозной стабилизации гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси оставляет без ответа лишь один, но ключевой вопрос: отчего же до сих пор этим мощным инструментом так мало пользуются?

По всей видимости, ответов на этот вопрос больше одного — так или иначе вовлечены проабортный менталитет взрослого населения страны, парадоксальная гормонофобия (наблюдаемая в том числе у некоторых врачей), недостаточная эффективность клинического мышления и чрезмерная приверженность стандартам терапии. На нынешнем этапе движущей силой, способной расширить представления общества о возможностях инновационных методов, могут стать добрая воля и профессиональная совесть акушера-гинеколога, готового по собственной инициативе применять современные достижения доказательной медицины для помощи пациенткам, а не дожидаться, пока внедрение передовых возможностей «спустят сверху» в принудительном порядке. Ведь многие женщины за упущенное врачом время «дорого заплатят» — как упущенными репродуктивными возможностями, так и собственным здоровьем.

Что нужно сделать, чтобы уже сегодня воспользоваться прогрессивными

Резоны для профилактического/терапевтического назначения комбинированных гормональных контрацептивов в пролонгированном режиме⁴

Гинекологические заболевания	Общесоматические заболевания
Эндометриоз	Эпилепсия
Синдром поликистозных яичников	Рассеянный склероз
Миома матки	Анемия; профессиональный спорт
Метроррагии	Депрессия
Дисменорея, в том числе гиперполименорея	Диабет
Профилактика вторичного образования функциональных кист яичников	Артриты
По желанию женщины для комфортности использования и оптимизации комплаентности в случае неудовлетворительной переносимости других видов контрацепции	

[Избирательное выключение гонадотропной функции гипофиза приводит репродуктивную систему в состояние покоя и экономии ресурсов.]

возможностями, предоставляемыми медикаментозной стабилизацией гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси? Для начала следует задать себе правильные вопросы.

Как добиться сохранения здоровья на уровне популяции?

За более чем полвека эволюции гормональная контрацепция далеко переросла рамки узкоспециализированной медицинской помощи; в составе понятий «репродуктивные права» и «охрана сексуального здоровья» она прочно заняла своё место между другими фундаментальными правами человека. Соблюдение этих прав немыслимо без медицинских услуг по планированию семьи и предоставления соответствующей информации подросткам и молодёжи, что Всемирной организацией здравоохранения признано одним из главных средств поддержания здоровья людей различного пола и возраста.

Европейская база данных ВОЗ «Здоровье для всех» (European health for all database) сообщает, что в 2009 году в РФ гормональную контрацепцию применяли менее 10% женщин репродуктивного возраста. Чрезвычайно вдумчивый специалист проф. **Людмила Юрьевна Карахалис** (Краснодар) подтвердила, что к настоящему времени цифра если и достигла 14%, то из них регулярно (хотя бы на протяжении года) метод используют лишь 4% нуждающихся в защите от нежеланной

беременности. Таков очередной парадокс репродукции современной России: половина женщин не предохраняется вовсе, в большом почёте — абортивная по своей сути безгормональная внутриматочная контрацепция, а по-настоящему действенные (и безопасные) методики регуляции фертильности применяют лишь избранные, считанные проценты. Печальный итог известен — демографический кризис, спад рождаемости и снижение числа абортов лишь в связи с катастрофической убылью репродуктивного потенциала страны. Для сравнения: во Франции, Германии и даже чадолюбивой Бразилии гормональный метод планирования семьи выбирают от 45 до 61% женщин.

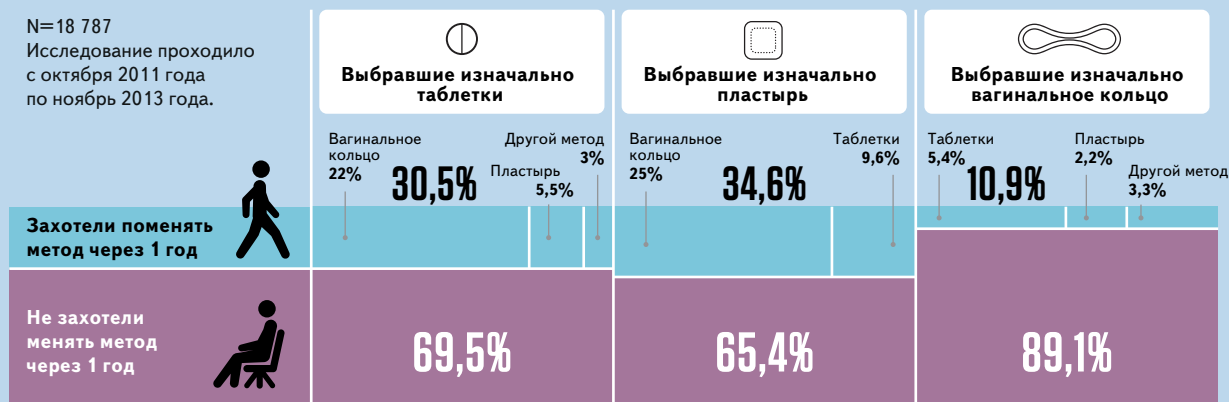
Главная причина того, что российские женщины совершают для себя неоптимальный выбор, — **недостаточная информированность**, и противопоставить ей следует профессиональное консультирование взрослых и репродуктивное просвещение молодёжи. В этом вопросе Россия снова оказывается на особом положении: в Европе перечисленные вопросы решают социальные работники со специальным парамедицинским образованием, тогда как в нашей стране информацию о возможностях планирования семьи можно получить только у акушера-гинеколога. С одной стороны, хорошо изучать вопрос с помощью специалиста высочайшей квалификации, с другой — за короткое время стандартного приёма врач успеет разве что снабдить женщину просветительским буклетом. Однако эту сложность разрешать следует административно-организационными методами.

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ МЕТОДАМ КОМБИНИРОВАННОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ



N=18 787

Исследование проходило с октября 2011 года по ноябрь 2013 года.



ВЫВОД:

Для вагинального контрацептивного кольца характерна большая комплаентность по сравнению с таблетированными формами и пластырем.

* По результатам исследования CHOICE (11 стран, 18 787 респонденток)²⁷.

Чтобы консультирование по контрацепции было максимально эффективным, чрезвычайно важна мотивация и убедительность самого специалиста. Как акушеры-гинекологи относятся к этому вопросу, было проведено анонимное анкетирование слушателей цикла усовершенствования врачей на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК КубГМУ Минздрава РФ. Основания для оптимизма есть: на территории Краснодарского края 73,6% опрошенных когда-либо применяли гормональную терапию (комбинированные контрацептивы, МГТ), более 89% рекомендуют эти средства своим близким. Хорошо бы с такой же убежденностью внедрить гормональные методы регулирования фертильности у пациенток — вот резерв увеличения контрацептивной активности и снижения числа аборт в нашей стране.

Для изучения нюансов и резервов консультирования в 2010–2011 годах в России и десяти европейских странах состоялась масштабная научно-образовательная программа SNOISE «Здоровая контрацепция» при поддержке европейского и национальных обществ по контрацепции и репродуктивному здоровью. В результате практически все участницы, на момент старта программы ещё не определившиеся с выбором методов контрацепции (39,3%), после консультирования сделали свой выбор. Всего лишь около 4% опрошенных, получив полную информацию, от принятия решения в вопросе контрацепции по-прежнему уклонились²⁷. После получения соответствующей информации весьма интересно изменились предпочтения женщин: многие заинтересовались средствами с ежемесячным режимом — в 6 раз чаще, чем до консультирования, — или решили попробовать новые для себя форматы (таблетки, пластырь), но при этом те, кто изначально пользовался контрацептивным влагалищным кольцом, по большей части (89%) своему решению не изменили^{28,29}.

[Гормональная контрацепция в составе понятий «репродуктивные права» и «охрана сексуального здоровья» — фундаментальное право человека.]

В ходе программы женщинам про «НоваРинг» сообщали следующие данные:

- влагалищное кольцо эффективно предупреждает нежеланную беременность;
- обеспечивает «контроль менструального цикла» у 96%;
- уменьшает выраженность (или даже приводит к исчезновению) симптомов ПМС и дисменореи у 91,7 и 92% соответственно;
- после отмены контрацепции овуляторный цикл восстанавливается у 88% пациенток через 1–3 мес, у 12% — через 4–6 мес;
- на фоне использования отмечено достоверное улучшение показателей качества жизни, связанных с эмоциональным состоянием, жизненной активностью, ролевым функционированием и общим состоянием здоровья (по данным анкетирования с использованием шкалы SF-36).

Очевидно, что контрацептивное поведение определяется образом жизни женщины, её мотивацией по предупреждению нежеланной беременности, частотой возникновения побочного эффекта и не в последнюю очередь **личным отношением** к выбранному методу контрацепции. Последний из перечисленных параметров оценить трудно, но возможно: в отличие от 71% пропусков таблетированных контрацептивов, погрешности использования гормонального пластыря признают 32% респондентов, а несвоевременное введение или удаление кольца происходит лишь у 22% опрошенных. Действительно, проблема пока не решена полностью, но комплаентность у «НоваРинга» уже в 3,5 раза выше, чем в отношении форм для приёма внутрь, — заметное достижение. Пациенткам психологически проще приспособиться к влагалищному кольцу благодаря гибкости режима ношения: при необходимости контрацептив можно вынуть на срок до 3 ч, а при случайном выпадении достаточно просто промыть проточной водой и установить на место.



«...Надо бежать со всех ног, чтобы только остаться на месте. Если же ты хочешь куда-то попасть, надо бежать в два раза быстрее!» Этой цитатой из бессмертной книги Льюиса Кэрролла «Алиса в стране чудес» проф. Л.Ю. Карахалис завершила своё выступление. Отечественному акушеру-гинекологу эта установка к действиям вполне понятна. Сегодня представления врачей нужно менять ещё глубже: по числу и сумме полезных влияний эстроген-гестагенные препараты переросли сугубо контрацептивную задачу и вышли на **новый уровень развития**.

Отныне экзогенные половые стероиды и их производные стали мощным инструментом прекрасного — воплощённой мечты человечества по продлению жизни, сохранению репродуктивного резерва и здоровья женщины в целом. По сути, это универсальные блокаторы гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси с контрацептивным эффектом, нашедшие себя как в лечении, так и в профилактике многих гинекологических и негинекологических нарушений. Настало время **подобрать новое название** для широкой группы средств, составляющих основу современной эры управляемой фертильности. Например, «осевые блокаторы (стабилизаторы? модуляторы покоя репродуктивной системы?) с контрацептивным эффектом».

Зачем нужно новое название? Пусть несомненно полезные профилактические и лечебные влияния не будут обременены неприятием самого явления контрацепции со стороны некоторых общественных институтов, тем более что зачастую именно предупреждение зачатия оказывается вторичным эффектом. Приглашаем обсудить* наши предложения и вашу точку зрения по формированию термина, который точнее отражал бы истинный механизм разнообразных ценных влияний средств, известных сейчас как гормональные контрацептивы. **SP**

* В группе ВКонтакте: https://vk.com/topic-17858597_31610084.

НОВАРИНГ®

Попробовав однажды —
полюбит навсегда

НоваРинг® для Врача:

- Единственный контрацептив с режимом «один на месяц»
- Высокий уровень соблюдения режима использования⁶
- Минимум побочных эффектов⁷
- Низкий процент отказа⁵

Женщины, использующие
НоваРинг®, в два раза БОЛЬШЕ
удовлетворены, чем женщины,
использующие КОК¹

НоваРинг® для Вашей пациентки:

- Один на месяц — удобство, с которым не сравнится ни одна таблетка²
- 99% эффективность³
- Простота и удобство в использовании^{2,3,5,7}
- Минимальная доза гормонов²
- Отличный контроль цикла⁴



Избранная информация по
безопасности из инструкции
по применению лекарственного
препарата для медицинского приме-
нения НоваРинг®.

Этоногестрел 11,7 мкг, Этинилэстрадиол 2,7 мкг (в одном
вагинальном кольце). Этоногестрел 0,120 мкг, Этинилэстрадиол
0,015 мкг (в сутки).

Противопоказания: Венозный тромбоз, в том числе с тромбоэмболией; артериальные тромбозы или предвестники тромбоза; предрасположенность к развитию венозного или артериального тромбоза; мигрень с очаговой неврологической симптоматикой в анамнезе; сахарный диабет с поражением сосудов; выраженные или множественные факторы риска венозных или артериальных тромбозов; панкреатит с тяжелой гипертриглицеридемией; тяжелые заболевания печени до нормализации показателей функции печени; опухоли печени; известные или предполагаемые гормонозависимые злокачественные опухоли; вагинальные кровотечения неясной этиологии; беременность, в том числе предполагаемая; гиперчувствительность к любому из действующих или вспомогательных веществ.

Особые указания

Применение любых КОК повышает риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) по сравнению с риском развития ВТЭ у пациентов, не применяющих КОК. Наибольший риск развития ВТЭ наблюдается в первый год применения КОК. Увеличение частоты или тяжести мигрени может стать причиной немедленной отмены контрацептивов. Было выявлено небольшое повышение относительного риска развития рака молочной железы у женщин, применяющих КОК. При гипертриглицеридемии повышен риск развития панкреатита при приеме гормональных контрацептивов. Возможно небольшое повышение артериального давления, редко клинически значимое. Острые или хронические нарушения функции печени могут служить основанием для отмены препарата до нормализации показателей функции печени. Женщины с сахарным диабетом должны находиться под постоянным наблюдением, особенно в первые месяцы контрацепции. Имеются данные об ухудшении течения болезни Крона и язвенного колита. В редких случаях может наблюдаться пигментация кожи лица (хлоазма). Могут препятствовать правильному введению кольца или способствовать его выпадению; выпадение шейной матки; грыжа мочевого пузыря и/или грыжа прямой кишки; тяжелые хронические запоры. Описаны случаи вагинита во время применения препарата НоваРинг®. Следует сообщить женщине, что препарат НоваРинг® не защищает от ВИЧ-инфекции (СПИДа) и других заболеваний, передаваемых половым путем.

Побочное действие

При применении препарата побочные реакции возможно имеющие отношение к применению препарата, встречающиеся с частотой (≥1/100): вагинальная инфекция, депрессия, снижение либидо, головная боль, мигрень, боль в животе, тошнота, анорексия, нагрубание и болезненность молочных желез, генитальный зуд у женщин, дисменорея, боль в области малого таза, выделения из влагалища, увеличение массы тела, дискомфорт при применении вагинального кольца, выпадение вагинального кольца.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

Литература

1. Schaller JE, Osborne LM, Davis AR, Westhoff C. Acceptability and satisfaction using Quick Start with the contraceptive vaginal ring versus an oral contraceptive. Contraception. 2006; 73:488-492.
2. Прилепская В.Н. и соавт. Эффективность и приемлемость применения контрацептивного кольца НоваРинг® в клинической практике. Акушерство и гинекология, №6, 2006, стр. 54-57.
3. Albrecht HJ et al. Efficacy, acceptability of the combined contraceptive ring, NuvaRing® compared with an oral contraceptive containing 30 mg ethinylestradiol and 3 mg drospirenone. Contraception. 2006; 74:451-457.
4. Milano I et al. Effects on cycle control and bodyweight of the combined contraceptive ring, NuvaRing, versus an oral contraceptive containing 30 mg ethinylestradiol and 3 mg drospirenone. Human Reproduction. 2006; 21(9):2304-2311.
5. Lelie L et al. Self-described impact of noncompliance among users of a combined hormonal contraceptive method. Contraception. 2008; 77: 276-282.
6. Bjarnadóttir et al. Comparison of cycle control with the contraceptive vaginal ring and oral levonorgestrel/ethinylestradiol. Am J Obstet Gynecol. 2002; 186:389-395.
7. Novak A, de la Roche C, Abetz L, van der Meulen EA. The combined contraceptive vaginal ring NuvaRing: an international study of user acceptability. Contraception. 2003; 67: 187-94.

На правах рекламы
Номер регистрационного удостоверения П N015411/01
WOMN-1090720-0017; 07.2013

НОВАРИНГ®
15 мкг этинилэстрадиола/
120 мкг этоногестрела в сутки



ООО «MCD Фармасьютикалс»
Россия, 115093, г. Москва,
Павловская, д. 7, стр. 1,
Тел.: +7 (495) 916 71 00
Факс: +7 (495) 916 70 94
www.merck.com

Знакомьтесь:
НОВИНКА!

Фитосила в новом формате

Многокомпонентные биоконплексы. Что нового?

Сегодня для лечения и профилактики самых различных заболеваний всё больше и больше людей отдают предпочтение фитотерапии. Об этом красноречиво свидетельствуют как данные, полученные от мировых экспертов¹, так и результаты отечественного онлайн-опроса 2014 года: оказалось, что более 80% россиян предпочитают лечиться максимально естественными препаратами². В техногенный век глобализации и за- силья «передовых технологий» современный тренд общественного сознания принял направление к «на- турализации» образа жизни, питания и лечения. И хотя к переезду в экопоселения для жизни на природе и ведения натурального хозяйства готовы, безусловно, далеко не многие, тем не менее интерес пациентов к биологически активным добавкам возрастает. По мнению загл. деятеля науки РФ, докт. мед. наук, проф. Виктора Евсеевича Радзинского, использование **гозированных** фитосредств в составе БАДов — новое слово в мировой истории лекарственных препаратов на основе растений.

Пока длятся дискуссии о том, на- сколько благоприятно для пациен- тов увлечение биологически актив- ными добавками, на российском рынке появились новые фигуранты, достойные рассмотрения. Это линейка терапевти- ческих средств в форме **многoкoмпoнeнт- ных биoкoмплeкcoв**, предназначенных для применения при прегравидарной подготовке, в том числе в рамках адъю- вантной терапии идиопатического бес- плодия, а также для комплексного лече- ния мастопатии и нарушений менстру- ального цикла.

Настоящая информационная пу- бликация посвящена новой линейке средств с общей частью «-зенова»* (The Nova); это четыре биоконплек- са — «Миразенова», «Лакзенова», «Эмзенова» и «Витазенова» россий-

ской компании «Нижфарм». Одна из важных отличительных особеннос- тей — специальная упаковка, кото- рая позволяет смешивать компоненты **непoсрeдствeннo** в процессе вскрытия флакона, в чём, безусловно, есть радио- нальное зерно.

Однако, прежде чем перейти к пред- ставлению новых биоконплексов, лю- бопытно разобраться в том, почему биологически активные добавки и фито- средства в целом вызывают так много споров и дискуссий.

Везде свои сложности

Что представляют собой «биологически активные добавки»? В действующем Федеральном законе РФ «О качестве

* Происходит от англ. «the nova» — новинка, новая звезда.

и безопасности пищевых продуктов» дано определение, в целом **убогающее** от чёткого ответа на этот вопрос: «...природные (идентичные природным) биологически активные вещества, предназначенные для употребления одновременно с пищей или введения в состав пищевых продуктов». В целом получается — это то, что **едят с едой**.

Интересно, что ни один словарь биологических или медицинских терминов не даст исчерпывающего определения и другому понятию — «биологически активное вещество». По сути, под этот термин можно подвести почти любое химическое соединение. Вода и воздух, не говоря уже о компонентах пищевых продуктов, — тоже, безусловно, биологически активные вещества, поскольку они запускают различные процессы в клетках и тканях.

Тем не менее, несмотря на очевидную расплывчатость самого понятия, пациенты и врачи достаточно чётко представляют себе свойства биологически активных добавок с фитоконпонентами: минимальная обработка **натурального** растительного сырья и неярко выраженное, **мягкое** терапевтическое действие.

Однако специалисты подобным препаратам доверяют далеко не всегда, и это объяснимо. Лишь половина БАДов реализуется через аптеки — относительно их качества можно быть более-менее спокойными. Другая половина продаётся где угодно и не проходит производственного контроля. Опять же сложно это регулировать законодательно, ведь если такие вещества — не лекарственные средства, то нелогично требовать, чтобы их продавали только в аптеках. И тем не менее с точки зрения профессионалов главная сложность заключается в том, что во многих случаях появление БАДов на рынке не сопровождается соответствующими (весьма дорогостоящими) **исследованиями** продукции, способными чётко очертить её лечебный потенциал и вероятность побочных действий.

А вот в случае **фитосредств** ситуацию спасает лишь **многовековой опыт** применения того или иного лекарственного растения. Отсутствие современных исследований в жёстких критериях доказательной медицины не может убить доверия к тому самому, проверенному



© Rinnette Staff / Shutterstock.com

Линейка The Nova

«Миразенова»: дозированный сухой экстракт семян гриффонии простостлистной и витекса священного, жидкий экстракт зверобоя продырявленного и корня дудника китайского, L-фенилаланин, железа глюконат (этот препарат производитель рекомендует в качестве дополнительного источника железа).

«Лакзенова»: дозированный сухой экстракт пажитника сеного, фенхеля обыкновенного, ромашки аптечной, Melissa лекарственной, лиофилизированное маточное молочко, жидкий экстракт козлятника лекарственного.

«Эмзенова»: дозированный экстракт плодов витекса священного, клевера лугового, элеутерококка колючего, магний, цинк, железо, L-глутатион, витамины B₁, B₆, B₁₂ и селен.

«Витазенова»: витамины B₁, B₂, B₅, B₆, B₉ (фолиевая кислота), B₁₂, E, A, PP, D₃, K, биотин, коэнзим Q₁₀ и ряд микроэлементов: магний, кальций, железо, цинк, марганец, медь, L-таурин.

тысячелетиями корешку. К слову, многие лекарственные растения сегодня уже успели получить и совсем неплохую доказательную базу.

Безусловно, требования к качеству сырья и эффективности конечной продукции для безрецептурных фитопрепаратов и прочих лекарственных средств когда-то сильно различались. Однако сегодня выпускаемый препарат проходит контроль качества, в том числе и в фитоотрасли, поэтому всегда можно быть уверенным за стабильность химического состава и действия продукции на следующих этапах, когда она уже достигает конечного потребителя^{2,3}.

[Лишь половина биологически активных добавок реализуется через аптеки, поэтому относительно их качества можно быть более-менее спокойными.]

Как бы то ни было, сами пациенты в целом к биологически активным добавкам настроены благосклонно, проявляя высокую комплаентность. Спрос рождает колоссальное предложение: ежегодно только в нашей стране на рынок выходит порядка 2000 таких нелекарственных новинок. Эти средства, содержащие в том числе фитокомпоненты, витамины и витаминные комплексы **системного** действия, по большей части доступны большинству покупателей, поскольку их стоимость обычно не превышает 150 руб., и даже при кризисной экономической ситуации цены на них растут медленнее (до 9%), чем на рецептурные и безрецептурные лекарства (около 16%)³.

В сфере репродуктологии безрецептурные фитопрепараты тоже нашли свою нишу и в плане комплаентности дают суще-

ственную фору «настоящим» лекарственным средствам. Даже если биологически активная добавка не оказывает никакого влияния по сравнению с плацебо, женщины всё равно добросовестно продолжают её применять, полагая, что без неё было бы хуже. Это данность, с которой врачу приходится иметь дело независимо от его отношения к подобного рода средствам: пациенткам они нравятся. Таким образом, новые биокомплексы, тем более **располагающие в том числе доказательной базой**, имеют неплохие клинические перспективы — особенно в связи с тем, что пациентки готовы проявлять к ним **действительно высокую комплаентность**.

Соответственно, стремясь из всего извлекать пользу, можно выдвинуть такие требования к современным фитопрепаратам: отсутствие вреда и действительная эффективность.

Компоненты: разделение обязанностей

Новые биокомплексы линейки The Nova основаны в том числе на лекарственных растениях, давно известных человечеству. Их с успехом применяли с незапамятных времён, однако многие из используемых компонентов изучены и в современные дни, что позволило с научной точки зрения глубоко обосновать опыт древней медицины.

О терапевтических свойствах экстракта плодов **витекса священного** (авраамово дерево, *Vitex agnus-castus*) журнал SP уже писал*, апеллируя к внушительной доказательной базе. Так, сокращая синтез пролактина и способствуя выработке прогестерона, препараты на его основе результативно купируют мастагию при лечении одного из самых распространённых маммологических заболеваний — дисгормональной дисплазии молочных желёз (уровень доказательности B); также они способны при курсовом приёме восстанавливать менструальный цикл и тонус вегетативной нервной системы⁴⁻⁷. При этом не возникают выраженные побочные эффекты, а само лечение не требует больших затрат.

Клевер луговой (*Trifolium pratense*) в народной медицине издревле применяли при самых разных гинекологических заболеваниях, не уточняя их генез, поскольку сложно требовать наличия развитых диагностических возможностей у сельских знахарей. Как бы то ни было, терапевтический вектор они понимали правильно. В наши дни показана клиническая эффективность препаратов на его основе при постменопаузальных депрессивных и тревожных состояниях⁸. Он не вызывает побочных эффектов при длительном (12 мес) приёме⁹, обладает противовоспалительным и — синергично с 17β-эстрадиолом — антиатерогенным действием на эндотелий сосудов^{10,11}.

Элеутерококк колючий (*Eleutherococcus senticosus*) называют также сибирским женьшенем, и не зря, поскольку

* Маклецова С.А., Симоновская Х.Ю. Фитотерапия в XXI веке: статус, доказательность, безопасность // StatusPraesens. 2014. №1 [18]. С. 94–101; Рожкова Н.И., Сотникова Л.С., Овсянникова Т.В. Нерешённые проблемы маммологии: что мы можем сделать? // StatusPraesens. 2014. №3 [20]. С. 24–31.

его стимулирующая и антиоксидантная активность сопоставима с этим фитотерапевтическим эталоном адаптогена^{12,13}. В экспериментах у крыс элеутерококк снижает риск остеопороза¹⁴, увеличивает уровень β -эндорфина в плазме крови и оказывает кардио- и нейропротекторное действие^{15,16}, улучшает показатели роста молодых особей и иммунный ответ за счёт стимуляции лейкоцитарного фагоцитоза¹⁷. В исследовании, проведённом с участием пациентов-мужчин, 8-недельный приём добавки с элеутерококком повышал физическую выносливость сердечно-сосудистой системы и улучшал углеводный обмен при фи-

зической нагрузке (уровень глюкозы в крови оставался более стабильным, чем в группе контроля)¹⁸.

Пажитник сенной (*Trigonella foenum-graecum*) или греческий — растение семейства бобовых — популярен во многих регионах мира и поэтому имеет много синонимичных названий: фенугрик (фенугрек), хельба (хулба, хильба), абиш, чаман, греческое сено, верблюжья трава. Пажитник относится к линейке фитоадаптогенов, борется с перекисным окислением липидов, улучшает активность естественных антиоксидантов в печени, почках и ткани головного мозга, действует как антиде-

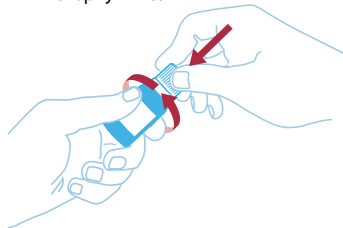
прессант^{19,20}. По результатам исследований на крысах было высказано предположение, что назначение экстракта этого растения в качестве адъювантной терапии к схеме лечения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа может иметь клинические преимущества, однако подобные исследования с участием людей ещё не были опубликованы²¹. Более того, у пациентов с избыточной массой тела и ожирением пажитник определённо снижает постпрандиальный уровень глюкозы в крови, повышая чувство насыщения²².

Грифония простолистная (*Griffonia simplicifolia*) произрастает в аф-

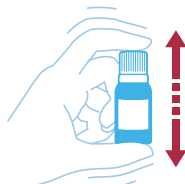
ИННОВАЦИОННОЕ РЕШЕНИЕ: УПАКОВКА КАК «СМЕСИТЕЛЬ»



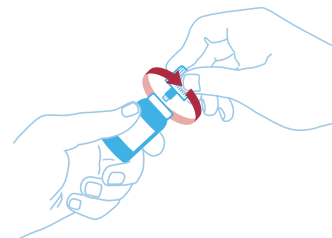
- 1** Поверните колпачок по часовой стрелке до упора, надавливая на него сверху вниз.



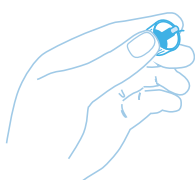
- 2** Не снимая колпачок, сильно встряхните флакон.



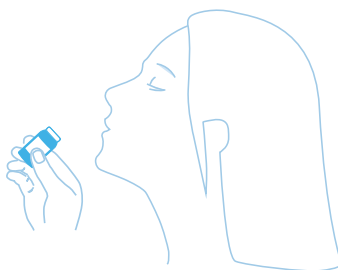
- 3** Откройте флакон, открутив колпачок против часовой стрелки.



- 4** Убедитесь, что дно капсулы в колпачке открыто и её содержимое высыпалось во флакон. Если этого не произошло, повторите действия 1–4.



- 5** Выпейте содержимое флакона.



ОСОБАЯ ФОРМА ВЫПУСКА

(раздельное содержание порошка и жидкости) позволяет смешивать активные ингредиенты препарата непосредственно перед применением, что обеспечивает высокую биодоступность, стабильность и оптимальную концентрацию компонентов состава.

риканских саваннах, содержит предшественник серотонина (5-гидрокситриптофан). В традиционной медицине это растение используют при лечении инфицированных ран, запоров, конъюнктивитов, для повышения полового влечения²³ и даже для купирования депрессии — обширное поле деятельности для вдумчивого исследователя.

Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*) — не только антидепрессант и антиоксидант²⁴. В исследовании на мышах его пренатальное введение улучшало развитие мозговых функций у потомства²⁵. Есть сообщения об отдельных случаях успешной терапии диабетических язв у пациен-

тов за счёт улучшения гликемического контроля и периферического кровообращения при приёме экстракта зверобоя²⁶.

Дудник китайский (*Angelica sinensis*) — он же дягиль, издревле известен в народной китайской медицине как средство, помогающее при постгеморрагической анемии, в том числе при патологических менструальных кровотечениях, обладающее онко- и нейропротекторным действием²⁷. Существуют свидетельства об успешном назначении экстракта корней этого растения в качестве адъювантной терапии при раке молочной железы²⁸, при лечении последствий инсульта²⁹.

[Согласно результатам социологического онлайн-опроса 2011 года, 63% россиянок привержены «лечению от природы» больше, чем искусственной медицине.]

Преградившая подготовка: не только таблетки

В 2012 году около 18% российских семейных пар, желающих реализовать свои репродуктивные планы, не могли этого сделать. По результатам обследований, 40% приходилось на заболевания женской репродуктивной системы, в 35% ситуаций причиной был мужской фактор, тогда как в остальных 25% этиология осталась туманной, и определить её с точностью не удалось^{30,31}. В последнем случае говорят о так называемом идиопатическом бесплодии и в попытках найти ему обоснование вспоминают о факторах риска: стрессах, переутомлении, вредных привычках, чрезмерных физических нагрузках, вредных условиях труда (излучения, перепад температуры, испарения) и причинах психологического характера. Именно поэтому, задумываясь о вспомогательных репродуктивных технологиях, врач формулирует такие рекомендации, как «здоровый образ жизни», «рациональное питание», «обогащение рациона» и т.д. К подобным советам в целом не следует относиться пренебрежительно: от них может зависеть «тонкая настройка» репродуктивной системы на успешное деторождение.

Диетические рекомендации: полнорационная диета с ограничением и заменой насыщенных жиров (маргарин, животные жиры, консервы) на продукты, содержащие полиненасыщенные жирные кислоты (рыба, растительные масла, сырые орехи). В 2013 году израильские репродуктологи установили, что максимально калорийный приём пищи в утренние часы благотворно влияет на эндокринный пейзаж, смягчая проявления гипоталамического синдрома³².

Отказ от вредных привычек: частое употребление алкоголя снижает интенсивность выработки эстрогенов; курение табака нарушает циркадный эндокринный ритм яичников, а кофеин повышает вероятность выкидыша.

Профилактика стрессов: избыток кортизола и адреналина в крови соответствует патогенезу гипоталамического синдрома и тормозит активность всех уровней гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.

Области клинического применения

Как и любой другой БАД, биокомплексы линейки The Nova рекомендованы в качестве «добавки к пище и дополнительного источника витаминов». Тем не менее у каждого средства существует свой клинический профиль.

«Миразенова» как средство, содержащее в том числе **розированные** экстракты витекса священного, гриффонии простолитной, дудника китайского, зверобоя продырявленного и клевера лугового, производитель рекомендует больше в качестве вспомогательного средства при ПМС, нарушениях цикла, а также при климактерическом синдроме.

«Витазенова» и **«Эмзенова»** в комбинации, которая обеспечит женщину, помимо спектра витаминов (включая железо и фолиевую кислоту — дозировки указаны в инструкции), экстрактом витекса священного, клевера лугового и элеутерококка колючего, рекомендованы производителем в качестве БАДов, полезных в программах преградившей подготовки. Цитируя результаты апробации, проведённой в Италии (Центральный госпиталь города Пескара, W. Ambrosini, 2011; n=35*), производитель указывает на возможное повышение фертильности в рамках программы преодоления **идиопатического бесплодия**. Основные клинические эффекты — увеличение доли овуляторных циклов, прирост прогестерона, некоторое повышение вероятности зачатия. Рекомендуемая схема применения такова: «Витазенова» — по 15 мл, т.е. по одному флакону, каждое утро с 1-го дня менструального цикла; «Эмзенова» — в аналогичной дозировке во второй половине дня. Курс рассчитан на 90 дней.

«Лакзенова», выступающая дополнительным источником витаминов (см. инструкцию) и содержащая экстракты витекса священного, клевера лугового и элеутерококка колючего, может быть полезна как дополнительный компонент комплексного лечения **мастопатии** (Италия, Центральный госпиталь города Пескара, W. Ambrosini, 2011; n=35*). Исследователи сообщили о том, что через 3 мес приёма «Лакзеновы» (по

* Исследование готовится к печати.

1 флакону 15 мл в сутки) существенно сократилась выраженность масталгии; также была замечена положительная динамика при пальпации и ультразвуковом исследовании молочных желёз. Попутно женщины отметили сокращение интенсивности ПМС.

Открывая, смешиваем

Одна из особенностей новых биокомплексов The Nova — технология упаковки. Каждая доза препарата упакована в индивидуальный одноразовый флакон, где собственно флаконом содержит **раствор** части витаминов и **жидких** экстрактов лекарственных растений. А вот в крышке флакона под специальным клапаном находятся **сухие** экстракты лекарственных растений и порошкообразные микроэлементы и витамины. В процессе открывания флакона после повреждения клапана содержимое крышки высыпается в жидкость. После тщательного взбалтывания флакон открывают и немедленно выпивают его содержимое.

Физический смысл подобной упаковки заключается в том, чтобы **предотвратить взаимодействие** компонентов друг с другом в растворе, так как для собственно **растворения** вещества и его активации необходимо до нескольких минут. По сути, при подобном «мгновенном» смешивании внутрь организма попадают не растворы, а **взвесь**, которая будет практически тут же смешиваться с желудочным соком и потреблённой пищей (биокомплексы принимают во время еды) для последующего усвоения.



Согласно результатам социологического онлайн-опроса 2011 года (Online Market Intelligence), две трети россиян (63%) в гораздо большей степени привержены «лечению от природы», чем искусственной медицине*. По данным другого опроса, выполненного годом позже некоммерческой исследовательской службой «Среда», современной медицине доверяют не более 43% взрослого населения страны, причём более половины доверяющих — с оговорками. Если добавить к этому отчётливую эволюцию мышления современного человека — рост активности интернациональных контактов, расширение представлений об окружающем нас мире, мощный информационный поток, — то становится очевидной тенденция к формированию особого **экологического менталитета**.

Мы все — часть большой планеты, и в этом контексте склонность к фитотерапии понятна и объяснима. Лекарственные растения представляют заманчивую альтернативу ксенобиотикам и традиционной медицине, и, возможно, недалёк тот день, когда **подкреплённые мощной доказательной базой** многокомпонентные биокомплексы, такие как средства новой линейки The Nova, помогут человечеству решать серьёзные медицинские проблемы. **SP**

* Результаты опроса «Какие виды нетрадиционной медицины пользуются доверием у россиян?» опубликованы на сайте <http://re-port.ru/research/90852/>.

Библиографию см. на с. 124—127.

реклама



Для счастливейших
из женщин

Линейка итальянских продуктов
для женского здоровья



ОАО «НИЖФАРМ», 603950, РФ, Нижний Новгород,
ГСП-459, ул. Салганская, 7. 21.11.14 г.

STADA
C I S

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Для библиографических ссылок

- Ткаченко Л.В., Оргиянц И.М., Бриль Ю.А. Взгляд на грибы рода *Candida* с позиций современного клинициста // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №6 (23). — С. 67–73.
- Маринкин И.О., Кулешов В.М., Илизарова Н.А., Айдагулова С.В. Новая интерпретация снижения рецептивности эндометрия при привычном невынашивании беременности // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №6 (23). — С. 74–80.

**via
scien
tia
rum**

опасная банальность

Взгляд на грибы рода *Candida* с позиций современного клинициста



Авторы: Людмила Владимировна **Ткаченко**, засл. врач РФ, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей Волгоградского ГМУ (Волгоград); Ирина Михайловна **Оргиянц**, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии РУДН (Москва); Юлия Альбертовна **Бриль**, StatusPraesens (Москва)

В 2013 году в отчёте CDC «Угрозы антибиотикорезистентности в США» эксперты уделили особое внимание грибам рода *Candida*. Этот единственный в списке «неблагонадёжных» **небактериальный** инфект был поставлен в один ряд с такими зловредными супербактериями (superbugs), как MRSA, *Clostridium difficile* и *Neisseria gonorrhoeae*. Возбудителю «банальной молочницы» был присвоен второй по значимости уровень тревоги. Ежегодно в американских больницах штаммы *Candida*, резистентные к кетоконазолу, выделяют у 34% человек, а 22% из них (7%!) **погибают** от кандидозного сепсиса¹.

Безусловно, у значительной части умирающих пациентов генерализация процесса происходит на фоне серьёзного иммунодефицита (пациенты отделений реанимации, больные, имеющие ВИЧ-инфекцию и ПИД, и др.), однако суть от этого не меняется — всё всегда начинается с **местного** проникновения *Candida*: со слизистых оболочек пищеварительного тракта или половых путей. Особенно — к банальным кандид и врачебным ошибкам (либо добросовестным заблуждениям) с позиций растущей угрозы их устойчивости к антимикотикам и посвящена настоящая обзорная публикация.

Реальность, с которой сталкиваются сегодня практикующие врачи, резко отличается от того, с чем имели дело специалисты предшествующих поколений. Современному вульвовагинальному кандидозу (ВВК) всё чаще свойственно упорное течение: по данным российского интерактивного интернет-опроса женщин с ВВК, 36,2% из 2108 респонденток сообщили о продолжительности заболевания менее 1 года, 44,2% — от 1 до 5 лет и 19,6% —

более 5 лет². И всё это происходит на фоне общего роста заболеваемости³.

Об **ухудшающихся взаимоотношениях** между макроорганизмом и кандидами говорит также тот факт, что псевдомонии гриба всё чаще обнаруживают у пациентов сразу в нескольких органах и системах — грибок расширяет биологическую нишу своего обитания. Так, у женщин к грибковому поражению влагалища и вульвы могут присоединяться кандидозные уретри-

ты, циститы, пиелонефриты и заболевания других органов малого таза^{4,5}.

Что это? Гриб меняет свою вирулентность или иммунная система за счёт эпигенетических модификаций теряет свою «озлобленность» по отношению к агрессору? Причин, конечно же, много, и часть из них носит очевидный **рукотворный** (часто ятрогенный) характер.

Мифическое кандидоносительство

Одной из причин, усугубляющих и без того сложные отношения человека и кандид, выступает, как ни странно, **нечёткость** медицинских классификаций, существовавших до недавнего времени и до сих пор тиражируемых в научных публикациях⁶. Речь идёт о **неприемлемом** сегодня термине «кандидоносительство» — сам факт согласия врача использовать его при постановке диагноза означает **заведомо неверную** агрессивную тактику.

Несмотря на то что в МКБ-10 **кандидоносительство** как отдельная нозология **отсутствует**, во врачебной среде бытует представление о нём как об одной из форм кандидоза. Известная классификация клинических форм этого заболевания (Прилепская В.Н. и др., 1997) включает в себя и кандидоносительство, однако накопленные за минувшие 15 лет данные заставляют пересмотреть взгляд на это заболевание.

Споры и псевдомицелий грибов рода *Candida* присутствуют в вагинальном отделяемом у 50% **абсолютно** здоровых женщин, а сами грибы входят в состав эндогенной нормобиоты влагалища (до 10⁴ КОЕ/мл)⁷. Пока грибок не начал агрессии (адгезию и инвазию), а иммунная система не стала реагировать (через воспалительную реакцию и симптоматику), говорить о кандидозе преждевременно.

На практике же упоминание в диагнозе кандидоносительства неминуемо влечёт за собой назначение противогрибковых средств («...чтобы не развился клинически очерченный кандидоз»), обычно флуконазола и кетоконазола. А подобные назначения, тем более без показаний и нередко укороченным курсом (раз клиники нет), могут способствовать как изменению видового состава кандидного пула (в пользу *non-albicans*-видов), так и трансформации факторов устойчивости *C. albicans*. Результат — **ятрогенная селекция** более агрессивных грибов.

Сила non-albicans

Смена видового состава грибов рода *Candida*, вызывающих клинически развёрнутое заболевание, — ещё одна причина обострившейся опасности кандидоза. Всё большее клиническое значение приобретают *non-albicans*-виды кандид — *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. guilliermondii*, *C. parapsilosis*, *C. crusei*.

Ранее ведущую этиологическую роль при ВВК играла *C. albicans*, неся ответственность за 80–92% эпизодов инфицирования⁸. В настоящее время исследователи уверенно заявляют: виды *non-albicans* ответственны за **25–35% эпизодов заболевания, т.е. за каждый третий случай**. Более того, у беременных *Candida non-albicans* вызывает до 40% ВВК

(*C. glabrata* — до 20%)⁹. Странно, но смена видового состава, тем не менее, пока не встретила симметричного ответа в лечебных стратегиях.

Привычный флуконазол по-прежнему **сохраняет** своё действие против *C. albicans* (хотя и с некоторыми оговорками¹⁰), но лишь в отношении этого вида, тогда как кандиды *non-albicans* из-под фунгицидного действия флуконазола ускользают. Чувствительность к *C. glabrata*, как наиболее частому виду *non-albicans*, по данным зарубежных коллег, не превышает 45%¹¹, по сведениям отечественных авторов, *C. glabrata* к флуконазолу полностью резистентна¹⁰. Сходную ситуацию наблюдают и в отношении других видов *non-albicans*, что наводит на простую мысль: у каждой третьей пациентки с неосложнённым ВВК стандартное назначение флуконазола в дозе 150 мг однократно может оказаться недостаточно эффективным, потому что ВВК будет вызван *non-albicans*-разновидностями кандид, малочувствительными к этому антимикотику с большой и славной историей применения.

[Безрецептурное применение препаратов, столь распространённое в нашей стране, самым серьёзным образом повлияло на смену видового состава ВВК.]

В целом можно высказать предположение, что безрецептурное применение указанного препарата, столь распространённое до сих пор в нашей стране, самым серьёзным образом повлияло на смену видового состава ВВК: избавившись «чужими руками» от своего основного конкурента, кандиды *non-albicans* получили мощное **конкурентное преимущество**, заметное уже на уровне популяции.

Из всего сказанного следуют два простых клинических вывода.

1. При выборе антимикотического средства сегодня следует отдавать предпочтение агентам, доказавшим свою активность в отношении как *C. albicans*, так и *non-albicans*-видов.

2. При упорном рецидивирующем течении заболевания не следует ограничиваться обнаружением грибов в мазке — нужно продолжать диагностический поиск для определения видовой принадлежности возбудителя (ПЦР, культуральный анализ), оптимально с определением его чувствительности к антимикотикам, поскольку чувствительность, равная 100%, — малодостижимый микробиологический идеал.

Знание видового состава позволит предотвратить ситуации, когда после, казалось бы, эффективной элиминации *C. albicans* ВВК спустя непродолжительное время рецидивирует, а новые попытки его лечения с помощью тех же ударных однократных доз флуконазола оказываются неудачными. В этой связи представляет интерес сравнительно недавно зарегистрированное в России средство **фентиконазол**, высокоактивное как в отношении *C. albicans*, так и видов *non-albicans*. Этот препарат уже апробирован на практике европейскими специалистами, а его эффективность доказана во многих зарубежных и российских исследованиях^{12–16}.

DANGER! ☠

ВБК — ОДНА ИЗ СТАДИЙ ПРОЦЕССА



Возбудитель колонизирует влажный эпителий, получая от него питание. Слизистую оболочку грибы не повреждают, и воспалительной реакции нет.

Провоцирующие факторы:

- беременность;
- антибиотикотерапия;
- хронические заболевания (сахарный диабет и др.);
- транзитный иммунодефицит.

Кандиды внедряются в многослойный эпителий, вызывая его поверхностное повреждение и разрушение клеток. Возникает воспалительный ответ.

Псевдомицелий и хламидоспоры проникают в глубокие слои слизистой оболочки (под эпителий) — в её собственную пластинку — и атакуют стенки кровеносных сосудов.

Предрасполагают к системной диссеминации:

- выраженный иммунодефицит вследствие заболеваний (ВИЧ-инфекция и СПИД, рак) или применения гормональных средств, иммунодепрессантов, химио- и лучевой терапии;
- госпитализация в хирургические и реанимационные отделения.

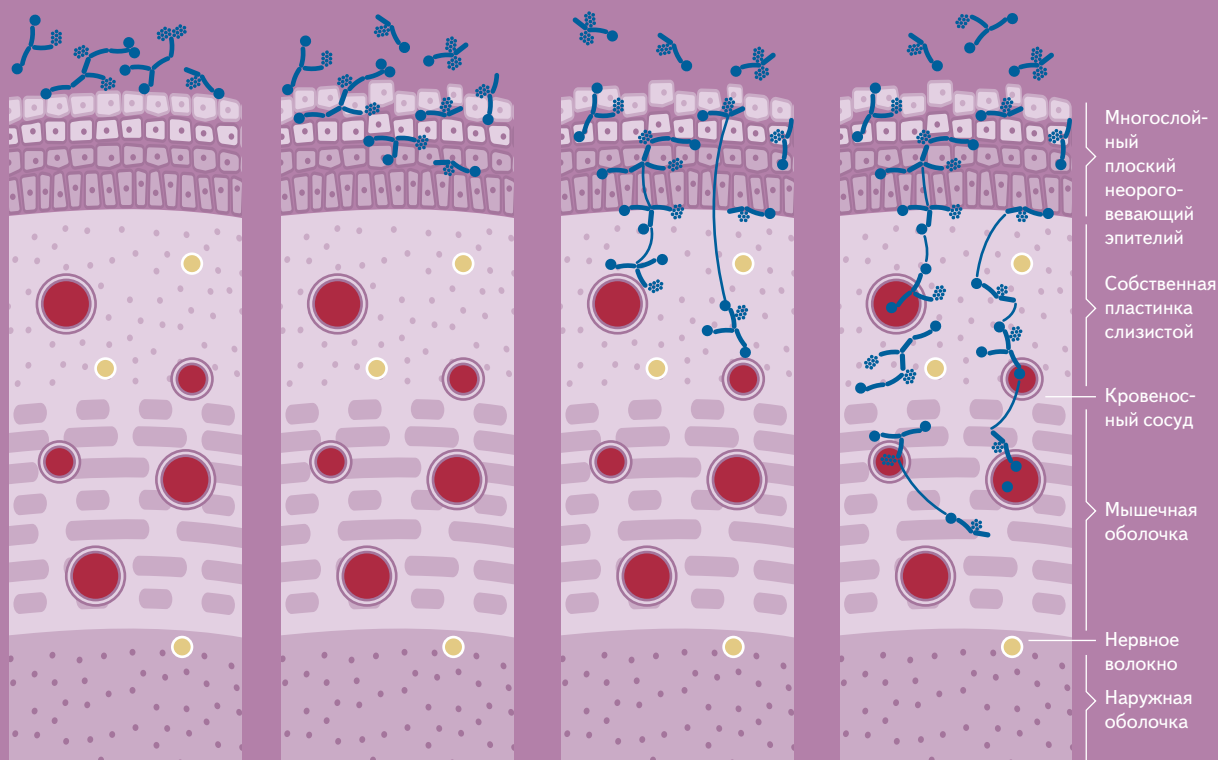
Возбудитель пенетрирует сосудистую стенку и прикрепляется к эндотелию. *Candida* spp. с током крови (кандидемия) диссеминирует по всему организму, поражая жизненно-важные органы. Нарастает системное воспаление — пусковой механизм сепсиса и септического шока.

АДГЕЗИЯ К СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ВЛАГАЛИЩА

ПОВЕРХНОСТНАЯ ИНВАЗИЯ

АДГЕЗИЯ К СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ВЛАГАЛИЩА

КАНДИДЕМИЯ И СЕПСИС





[Речь идёт о неприемлемом сегодня термине «кандидоносительство» — сам факт согласия врача использовать его при постановке диагноза означает заведомо неверную агрессивную тактику.]

Многоуровневый механизм действия

Успех лечения фентиконазолом объясняется особым двойным механизмом действия препарата в отношении грибов: фунгицидным и фунгистатическим. И если о **фунгицидном** действии антимикотических средств (когда блокируется синтез эргостерола в клеточной стенке гриба, что нарушает её проницаемость и в конечном итоге вызывает неминуемую гибель возбудителя) знают сегодня практически все, то **фунгистатический механизм действия** уникален и характерен именно для фентиконазола. Он обусловлен ингибированием синтеза **кислой протеиназы** — фермента, который способствует адгезии гриба к эпителиоцитам. Таким образом, из патогенетического механизма ВВК «выключается» первое звено —

гриб просто-напросто утрачивает способность прикрепиться к эпителию и с током естественных секретов удаляется из вагинальной среды. Помимо того при использовании фентиконазола нарушается проницаемость клеточной мембраны, блокируется активность цитохромоксидазы вследствие потери энергетического потенциала.

Ещё один любопытный факт — фентиконазол, как оказалось, проявляет **противовоспалительную** и **антибактериальную** активность^{4,14,15} против *Gardnerella vaginalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp., *Bacillus subtilis*, а также в отношении простейших (*Trichomonas vaginalis*) и других грибов (*Malassezia furfur*, *Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*). Неудивительно, что частое сочетание ВВК и бактериального вагиноза всё чаще становится «полем побед» для фентиконазола.

Симпатии пациенток

Одно из важнейших условий успешного лечения — комплаентность терапии у больных. В этом аспекте выбор фентиконазола вполне оправдан. Средство практически не вызывает побочных эффектов, а короткий курс (1–2-кратное применение за курс лечения) и быстрое исчезновение симптомов молочницы у пациенток, безусловно, лишь повышает приверженность терапии. Причём даже после однократной аппликации фентиконазола его блокирующее действие сохраняется длительно — 2–3 сут, что позволяет использовать препарат однократно, а при клинической необходимости повторить лишь спустя 3 сут, не «загубив» при этом положительные результаты первого введения.

Что касается лечения ВВК у беременных, то предпочтения заслуживают интравагинальные формы антимикотиков. В I триместре разрешены к применению препараты полиенового ряда (например, натамицин). Спектр препаратов, разрешённых к применению во II–III триместре, шире. Помимо давно известных средств для местного применения (клотримазол и некоторые другие), в него сегодня включён и фентиконазол.

Компромат на макроорганизм

Выраженность симптомов кандидоза целиком и полностью зависит от глубины инвазии гриба в вагинальный эпителий и стенку влагалища. Чрезвычайно важно, чтобы клиницист чётко осознавал, что ВВК — лишь **одна из стадий процесса**, трагической вершиной которого может выступить кандидозный сепсис с летальным исходом.

Выделяют четыре последовательных этапа кандидозного процесса.

1. Адгезия возбудителя к эпителию, возникновение грибковых микроколоний; воспаления на этом этапе нет.

2. Инвазия грибов рода *Candida* в эпителий.

3. Прорастание псевдомицелия в соединительную ткань *lamina propria* слизистой оболочки влагалища. Агрессия гриба готова перейти все допустимые пределы.

Новый инструмент — доказательная база

Фентиконазол появился в России в 2011 году, однако само по себе действующее вещество было открыто ещё в 1981 году¹⁷. Именно тот факт, что фентиконазол — последнее из появившихся на российском антимикотическом пространстве средств, заставляет питать надежду на его максимальную противогрибковую эффективность: хотя грибы очень хорошо приспосабливаются, однако им всё равно нужно некоторое время для выработки лекарственной устойчивости.

Зарубежные данные

Действенность сверхкоротких курсов лечения острого ВБК флуконазолом и фентиконазолом изучили итальянские учёные Ф. Мурина и соавт. (Murina F. et al., 2012). Эффективность лечения составила 77,5 и 80% соответственно, что демонстрирует примерно равные возможности при лечении больных, однако клинический эффект (устранение зуда и дискомфорта во влагалище) раньше наступал при использовании фентиконазола¹².

Участницами другого исследования¹³ по сравнению эффективности азольных антимикотиков — фентиконазола, флуконазола, итраконазола и клотримазола — стали 260 пациенток (в числе которых были небеременные репродуктивного возраста, беременные и больные сахарным диабетом) с неосложнённым ВБК, вызванным исключительно *C. albicans* и *C. glabrata*. Результаты работы показали преимущество фентиконазола (эффективность терапии 97%) перед другими представителями группы, в том числе при лечении инфекций, вызванных устойчивыми к флуконазолу штаммами гриба.

Российские данные

К настоящему времени успешный клинический опыт применения фентиконазола накоплен и в России. Одно из первых исследований было проведено в Иркутске в период с ноября 2011 по апрель 2012 года¹⁸. В работу были включены 54 больные острым ВБК с давностью заболевания от 2 до 7 сут. Для верификации диагноза всем участницам проводили микроскопию нативных и окрашенных по Граму мазков, ПЦР и культуральное исследование. Каждой пациентке после подтверждения диагноза назначили интравагинальное средство «Ломексин» (оригинальный препарат фентиконазола) в дозе 600 мг однократно на ночь. На 4-е сутки у 87% женщин удалось достичь клинического и лабораторного излечения. Лишь у 13% сохранились влагалищные выделения, а у 42% из них — незначительный зуд. Недостаточный эффект от терапии потребовал повторного применения фентиконазола в той же дозе, на 7-е сутки после которого лишь у одной больной сохранились слабовыраженные вагинальные симптомы, а лабораторно во влагалищном отделяемом были обнаружены нити псевдомонии. У остальных участниц после

повторного применения лекарственного средства клинических и лабораторных признаков кандидоза не наблюдали. Важно отметить, что все семь пациенток, которым потребовалось повторное введение препарата, имели по несколько факторов риска (воспалительные заболевания урогенитального тракта и других систем, профессиональные вредности, длительный приём антибиотиков и т.д.), что, вероятно, и стало причиной осложнённого течения острого ВБК.

Шесть российских центров приняли участие в **рандомизированном многоцентровом исследовании**, целью которого было изучить эффективность одно- и двукратного введения фентиконазола при лечении кандидоза¹⁹. Подводя итоги работы, эксперты подтвердили высокую эффективность обеих схем применения «Ломексина». Объективные признаки излечения были подтверждены у 88% участниц, применивших фентиконазол в дозе 600 мг однократно, и у 94% женщин — двукратно с интервалом в 3 дня. Субъективные же оценки женщин своего состояния оказались ещё выше — 85 и 97% соответственно были полностью удовлетворены результатами терапии, а микробиологическое излечение наступило у 61 и 92% больных соответственно.

Фентиконазол при лечении **хронического рецидивирующего ВБК** также показал хорошие результаты. Под руководством проф. И.О. Макарова проходило клиническое наблюдение, в которое были включены женщины с упорным рецидивирующим течением кандидоза. Возбудителем заболевания во всех случаях была *C. albicans*. Пациенткам был назначен фентиконазол интравагинально в дозе 600 мг двукратно (с интервалом 3 сут)²⁰. Участницы наблюдения отметили улучшение уже через 1–2 дня после начала терапии (уменьшение зуда и выделений из половых путей). Через 3 мес при контрольном обследовании практически в 90% мазков дрожжеподобных грибов не было. И лишь у 10% женщин сохранились лабораторные признаки кандидозной инфекции, однако характерных жалоб пациентки не предъявляли. Важно отметить, что в данном клиническом эксперименте вторым этапом терапии стал иммуномодулирующий — использовали интерфероны (интерферон α -2b в дозе 1 млн МЕ интравагинально или ректально) и индукторы интерферонов (циклоферон внутримышечно по 2 мл в течение 10 дней). Такая схема, с точки зрения авторов работы, оправдана тем, что именно угнетение иммунитета позволяет грибам-оппортунистам реализовать свой патогенный потенциал и способствует рецидивированию инфекции.

4. Инвазия гриба в кровеносные сосуды и диссеминация возбудителя.

Первые два этапа сопровождают поверхностный кандидоз, последние два — глубокий. Конечно, в большинстве случаев грибок колонизирует только поверхностные слои эпителия, поскольку защитные факторы — нормальный состав микрофлоры, местный и общий иммунитет — хотя и недостаточны для полной элиминации возбудителя, однако сдерживают его агрессию. Переход от каждого предыдущего этапа к последующему — своего рода **прорыв** грибка сквозь имеющиеся у организма защитные барьеры, и наибольший риск генерализации процесса характерен для больных с тяжёлыми иммунодефицитными состояниями.

[Если механизмы защиты, угнетённые по тем или иным причинам, оказываются не в состоянии обуздать дальнейшее расселение *Candida spp.*, возбудитель «прорывает блокаду» и попадает в системный кровоток.]

Если механизмы защиты, угнетённые по тем или иным причинам, оказываются не в состоянии обуздать дальнейшее расселение *Candida spp.*, возбудитель «прорывает блокаду» и попадает в системный кровоток, вовлекая в патологический процесс другие органы, и иногда становится причиной **кандидозного сепсиса**. Таким образом, при наличии предрасполагающих факторов относительно безобидная «молочница» (которая и сама возникла как результат

сбоя защитных систем) может стать трамплином к настоящей трагедии.

Последствия научно-технического прогресса, урбанизации и современного образа жизни городских жителей уже успели показать свою оборотную сторону, и сегодня лишь немногие могут похвастаться крепким иммунитетом. Экологическое неблагополучие, хронические заболевания, жизнь в стрессе, серьёзные погрешности в питании, повсеместная доступность и бесконтрольное применение фармакологических средств, в том числе антибиотиков и антимикотиков, чрезмерное увлечение сладким и даже физиологическая беременность — все эти факторы провоцируют смену роли грибка рода *Candida* в организме: из безвредного представи-

теля нормобиоты микроорганизм превращается в болезнетворного агента⁵.

Итак, на основании вышесказанного можно и нужно сделать важнейший практический вывод: «спусковым крючком» для начала и развития болезни служит **исключительно** снижение резистентности организма хозяина, поскольку кандиды — **обязательный** участник микробного сообщества, населяющего ЖКТ и женские половые пути. Назначение противогрибковой терапии

без учёта фонового состояния макроорганизма — **одна из ошибок**, ведущих к дальнейшему росту устойчивости грибов к антимикотикам, поскольку вынуждает к повторному безрезультатному лечению рецидивов кандидозной инфекции.

Игры с огнём

Ошибки при лечении «банальной молочницы», опасность которой врачи не склонны принимать всерьёз, могут приводить к довольно печальным последствиям в тех ситуациях, которые по долгу службы врачу следует держать под особым контролем. Речь идёт о беременных и пациентах отделений реанимации.

Во время **гестации** вполне физиологичное снижение иммунитета и изменение гормонального фона фактически предопределяют благоприятные условия для развития грибов рода *Candida*. Так, треть беременных в I–II и практически половина в III триместре имеют ВВК с разной выраженностью клинической симптоматики. Столь высокая частота, вероятно, позволяет некоторым специалистам считать кандидоз во время беременности чуть ли не «крайним вариантом нормы». Врачи нередко сквозь пальцы смотрят на это заболевание, предпочитая воздерживаться от терапии. **Последствия** такого невнимания могут быть не только неприятными, но даже плачевными: преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды и рождение недоношенных детей, травмы половых путей в родах, инфицирование плодов, новорождённых и даже развитие кандидозного сепсиса.

В многочисленных исследованиях доказана ассоциация между восходящей инфекцией и **преждевременными родами**. Возможности своевременной медикаментозной коррекции ВВК (до инфицирования плодных оболочек) в цифрах выглядят впечатляюще — количество преждевременных родов падает на 34–64%^{22–25}.

В одном из недавних исследований 2012 года эксперты обнаружили роковую связь между кандидозным инфицированием матери и плода и дальнейшим заболеванием ребёнка **эпилепсией**. В течение 8 лет под наблюдением бра-

Мы с Тamarой ходим парой

ВВК и бактериальный вагиноз — часть **единого** дисбиотического процесса в организме с локализацией в урогенитальном тракте²¹. В качестве доказательств такой позиции эксперты приводят два любопытных и клинически важных факта.

- Удаляя гриб из условно-патогенного сообщества, обусловившего бактериальный вагиноз, можно добиться выздоровления пациентки: нормальный пейзаж микрофлоры влагалища постепенно восстанавливается самостоятельно.
- После элиминации гарднереллы из микробного сообщества, в котором процветает в том числе и кандида, можно наблюдать самопроизвольное исчезновение гриба. Попытка же стартовой антимикотической монотерапии до ликвидации гарднереллёзных биоплёнок²¹ чаще всего обречена на провал.

зильских учёных находились 835 маленьких пациентов²⁶, из которых за период наблюдения 12 погибли в результате осложнений эпилептического статуса — центрального апноэ или сердечных аритмий. Дети, чьи матери во время беременности страдали от вагинальных инфекций (в том числе от кандидозной), имели повышенный риск этого заболевания, а также большую вероятность формирования резистентности психоневрологического расстройства к фармакокоррекции (а значит, и более тяжёлого течения заболевания). Причиной такой ассоциации служит то, что цереброваскулярным инфекциям новорождённых — одному из главных триггеров эпилепсии — предшествуют в том числе и генитальные инфекции у матери во время гестации²⁷.

Пристальное внимание к себе привлекают сегодня более редкие виды кандид. Ранее в условиях *in vitro* было показано, что *Candida glabrata* не может преодолеть фетальные мембраны и вызвать хориоамнионит²⁸, всегда сопряжённый с высочайшим риском гибели плода. Однако турецкие и японские специалисты наблюдали *in vivo* случаи **хориоамнионита**^{29,30}, вызванные *C. glabrata*, и описали несколько таких клинических ситуаций.

Особенно сложную проблему представляет собой кандидоз в **хирургических и реанимационных отделениях**. Преодоление грибковым возбудителем эпителиального барьера с последующей кандидемией и кандидозным сепсисом происходит, по разным данным, у 5—30% критических больных³¹, а 35—60% из них, по данным тех же авторов, погибают от септического шока. Причём врачи практически не имеют «терапевтического окна» для лечения подтверждённой инфекции у таких пациентов, поскольку от кандидозной колонизации до пенетрации и инвазии *Candida spp.* в кровеносные сосуды проходит от 7 до 10 дней. Если принять во внимание быстротечность прогрессирования кандидоза у больных группы риска, становятся очевидными необходимость профилактического назначения им антимикотических средств или раннее эмпирическое противогрибковое лечение^{31,32}.



Всё меняется, особенно микромир, и, хотя рост устойчивости дрожжеподобных грибов к типовым антимикотикам не столь стремителен (что доказало исследование ARTEMIS Disk³³), существенно изменился спектр виновных в кандидозе возбудителей. И если 10 лет назад лишь одна из десяти женщин попадала под атаку *non-albicans*, то сегодня — уже одна из трёх.

Действительно (и в этом заключается одна из примет времени), сегодня практикующему врачу приходится постоянно «держат руку на пульсе», чтобы исключать необоснованно агрессивное лечение и одновременно учитывать опасность кандидоза при беременности и в послеоперационном периоде. В этой связи понимание того, что кандидозный сепсис способен стать закономерным исходом стадийного процесса инвазии кандид, позволяет иначе взглянуть на банальность «творжистых выделений». **SP**

Библиографию см. на с. 124—127.





закрытое окно

Новая интерпретация снижения рецептивности эндометрия
при привычном невынашивании беременности



Авторы: Игорь Олегович Маринкин, докт. мед. наук, проф., ректор Новосибирского государственного медицинского университета, зав. кафедрой акушерства и гинекологии (Новосибирск); Виталий Михайлович Кулешов, докт. мед. наук, проф. той же кафедры; Наталья Александровна Илизарова, докт. мед. наук, доц. кафедры акушерства и гинекологии Казанского государственного медицинского университета (Казань); Светлана Владимировна Айдагулова, докт. биол. наук, проф., зав. лабораторией клеточной биологии и фундаментальных основ репродукции Новосибирского государственного медицинского университета (Новосибирск)

Копирайтинг: Юлия Бриль, StatusPraesens

Цепь этиопатогенеза infertility или привычного невынашивания в большинстве случаев состоит из множества звеньев. Доминируют эндокринные расстройства с недостаточностью лютеиновой фазы и хронический эндометрит, нередко ассоциированный с ИППП. Однако практически у **половины** женщин попытки точно установить причину и механизм бесплодия или потери беременности терпят поражение^{1,2}. Привычный выкидыш в таком случае сопровождается оксидативным стрессом, изменением цитокинового профиля, **неподтверждаемым** подозрением на «воспалительный процесс» в малом тазу, однако при этом клиницистам не удаётся доказать несостоятельность репродуктивной системы, и привычное невынашивание считают идиопатическим^{3,4}, тем самым признавая существование **конечной** границы наших знаний, дальше которой — белое пятно.

На фоне незнания истинной причины результат вполне закономерен: попытка зачать ребёнка при бесплодии неясного генеза превращается в череду пустых мытарств — очередная процедура ЭКО в двух случаях из трёх не приносит ожидаемых результатов, несмотря на получение эмбрионов «хорошего качества»⁵. Врачам остаётся лишь разочарованно разводиться руками, поскольку ответа на вопрос, почему эмбрион не может имплантироваться в эндометрий, у них нет. В медицинской карте появляется новый вердикт: «рецидив неудачи имплантации»⁶.

Новой, по сути революционной **смене концепции** страдания эндометрия как причины бесплодия и привычного невынашивания и была посвящена работа наших новосибирских коллег под руководством проф. И.О. Маринкина.

В середине прошлого века П. Вигано и соавт. (Vigano P. et al., 1945) высказали чрезвычайно провокационную и сегодня мысль — бластоциста может имплантироваться в **любую** ткань организма без всякой предшествующей подготовки, **кроме** нерецептивного эндометрия.

Парадоксально, немислимо, контраверсионно, однако идея эта спустя полвека получила своё подтверждение: в 1995 году Д. Делаж и соавт. (Delage G. et al.)⁷ констатировали, что спонтанная или экспериментальная внематочная беременность может наступить практически в любой ткани человеческого организма и в любое время, а вот эндометрий действительно относится к исключениям из правил — имплантация плодного яйца в нём возможна лишь в тот период, пока открыто «окно имплантации».

Ни окон, ни дверей

Бесплодие и невынашивание нередко становятся неразрешимой проблемой для пациенток с нарушенной рецептивностью слизистой оболочки матки. Причину её снижения исследователи в течение многих лет видели преимущественно в **воспалительной** альтерации эндометрия. Действительно, абсолютно все инфекционно-воспалительные внутриматочные заболевания угнетают рецептивность эндометрия и служат причиной как сбоев при имплантации плодного яйца, так и «поломок» в процессе беременности, ведущих к её негативным исходам.

Именно фаза имплантации — наиболее значимая и абсолютно **неуправляемая** даже при ЭКО. Результаты ультраструктурного исследования эндометриальных биоптатов у бесплодных женщин позволили пролить свет на ещё один этиологический фактор неудач в реализации репродуктивной функции.

В процессе исследования авторы настоящей статьи обнаружили, что практически у половины женщин процесс этот обусловлен не классическим воспалением, а «срывом адаптации» — развивающимся в эндометрии **синдромом регенераторно-пластической недостаточности**, итогом которого становится атрофия слизистой оболочки матки, для обозна-

чения которой авторы предлагают новый термин — **«эндометриопатия»**. Именно её гистологические признаки выявляют при исследовании — редукцию оргanelл биосинтеза белка в эпителиоцитах в среднесекреторную фазу цикла, что и угнетает в конечном итоге экспрессию рецепторов к эстрогенам и прогестерону, без которых имплантация становится маловероятной.

Запрет на имплантацию как вопрос выживания

Привычная потеря беременности — несомненно, комплекс взаимосвязанных патологических феноменов. В их числе такие часто обсуждаемые составляю-

щие, как эндокринные нарушения, тромбофилии, хронический эндометрит, дисбаланс иммунных реакций. Скорее всего многие из этих состояний могут иметь **общий знаменатель** — регенераторно-пластическую недостаточность эндометрия (что особенно справедливо в отсутствие яркой воспалительной реакции, а это наиболее типичная ситуация). Сам термин описывает происходящие изменения: существенно сокращается интенсивность внутриклеточных регенераторных реакций.

Ведущий ультраструктурный эквивалент этого синдрома, как уже было сказано, — уменьшение численности **белоксинтезирующих** оргanelл в эпителиоцитах, что вызывает атрофические изменения со снижением и секреторной активности, и экспрессии рецепторов к стероидам (рецепторы, как известно, имеют белковую природу). Причём

[Базис синдрома регенераторно-пластической недостаточности в различных органах и тканях — истощаемость ресурсов для внутриклеточного восстановления и самообновления.]

Два пути патоморфоза

Долгосрочную работу любой биологической системы (в том числе и эндометрия) обеспечивает сохранение адекватного баланса между одновременно протекающими в ней процессами — разрушения и восстановления*.

Изучая морфогенез серьёзных болезней человека, учёные обнаружили два главных механизма **патологического ремоделирования** тканей.

- Прямое повреждение паренхиматозных клеток вследствие «удара» по ним экстремальных внешних и внутренних факторов приводит к недостаточности функций ткани **альтеративного** характера (мало функциональных клеток — недостаточность функции; она же — **альтеративная недостаточность**). При альтерации клетки подвергаются некрозу (коагуляционному или колликвационному), а процессы репарации в повреждённой ткани заключаются в формировании очагов склероза, не несущих функциональной нагрузки.
- Нарушение процессов биосинтеза или необратимые повреждения генома становятся причиной недопроизводства необходимых белковых компонентов для естественного или «аварийного» самообновления клеток и тканей. При этом процессы регенерации «не поспевают» за разрушением оргanelл и клеток — развивается **регенераторно-пластическая недостаточность**. При резком снижении или полном подавлении синтеза структурных белков атрофия и массовая смерть клеток также сопровождаются диффузным склерозированием тканей и органов.

* Саркисов Д.С., Пальцын А.А., Втюрин Б.В. Электронно-микроскопическая радиоавтография клетки. М.: Медицина, 1980. 204 с.

важно, что поражение женской репродуктивной системы при регенераторно-пластической недостаточности — часть системного процесса^{8,9}.

Слизистые оболочки, в том числе эндометрий, в буквальном смысле живут и работают на границе между внешней и внутренней средой. Именно на слизистые оболочки падает нагрузка по адаптации **к меняющимся условиям**; при этом очевидная небезграничность приспособительных реакций становится основой для **гезаадаптации** с последующим риском патологических изменений. В этом смысле все слизистые оболочки находятся «в одной упряжке»: например, комплексные патоморфологические исследования биоптатов слизистых оболочек желудка и бронхов продемонстрировали стереотипность их реагирования.

Именно это обстоятельство позволяет сформулировать концепцию единства реакций слизистых оболочек, а значит, и системной регенераторно-пластической недостаточности в различных тканях и органах, в том числе в женской репродуктивной системе, вследствие **истощения регенераторного потенциала**^{8,9}. Этот синдром, базис которого — истощаемость процессов внутриклеточного восстановления, может составлять фундаментальную основу для разработки принципиально новых подходов к терапии хронических заболеваний, в частности эндометрия, с помощью средств, запускающих и стимулирующих регенераторные реакции, **в противовес** агрессивной антибиотикотерапии и лекарственной полипрагмазии.

Иными словами, эндометрий при воздействии на него негативных внешних и внутренних факторов сначала приспособляется с сохранением его основных функций, однако после какого-то предела «сворачивает» свою функциональную активность. Сохраняясь как барьерная слизистая оболочка, он при этом готов всего лишь «выживать». Имплантация в таких условиях становится **«непозволительной роскошью»**.

Сокращение неоправданных расходов на синтез белка неминуемо выливается в рецептивную недостаточность. Ведь наличие рецепторов к половым стероидам — это сигнал эндометрия «у меня хватит сил справиться с на-

грузкой имплантации и дальнейшей беременности». Если эндометрию такая нагрузка заведомо не по силам, тогда и рецепторы как таковые не нужны. Именно такое понимание сути происходящего заставляет по-новому взглянуть на лечебные подходы — вместо дотации гормонов и агрессивного лечения нужно помочь организму **восстановить истощённый регенераторный потенциал** эндометрия.

Гипердиагностика хронического эндометрита

О масштабах этого явления судить сегодня сложно, однако сам по себе диагноз «хронический эндометрит», особенно без понимания его частой **асептической** природы, — одна из важных причин полипрагмазии и лечения без показаний как таковых. Изрядно увеличивает количество случаев гипердиагностики воспалительных заболеваний несколько сходная гистологическая картина при регенерации и воспалении. Известно, например, что пролиферация эпителия сопровождается **клеточной инфильтрацией** стромы, которую многие морфологи (а вслед за ними и клиницисты) принимают за проявления воспалительного процесса.

[Эндометрий как барьерная слизистая оболочка при гезаадаптации готов лишь только «выживать», а имплантация как дополнительная опция при этом становится «непозволительной роскошью».]

Это позволяет в ином свете увидеть проблему столь широкого распространения «хронического эндометрита» при привычном выкидыше. Далеко не всегда следует трактовать выявленные ультраструктурные изменения эпителиоцитов как воспалительные: нередко это проявления дистрофии, для коррекции которой необходимы **индукторы регенерации**. При обнаружении ультразвуковых признаков атрофии эндометрия и отсутствии классических воспалительных изменений в нём патологию слизистой оболочки

матки при привычном невынашивании **можно и нужно** рассматривать как эндометриопатию.

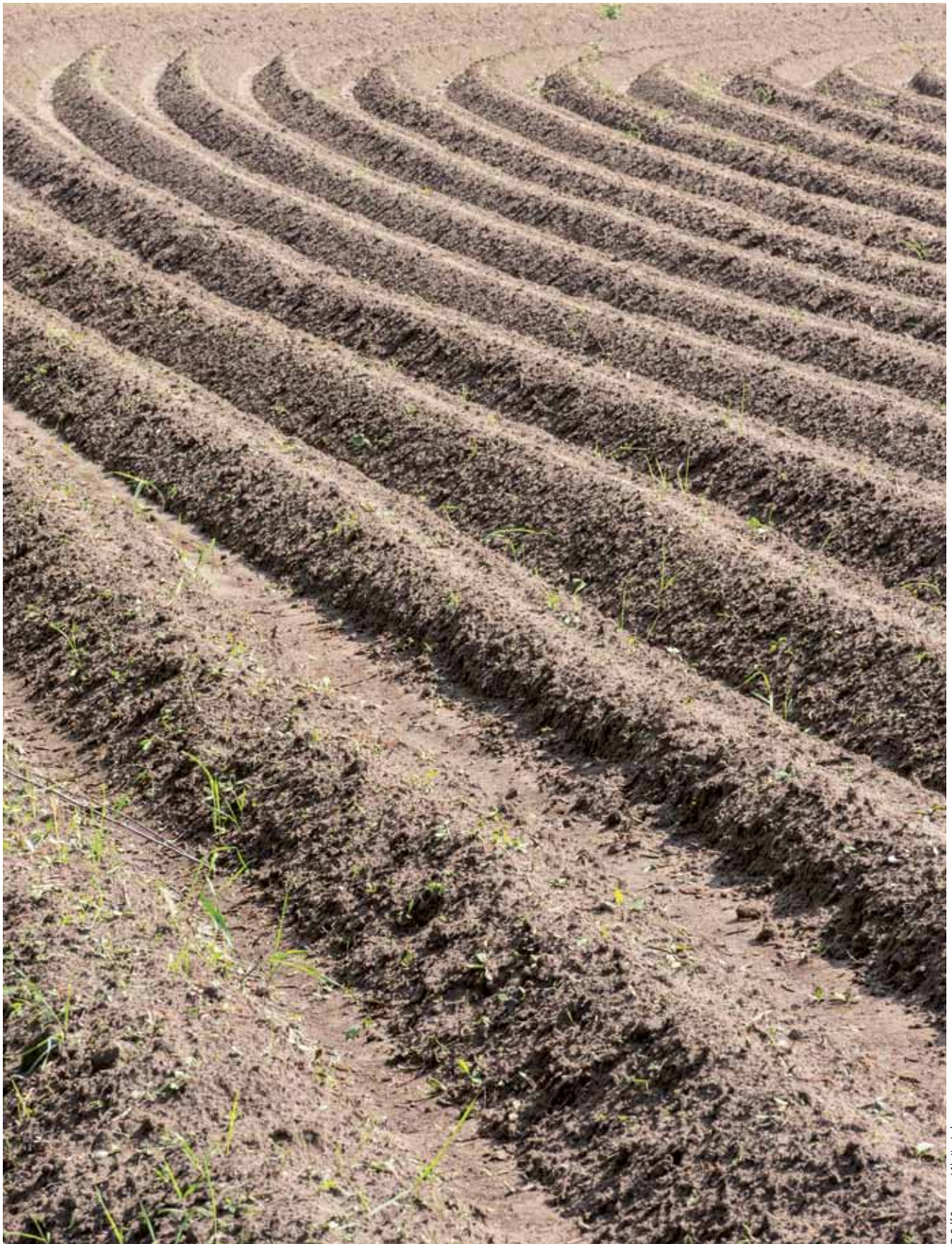
Травма как мобилизация

Поиск альтернативных путей повышения рецептивности эндометрия подталкивает учёных к новым экспериментам. Интересный метаанализ результатов индукции рецептивности эндометрия с помощью инвазивных манипуляций провели Н. Потдар и соавт. (Potdar N. et al.)⁶, сопоставившие результаты семи контролируемых исследований (четырёх рандомизированных и трёх нерандомизированных).

В общей сложности в них приняли участие 2062 женщины с неудачами ЭКО. Авторы работы подсчитали частоту наступления беременности у пациенток, перенёсших небольшую **механическую травму** слизистой оболочки матки (биопсию/соскоб или гистероскопию) по сравнению с пациентками без вмешательств. Оказалось, что после **локального механического повреждения** эндометрия в цикле, предшествующем стимуляции яичников, долгожданная беременность наступала **в 70% случаев**.

Объяснение такого феномена лежит на поверхности: в условиях, когда клетки

слизистой оболочки матки испытывают перманентный недостаток энергетических и пластических материалов, её небольшая травма заставляет **организм** срочно «латать» дефект. В результате к эпителиоцитам эндометрия «подтягиваются» имеющиеся ресурсы для устранения аварийной ситуации. Эти дополнительные ресурсы позволяют ликвидировать пластический и энергетический дефицит в сохранившихся эндометриальных клетках, восстановить эндометрий в целом и его рецептивность в частности.



© halfneumann / shutterstock.com

Выводы, полученные в обзоре Н. Потдар, дают все основания расценивать механическую мини-травму эндометрия как перспективный метод улучшения исходов беременности у женщин с необъяснимыми неудачами ЭКО⁶. Безусловно, необходимы крупные рандомизированные исследования, прежде чем ятрогенная индукция травмы эндометрия может быть внесена в клинические рекомендации.

Чрезвычайно важно, что процитированный метаанализ — ещё один важный шаг на пути решения важной клинической задачи, которую следует формулировать как «**индукция восстановительных процессов** в эндометрии для повышения его рецептивности». Этот подход способен поставить заслон перед гипердиагностикой хронического эндометрита и, соответственно, неоправданно агрессивной терапией.

Трудный диалог

Как говорят репродуктологи, имплантация — результат сложного диалога между матерью и эмбрионом. Этот безмолвный диалог заключается в обмене сигнальными молекулами, вследствие чего происходят молекулярно-генетические, клеточно-клеточные, клеточно-тканевые взаимодействия.

Для обеспечения имплантации бластоцисты необходима **секреторная трансформация** эпителия и стромы эндометрия, ремоделирование которого у женщин репродуктивного возраста происходит под влиянием определённого сочетания и уровня половых гормонов. Эстрогеновый пик, например, готовит рецепторы прогестерона к экспрессии и на порядок увеличивает их количество, а сам прогестерон непосредственно обе-

спечивает необходимую трансформацию слизистой оболочки матки. Однако даже при адекватном эстрогеновом пике и достаточной продукции прогестерона данные ультразвукового исследования могут показать «морфологическую незрелость» эндометрия и его атрофию. В связи с этим важен не только уровень стероидов в организме, но и сохранение всех путей реализации гормонального эффекта, в том числе на **ультраструктурном уровне**.

Именно поэтому в лечебные схемы восстановления рецепторной чувствительности эндометрия для коррекции его секреторной недостаточности при привычном выкидыше всегда включают **гормональную терапию** — лекарственные средства с прямым или опосредованным действием на **метаболизм** стероидов. Однако эффективность такого лечения и восстановления фертильности при привычной потере беременности, в том числе эндокринного генеза, достаточно низка, что требует дальнейшего совершенствования терапевтических подходов.

Уставший эндометрий.

Доказательства

Авторы настоящей статьи провели сравнительный анализ данных патоморфологического исследования соскобов эндометрия в динамике прегравидарной подготовки женщин репродуктивного возраста с невынашиванием. Итогом работы стала **новая интерпретация** снижения рецептивности эндометрия при привычном прерывании гестации.



[сбивает врача с верного курса и изрядно увеличивает количество случаев гипердиагностики воспалительных заболеваний несколько сходная гистологическая картина при регенерации и воспалении.]

Основной акцент в работе был сделан на оценке клеточных и ультраструктурных маркеров рецептивности эндометрия в среднелютеиновой фазе цикла. Для анализа авторы использовали цуг-биоптаты эндометрия 64 женщин репродуктивного возраста с привычным невынашиванием неясного генеза, полученные в среднесекреторную фазу менструального цикла (на 22–24-й день) до и после 3-месячной прегравидарной подготовки.

В первичных образцах при светоптическом исследовании у всех женщин (!) обнаружили атрофические изменения: среди редуцированных в количестве, преимущественно укороченных и умеренно полиморфных по степени созревания желёз преобладали незрелые, атрофированные, с выраженной дистрофией эпителия и единичными пиноподиями эндометриоциты. В строме эндометрия обращали на себя внимание редукция спиральных артерий и слабые признаки децидуализации стромальных клеточных элементов с присутствием слабо или умеренно выраженной лимфоцитарной инфильтрации (рис. 1), не соответствующей воспалительным изменениям при хроническом эндометрите. Таким образом, инфильтрация, обычно трактуемая как воспалительный процесс, вкупе с другими признаками позволила исключить ситуацию гипердиагностики хронического эндометрита.

При иммуногистохимической визуализации рецепторов к прогестерону в эпителии и строме эндометрия позитивно окрашивались примерно 10% клеточных популяций, что значительно ниже уровня нормальной экспрессии.

Электронно-микроскопическое исследование glanduloцитов эндометрия также показало ультраструктурные признаки их дистрофически-атрофических изменений у всех женщин: уменьшение высоты эпителиоцитов сочеталось с резко сниженным количеством ядрышек и компонентов канальцевой системы в ядрах, что сопровождалось редукцией элементов белоксинтезирующего аппарата цитоплазмы при отсутствии мегамитохондрий. Снижение белоксинтезирующего и энергетического потенциалов эпителиоцитов обуславливало накопление в них лишь единичных зёрен гликогена.

Вывод исследователей был однозначным. О недостаточности пластическо-

го и энергетического материала для обеспечения полноценной рецептивности эндометрия при привычном выкидыше неясного генеза ярко свидетельствовали следующие признаки:

- незавершённая секреторная трансформация эпителиоцитов эндометрия;
- ультраструктурные признаки недостаточно выраженных элементов белоксинтезирующего комплекса ядра и цитоплазмы;
- малое содержание гликогена;
- отсутствие мегамитохондрий.

Решение?

Всех участниц исследования (n=64) разделили на две равные группы в зависимости от назначаемой прегравидарной подготовки. Её основными компонентами стали:

- циклическая метаболическая терапия (витамин Е по 100 мг 3 раза в сутки; с 5-го по 15-й дни цикла пантотенат кальция и липоевая кислота; с 16-го по 25-й — фолиевая кислота и оротат калия)¹⁰;
- гормональная терапия, различная для обеих групп.

Пациентки первой группы в качестве гормональной составляющей лечения получали дидрогестерон в дозе 20 мг в сутки с 16-го по 25-й день цикла. Женщинам во второй группе была назначена циклическая гормональная терапия, включающая комбинированный препарат 17β-эстрадиола в дозе 1 мг* и дидрогестерона 10 мг с 1-го по 28-й день, и дополнительный приём дидрогестерона в дозе 10 мг/сут с 16-го по 25-й день.

После 3-месячной подготовки к гестации женщин, получавших прогестерон в сочетании с метаболическими препаратами, в цуг-биоптатах эндометрия отмечено усиление экспрессии прогестероновых рецепторов (до 40–50% эпителиоцитов желёз и 30% клеток стромы). Одновременно произошли и структурно-функциональные изменения в эндометрии, по морфологической картине приблизившись к таковым

* Важно отметить, что дозировка 17β-эстрадиола была снижена в 2 раза по сравнению с рекомендуемыми схемами.

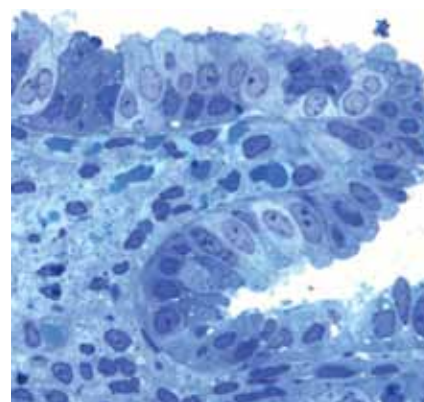


Рис. 1. Идиопатический привычный выкидыш до лечения. Биоптат эндометрия на 23-й день цикла. Дистрофия эпителия: отсутствие пиноподий и гликогена; в строме единичные мононуклеарные клетки. Полутонкий срез, окраска реактивом Шиффа и азуром II, $\times 150$.

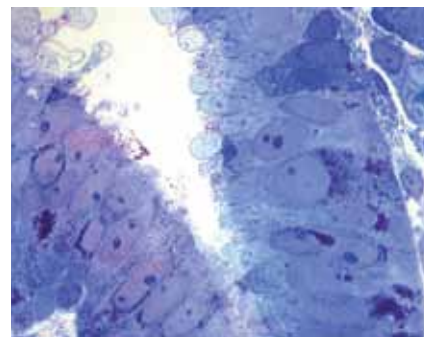


Рис. 2. Привычное невынашивание беременности после циклической гормональной и метаболической терапии с эстрогенами в течение 3 мес. Биоптат эндометрия на 23-й день цикла. Депозиты гликогена в glanduloцитах, формирование пиноподий. Полутонкий срез, окраска реактивом Шиффа и азуром II, $\times 150$.

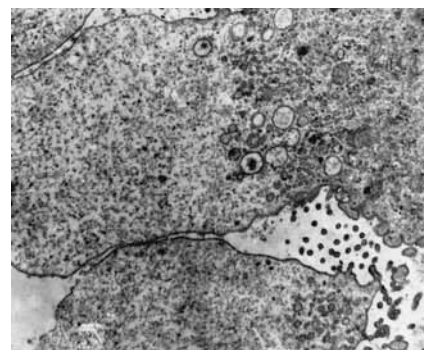


Рис. 3. Привычное невынашивание беременности после циклической гормональной и метаболической терапии с эстрогенами в течение 3 мес. Высокие пиноподии glanduloцитов эндометрия на 23-й день цикла. Электронограмма, $\times 10000$.

в лютеинную фазу менструального цикла: преобладали железы звёздчатой и пилообразной формы с широкими просветами, складчатыми контурами, выстланные призматическим эпителием и заполненные секретом. Более выраженной стала децидуальная реакция стромы (в том числе формирование клубков спиральных артерий). Тем не менее с учётом комплекса клинических данных эта схема **не обеспечивала** адекватной чувствительности рецепторов клеток желёз и стромы к прогестерону, что свидетельствовало о недостаточности уровня пластического и энергетического потенциала клеточных популяций для прегравидарной подготовки эндометрия.

А вот у всех пациенток второй группы, подготовка к беременности у которых включала циклическую гормональную («Фемостон 1/10» + «Дюфастон») и метаболическую терапию, спустя 3 мес внутриклеточные регенераторные реакции ускорились с адекват-

белка и подготовки рецептивности эндометрия с открытым окном имплантации. В цитоплазме большинства glanduloцитов диффузно и в виде супрануклеарных агрегатов локализовались крупные зёрна **гликогена**. Протрузии апикальных плазматических мембран формировали высокие **пиноподии** (рис. 3).

Оценив влияние двух схем прегравидарной подготовки на структурно-функциональное состояние эндометрия, авторы сделали вывод, что сочетание циклической метаболической и прогестеронотерапии довольно эффективно, однако не обеспечивает адекватной секреторной трансформации эндометрия. Комплексная же прегравидарная подготовка препаратом, содержащим помимо гестагена **натуральные эстрогены** в минимальной дозе, в сочетании с антиоксидантной терапией способствовала усилению внутриклеточной регенерации и полноценному секреторному моделированию эндометрия.

[Включение в комплекс эстроген-гестагенной терапии оказалось эффективнее: из 32 женщин в течение года забеременели 12 (37,5%), а после прогестеронотерапии — лишь девять (28%, у пяти из них в сроке 8 нед гестация прервалась).]

ной дифференцировкой и реализацией секреторного фенотипа glanduloцитов эндометрия (рис. 2). Эти изменения сопровождались максимальной экспрессией рецепторов к прогестерону, достигнув физиологического уровня, а 60% эпителиоцитов и стромальных клеток эндометрия демонстрировали позитивную иммуногистохимическую реакцию.

Электронно-микроскопическое изучение эпителиоцитов в соскобах эндометрия выявило ультраструктурные маркеры высокой активности процессов биосинтеза в комбинации с гигантскими и мегамитохондриями, гарантирующими максимальное энергетическое обеспечение гормониндуцированной клеточной дифференцировки. В ядрах большинства glanduloцитов формировались крупные **ядрышки** с приуроченными к ним кластерами регулярных тубулярных структур, необходимых для усиления **биосинтеза**

Не менее любопытна **клиническая эффективность** лечения женщин в обеих группах. Исключительно дотация прогестерона заметно «проиграла» комбинированной терапии (эстрогеновая поддержка в сочетании с дотацией прогестерона) — у женщин из группы комплексного лечения имплантация проходила гораздо успешнее: из 32 женщин в ближайшие 12 мес забеременели 12 (37,5%), тогда как в группе дотации прогестерона — девять (28%, однако у пяти из них в сроке 8 нед произошёл самопроизвольный выкидыш).

Эти результаты свидетельствуют о том, что эффект малых доз эстрогенов на этапе прегравидарной подготовки пациенток с привычным выкидышем действительно значим — он обеспечивает не только пролиферацию, но и гормонопосредованную дифференцировку эпителия с экспрессией рецепторов и к эстрогенам, и к прогестерону.

Подобная схема циклической гормональной терапии за счёт адекватного поступления половых стероидов последовательно **индуцирует внутриклеточную регенерацию** эпителиоцитов и восстанавливает необходимый уровень экспрессии стероидных рецепторов, в результате чего происходит нормализация секреторного фенотипа эндометрия.



Несмотря на модернизацию медицинских технологий, реализация репродуктивных планов у пациенток с идиопатическим выкидышем по-прежнему остаётся непростой задачей. До сих пор продолжается поиск достоверных причин, объясняющих нарушения взаимодействия в системе «мать—плод» и приводящих к выкидышу. Большая часть усилий, конечно же, направлена на изучение фундаментальных молекулярно-генетических и биохимических факторов¹¹, однако оценка **рецептивности эндометрия**, в том числе комплексное структурное изучение клеток эпителия и стромы, — не просто значимое, но чрезвычайно перспективное направление^{8,12,13}.

Полученные авторами настоящей статьи результаты позволяют наметить **новый вектор** в повышении рецептивности эндометрия при привычном невынашивании беременности: основой стратегии **успешной** терапии привычного выкидыша неясного генеза следует признать **интенсификацию регенераторных реакций** в клетках. Это позволит усилить биосинтетические реакции, активировать гормональную чувствительность и в конечном итоге восстановить рецептивность эндометрия.

Бесполезно прищипывать уставший эндометрий. Гораздо более верный путь — напоить, накормить и обозначить перспективы будущего пышного процветания посредством минимальной эстрогеновой поддержки. И тогда чуть-чуть прогестерона во вторую фазу овариально-менструального цикла он будет воспринимать не как кнут, а как **желанный зов** грядущего материнства. **SP**

Библиографию см. на с. 124—127.

говорят, под новый год...

Правильно говорят! Всё сбывается! Особенно если верить, желать и действовать.

Акция «Счастливый подписчик», о которой так много говорили, завершилась. На протяжении нескольких месяцев мы слышали от врачей немало сомнений в её реальности: для кого-то казался невозможным сам факт выигрыша в какой-либо лотерее (что скрывать, такое сплошь и рядом), другие высказывали мнение, что победителем станет «кто-то из своих». Тем не менее акция продолжалась. И ближе всех к истине были те, кто видел в счастливице «своего». В самом деле, ведь каждый читатель — и есть наш!

Как и было запланировано, 25 декабря 2014 года в торжественной обстановке мы подвели итоги и выбрали того самого счастливого подписчика. Обладателем бессрочной подписки на журнал StatusPraesens, а также бесплатного участия в VIII Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (5–8 сентября 2015 года, Сочи!) стала акушер-гинеколог из далёкого Нарьян-Мара Лукинцова Виктория Викторовна.

Мы дозвонились победителю. Из первых уст: «25 декабря, 15.30 Мне звонят и сообщают, что я стала тем самым "счастливицей"!!!!!!! Хоровод мыслей: "не может быть, мне повезло; УРААААА!" Пригала до потолка. Не верилось в такую удачу».

А мы точно знаем, что в удачу нужно верить всегда. Как и в силу своего таланта, своих знаний и способностей.

И наши журналы, книги, брошюры и образовательные мероприятия именно для такой вот уверенности, для вдохновения, профессионального роста. Присоединяйтесь к нашему информационному полю и может быть победителем следующей акции станете именно Вы.



Ещё раз поздравляем Викторию Викторовну (ведь даже имя знаковое!) с победой.





техно
учащее
сегодня

StatusPraesens

Для библиографических ссылок

- Редман К., Моулден М. Результативность метода анализа кривых КТГ по критериям Доуза—Редмана. Обзор // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №6 (23). — С. 83–88.

предотвратить неверную расшифровку КТГ плода

Результативность метода анализа кривых КТГ
по критериям Доуза—Регмана. Обзор

Перевод оригинальной статьи
Кристофера Регмана и Мари Моулген
(отделение акушерства и гинекологии,
госпиталь Джона Рэдклифа, Великобритания)
с любезного разрешения авторов

Дородовая кардиотокография (КТГ) — чрезвычайно ценная диагностическая процедура, позволяющая качественно и без лишних затрат определить текущее состояние плода. Однако визуальная оценка её результатов, что называется «на глаз» слишком субъективна и зачастую недостоверна. Устранить этот недостаток позволяет компьютерный анализ с возможностью сопоставления с большим количеством «образцов» из архива данных. Такой максимально стандартизованный подход имеет несомненное преимущество, поскольку позволяет дать точное, основанное на доказательствах заключение.

Старейшую систему критериев Доуза—Регмана для компьютерного анализа КТГ в мире применяют уже более 25 лет, и всё это время она постоянно модернизировалась. Сегодня её база данных насчитывает около 100 тыс. записей (кардиотокограмм с клинически выверенной трактовкой). Такой огромный архив клинических случаев — неперенное условие для точной оценки текущего статуса плода, что не под силу ни одному врачу, каким бы опытом или совершенной памятью он ни обладал. Система принимает во внимание все особенности КТГ, отбрасывая малозначительные признаки, такие как кратковременные отклонения от нормы. Настоящая публикация содержит новейшее и наиболее полное описание системы Доуза—Регмана.

Дородовую КТГ впервые применили в 1970-х годах — ещё в то время, когда невозможно было оценить состояние плода каким-либо иным способом, кроме учёта его движений, ощущаемых матерью, аускультации сердцебиения плода с помощью стетоскопа Пинара или рентгенограммы матки. КТГ внедрили в рутинную прак-

тику фактически без предшествующих строгих клинических исследований. Однако сразу стало понятно, что именно КТГ способна показать врачу ранее недоступную картину дистресс-синдрома плода или угрозы его внутриутробной гибели, причём этот метод хорошо зарекомендовал себя в особо опасных ситуациях, например при появлении так

[Именно КТГ способна показать врачу ранее недоступную картину дистресс-синдрома плода или угрозы его внутриутробной гибели.]

[Оценить ЧСС плода не просто, поскольку в «зазор» между явной нормой и выраженным патологическим отклонением попадает множество неоднозначно трактуемых клинических вариантов.]

называемого **претерминального паттерна**, когда кривая частоты сердечбиений выглядит плоской с повторяющимися эпизодами небольшого замедления ритма¹.

Серая зона

Оценить частоту сердечных сокращений (ЧСС) плода — далеко не всегда простая процедура, поскольку в «зазор» между явной нормой и выраженным патологическим отклонением попадает множество неоднозначно трактуемых клинических вариантов.

Наиболее частая форма дистресс-синдрома плода — его декомпенсированная гипоксия, вследствие которой накапливается лактат и нарастает кислотность фетальной крови (ацидемия). Некоторое время организм плода ещё сохраняет «запас прочности» для компенсации этого состояния: на КТГ в ответ на маточные сокращения появляются **ранние децелерации** как свидетельство его **приспособительного ответа на стрессовую нагрузку** от краткосрочного падения оксигенации; именно наличие ранних децелераций свидетельствует о нормальном состоянии внутриутробного пациента. Если же состояние плода ухудшается настолько, что он не может справиться с нехваткой кислорода, наступает **дистресс-синдром**. Это потенциально опасное состояние позволяет выявить именно КТГ, что даёт возможность врачу безотлагательно вмешаться в ситуацию.

На указанную **«серую зону»** клиницисты всегда обращают пристальное внимание, поскольку зашифрованные в ней данные в совокупности с клиническими признаками имеют важное значение для определения дальнейшей тактики. Например, у небольшого числа пациенток с повышенным антенатальным риском обнаружение децелераций становится поводом для своевременного врачебного вмешательства, что обеспечивает успешный исход для плода. В условиях же благоприятного течения беременности и нормального состояния плода, когда дистресс-синдром ему не угрожает, подобные децелерации вполне допустимы и не становятся для врача сигналом к срочной помощи. И, хотя кривые ЧСС у этих плодов нельзя признать нормальными, они, тем не менее, не складываются в негативную картину.

Точное измерение

Как же отличить нормальные кривые от аномальных в «серой зоне»? Одним из наиболее распространённых способов оценки дородовой кардиотокограммы (характеристик базального ритма*, акцелераций и децелераций) сегодня остаётся, конеч-

но же, **визуальный**. Однако именно с ним сопряжён ряд диагностических сложностей. Одна из них, по мнению многочисленных исследователей^{2,3,4}, состоит в том, что **два специалиста одну и ту же мониторинговую кривую интерпретируют по-разному**. Более того, даже один врач, расшифровывая одну кривую дважды с небольшим промежутком во времени, трактует их не всегда одинаково. Таким образом, визуальный метод оценки результатов КТГ, к сожалению, весьма часто оказывается чисто интуитивным. Кроме того, нередки случаи, когда сигнал КТГ настолько нестабилен, что установить базальный ритм визуально невозможно.

Для решения этих проблем в практику внедрены различные системы клинической оценки⁵. В некоторой степени такие системы можно признать работоспособными, однако всё же они недостаточно точны и скорее представляют собой лишь **попытки** стандартизировать разнородные визуальные методы оценки. Вместе с тем, учитывая зависимость дальнейшей тактики ведения беременной от анализирующей оценки состояния плода в ходе КТГ, её результаты обязаны быть **исключительно достоверными и точными**. Именно поэтому сегодня широкое распространение получила **автоматизированная** оценка КТГ.

Так, для получения клинически значимых характеристик КТГ необходим постоянный компьютерный анализ ЧСС плода. При этом признаки, свидетельствующие о норме или нарушениях, получают численную оценку по степени важности так, чтобы их возможно было одинаково распознавать в любое время и в любой точке мира.

Ещё одна сложность «чтения» результатов КТГ связана с тем, что специалисту (в том числе и опытному) далеко не всегда удаётся запомнить, как толковать всю совокупность многообразных КТГ-признаков на мониторинговой кривой. Решением этой проблемы сегодня также может стать **автоматизированный анализ** полученных данных: благодаря заложенным в компьютер данным расшифровки КТГ толкование последних стало возможным непосредственно по окончании исследования.

Система Доуза—Редмана в оценке дородовой КТГ

Разработку автоматизированной системы анализа КТГ начали в 1978 году, и уже к концу 80-х годов появились результаты — компания Oxford Instruments выпустила на рынок первую систему, предназначенную для работы с любым фетальным кардиомонитором. Принцип её работы состоял в регистрации момента, к которому система успевала собрать достаточное количество данных, свидетельствующих о нормальном состоянии плода. Важно отметить, что минимальная длительность мониторинга составляла 10 мин, максимальная — 1 ч. При этом заключение о «норме» состояния плода основывали на критериях Доуза—Редмана

* Под базальным ритмом понимают среднюю величину между мгновенными значениями сердцебиения плода, которая сохраняется неизменной в течение как минимум 10 мин. Акцелерации (ускорения) и децелерации (замедления ритма) при этом не учитывают.

(об этом далее); те же критерии были положены в основу работы автоматизированного кардиотокографа. Так, если в течение 1 ч автоматизированная система не обнаруживала эти критерии, врач заключал, что состояние плода в понятие «норма» не укладывается, и в карте исследования делал пометку: «Результаты записи критериям не отвечают».

В целом же расшифровку КТГ начинают с нахождения базального ритма (изоэлектрической линии). Его интуитивное определение «на глаз» может оказаться слишком приблизительным: маловероятно, что два специалиста обнаружат изолинию на одном и том же уровне. После определения базального ритма диагностический поиск нацелен прежде всего на такие важные характеристики, как учащение (акцелерации) либо замедление (децелерации) пульса у плода.

Однако не только субъективность визуального восприятия затрудняет правильную трактовку КТГ, но и технические проблемы. Так, в некоторых случаях сигналы могут быть настолько нестабильными или пропадают вовсе, что изолинию обнаружить визуально не удаётся и расшифровка КТГ становится практически невозможной.

Использование критериев Доуза—Редмана в автоматизированных методах анализа сердечного ритма стало большим шагом вперёд на пути повышения объективности, точности и эффективности КТГ. Так, один из важных показателей благополучия плода — эпизодическое изменение ЧСС при различных фазах сна.

При глубоком сне мониторинг кривая — плоская с небольшим количеством отклонений.

В периоды активности происходит неоднократное учащение пульса плода, что на мониторинг кривой проявляется множеством **акцелераций**. В этом случае плод считают «реактивным».

И тем не менее главным показателем нормального состояния плода, согласно критериям Доуза—Редмана, считают упомянутую выше «реактивность», которая на кардиотокографии проявляется в виде отклонений от базального уровня. Поэтому после **обнаружения эпизода высокой вариабельности при отсутствии неблагоприятных**

признаков кардиомониторинг прекращают, поскольку состояние плода считают нормальным.

Следует отметить, что явных преимуществ автоматизированного «чтения» кардиотокограммы с использованием критериев Доуза—Редмана несколько, и одно из них — сокращение времени для проведения процедуры, и в особенности при нормальном

Валидация системы Доуза—Редмана

За время своего существования система непрерывно модернизировалась и совершенствовалась, обогащаясь новыми возможностями и помогая избежать ошибок при расшифровке трудных, необычных или редких паттернов.

[Алгоритм для распознавания редкого, но опасного синусоидального ритма уникален по своему замыслу и способу проверки и действует только в оригинальной системе Доуза—Редмана.]

состоянии плода, когда доказательства его благополучия могут быть получены уже к 11-й минуте исследования. Впрочем, иногда длительность глубокого сна может продолжаться до 40–50 мин, и тогда подтверждение нормального состояния плода может потребовать большего времени.

Алгоритм для распознавания достаточно редкого, но опасного **синусоидального ритма** уникален по своему замыслу и способу проверки⁶ и действует только в оригинальной системе Доуза—Редмана (рис. 1). Для того чтобы эту концепцию можно было использовать в нестандартных, но клинически важ-

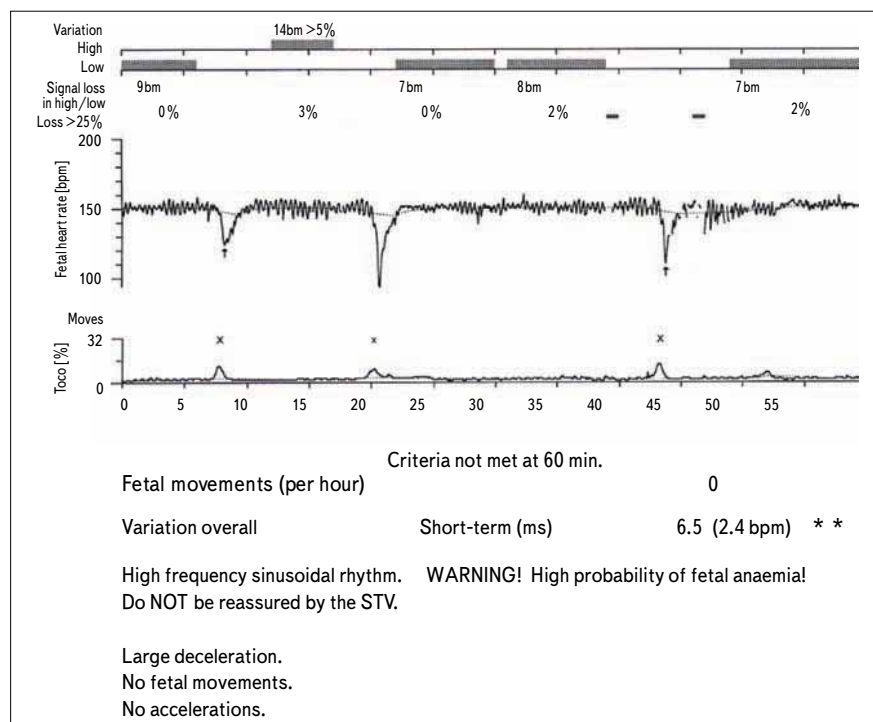


Рис. 1. Быстрый синусоидальный ритм, свидетельствующий о тяжёлой анемии плода. Обращает на себя внимание тот факт, что кратковременная вариабельность (STV) в норме, а страдание плода было обнаружено благодаря компьютерному анализу.

[Сложность «чтения» результатов КТГ связана с тем, что специалисту (в том числе и опытному) далеко не всегда удаётся запомнить, как толковать всю совокупность многообразных КТГ-признаков на мониторной кривой.]

ных случаях, способ распознавания базального ритма был несколько раз усовершенствован. Система рассматривает пограничные характеристики в совокупности, а не отдельно, сигнализируя в случае необходимости об опасности. А ведь в основе базы данных лежит около 100 тыс. записей — огромный архив, собранный за два десятка лет, где каждая КТГ-картина сопровождается информацией о клиническом исходе. Эта база признана самой большой в мире.

Текущую версию системы, содержащую в себе все улучшения и более производительный алгоритм, реализует на российском рынке исключительно

компания Huntleigh после приобретения прав у Sonicaid в 2006 году. Другие же системы основаны на опубликованных ранее материалах и не содержат многих усовершенствований, внесённых в оригинальную систему за последние 20 лет.

STV, мозг и состояние плода

В соответствии с критериями Доуза—Редмана **кратковременная вариабельность** сердечного ритма (STV, short term variability) — ключевой показатель «нор-

мы», однако отнюдь не единственный. Это не то же самое, что «вариабельность от удара к удару», которая не может быть определена с помощью доплеровского УЗ-мониторирования. Однако STV измеряется с помощью наружных ультразвуковых доплеровских датчиков — технологии, широко используемой во всём мире.

Малые значения STV чаще всего наблюдают при замедлении роста и состоянии хронического стресса плода. В частности, о низкой STV говорят в случае значений этого показателя менее 4 мсек, об аномальной — менее 3 мсек, о крайне аномальной — менее 2 мсек. Эти пороговые значения достоверны только при длительности измерений в течение полных 60 мин.

Нередки, увы, ошибочные случаи, когда специалист, обеспокоенный низкими значениями STV, преждевременно останавливает запись. Это ошибка. Например, в случае регистрации монотонной кривой, когда плод долго находился в спокойном состоянии, а затем проснулся и проявляет «нормальную реактивность» — и всё в пределах 60 мин (рис. 2). Поэтому заключение о соответствии критериям Доуза—Редмана достоверно только по истечении полных 60 мин регистрации. Таким образом, хотя система и минимизирует время регистрации, следует помнить, что кратковременная вариабельность ЧСС — один из лучших критериев для оценки состояния плода — **полезна лишь при мониторинговании КТГ не менее 60 мин.**

Важно помнить, что далеко не все плоские графики КТГ указывают на хронический стресс плода в результате плацентарной недостаточности — вид кривой во многом зависит также и от деятельности мозга плода. Так, полная асфиксия плода вызывает коматозное состояние с тяжёлым подавлением функций мозга. Однако бывают и другие случаи комы плода, например вызванной алкогольной интоксикацией у матери-алкоголички (рис. 3). Ещё одна ситуация врождённой аномалии ЦНС — анэнцефалия плода, для которой характерны кривые КТГ очень плоской формы.

Таким образом, ошибочно полагать, что STV — единственно значимая и информативная для клинициста характеристика. Понятие «нормы» в соответствии с критериями Доуза—Редмана охваты-

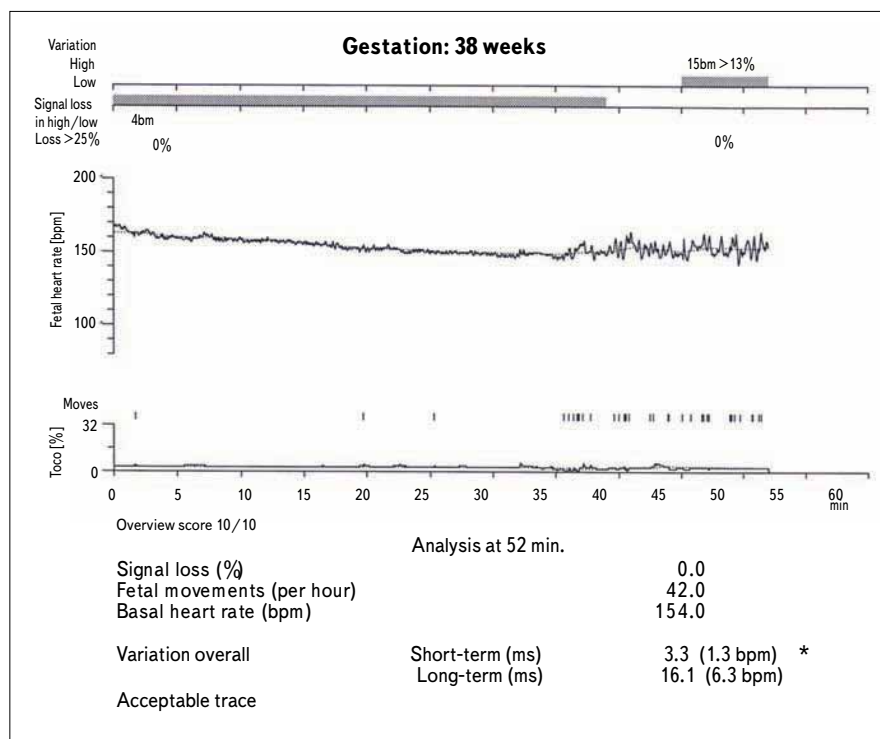


Рис. 2. Необычная длительность фазы спокойного сна плода при нормально протекающей беременности. Критерии «нормы» не удаётся определить вплоть до последних 6 мин записи, когда плод становится активным и возникает эпизод высокой вариабельности. Кривая имеет нормальный характер, однако кратковременная вариабельность невелика. Важно, что это не свидетельствует о страдании плода, а обусловлено лишь тем, что запись стали вести в самом начале длинного периода спокойного сна. Если бы запись была прекращена ранее, то низкое значение кратковременной вариабельности могло быть ошибочно приписано дистресс-синдрому плода.



[Система Доуза—Редмана — «золотой стандарт» анализа кривых, полученных при КТГ до и во время родов.]

валет сразу несколько аспектов состояния плода. И об этом обязательно следует помнить клиницисту, проводящему КТГ и интерпретирующему результаты, а значит, и определяющему дальнейшую тактику ведения беременности. Фактически система Доуза—Редмана — «золотой стандарт» анализа кривых, полученных при этом исследовании до и во время родов.

Показательный факт: недавнее исследование результатов судебных тяжб против Национальной службы здравоохранения США (NHS) со стороны матерей (а это наибольшая в денежном выражении доля исков против NHS в мировом масштабе)⁷ показывает значимость правильной интерпретации КТГ.

Плод — больше чем кратковременная вариабельность его ЧСС

Даже если STV в пределах нормы, но плод не соответствует критериям Доуза—Редмана, риск неблагоприятного исхода сохраняется (перинатальная гибель или родовая асфиксия), особенно на более ранних сроках беременности. Например, при сроке беременности менее 30 нед опасность неблагоприятных фетальных исходов может возрастать в 15 раз (Redman and Moulden, неопубликованные данные), даже если значение STV в норме. Следовательно, для оценки состояния плода важно использовать всю доступную информацию.

Sic! Дородовая КТГ — это средство диагностического исследования, но **не прогностический** инструмент, следовательно, он не может использоваться в качестве **скрининг-теста**.

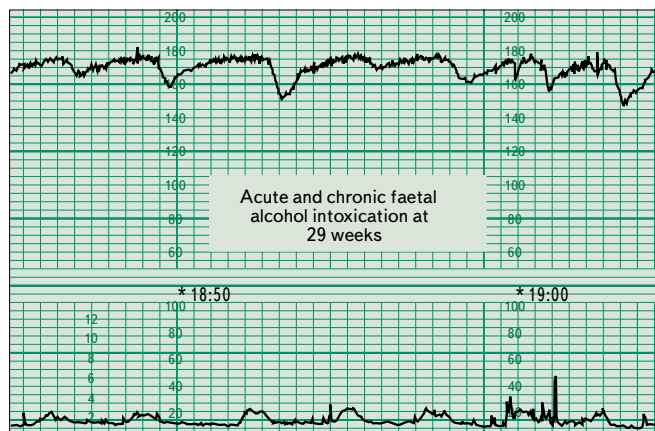


Рис. 3. Состояние мозга плода влияет на характер кривых ЧСС. Мать, находящаяся в состоянии интоксикации: влияние интоксикации на плод. Аномальная кривая, которая возвращается к нормальному виду после прекращения поступления алкоголя в организм.

Проводя анализ дородовой КТГ, следует осознавать, что она лишь показывает текущее состояние внутриутробного пациента. Известны редкие случаи гибели плода в течение короткого отрезка времени после регистрации нормальной КТГ. Эти случаи, вероятно, относятся к категории необъяснимых мертворождений (синдром внезапной смерти плода), когда отсутствуют заметные патологические отклонения, способные вызвать респираторную депривацию. В одной из работ⁸ описан случай неожиданной гибели 36-недельного плода прямо в процессе выполнения дородовой КТГ, причём на старте исследования кривая данных была совершенно нормальной, а после рождения погибшего плода специалисты не обнаружили выраженной патологии, которая могла бы привести к летальному исходу. К слову сказать, случай этот не был расценен как экстраординарный, поскольку в Великобритании в настоящее время одна из основных причин перинатальной смертности — именно внезапная смерть плода⁹.

Вполне естественно, что дородовые КТГ не могут прогнозировать такие катастрофические события, как внезапная отслойка плаценты. При наличии сопутствующих заболеваний матери (например, сахарный диабет), опасных своими гестационными осложнениями, но в отсутствие подозрений на расстройства у плода нет смысла выполнять КТГ в качестве неспецифического скрининг-теста. Однако если беременная сообщает об ослаблении двигательной активности плода, вагинальном кровотечении или болях в области матки, КТГ может стать жизненно необходимым исследованием, которое нужно выполнить в первую очередь.



Итак, основные положения.

1. Дородовая КТГ достоверно обнаруживает тяжёлые случаи дистресс-синдрома плода.
2. В «серой зоне» между нормальным состоянием и дистрессом плода расшифровка показаний затруднительна и точность диагностики снижена.
3. Субъективная визуальная интерпретация полученных КТГ-данных даёт противоречивые и неточные результаты.
4. Единственный способ преодоления этих недостатков — компьютерный анализ.
5. Самую последнюю версию системы Доуза—Редмана неоднократно улучшали в течение многих лет, и в настоящее время это самая надёжная и эффективная из ныне существующих аналогичных систем.
6. Система минимизирует время регистрации.
7. Кратковременная вариабельность сердечного ритма — полезный показатель для оценки состояния плода, однако полезен он лишь в том случае, когда измерение проводили не менее 60 мин, и это лишь один из аспектов оценки состояния плода.
8. Настоящая система Доуза—Редмана обладает характеристиками и усовершенствованиями, отсутствующими в других аналогичных системах, имеющихся на рынке. **SP**

Библиографию см. на с. 124—127.



SONICAID

Фетальные мониторы и мониторы матери и плода производства Huntleigh Healthcare Ltd. (UK).

«Золотой стандарт» в оценке состояния плода с ранних сроков беременности.



OXFORD

«Оксфорд Медикал» 127287, Москва
Петровско-Разумовский проезд, 29
тел/факс (495) 614-91-33, 614-68-16
E-mail: oxford@mail.infotel.ru

Уникальные технические и функциональные характеристики:

Качественная и устойчивая УЗ-регистрация сердцебиений плода «от удара к удару», в том числе на ранних сроках беременности, при ожирении и многоводии.

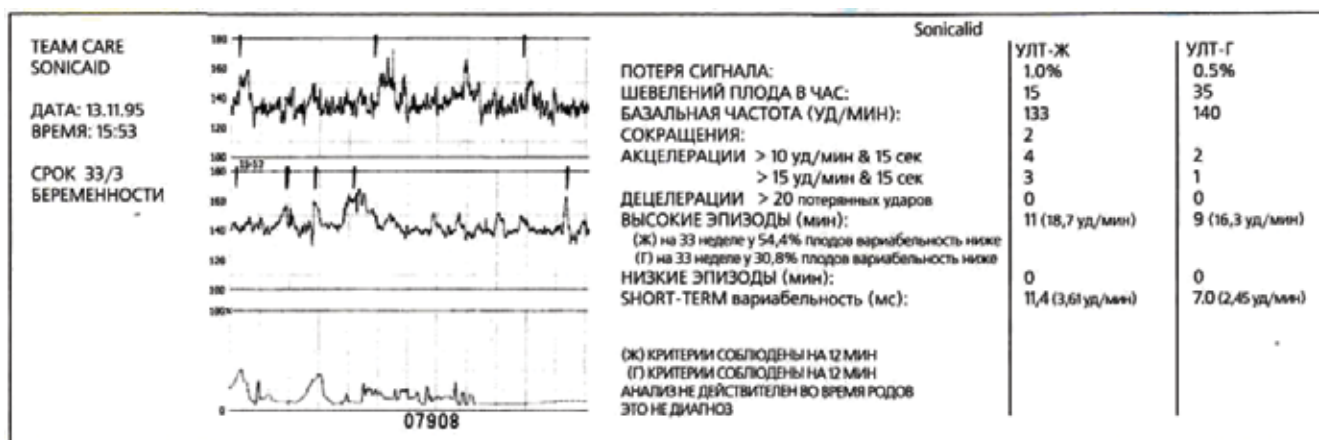
Оригинальный авторский алгоритм автоматического расчета и анализа параметров КТГ по критериям Dawes/Redman, основанный на использовании базы данных более 100 000 реальных КТГ с подтвержденным клиническим исходом, обеспечивает достоверность расчета базальной линии, всех параметров КТГ и результатов анализа.

Аntenатальный автоматический анализ параметров КТГ по критериям Dawes/Redman позволяет:

- 1 достоверно оценить функциональное состояние плода с учетом его поведенческих реакций и срока беременности начиная с 24 недель;
- 2 выделить беременных группы риска, определить уровень акушерского стационара для госпитализации, оптимальный срок и метод родоразрешения;
- 3 выявить ранние признаки развития плацентарной недостаточности на стадии функциональных нарушений кровотока в системе «плацента—плод»;
- 4 установить степень тяжести гипоксии у плода/ плодов, а также степень индивидуального риска неблагоприятного исхода для ребенка в родах;
- 5 повысить пропускную способность кабинета КТГ за счет сокращения времени исследования (от 10 мин).

Автоматический интранатальный анализ КТГ в режиме реального времени позволяет своевременно и обоснованно принимать решение об оперативном окончании родов в интересах плода на основе расчета наиболее информативных параметров и оценки их динамики.

К настоящему времени в систему оценки состояния плода по критериям Dawes/Redman введено множество новых функций, которые устраняют неправильную интерпретацию необычных и редких паттернов. Только аутентичные системы компании Huntleigh обеспечивают достоверность результатов в так называемой «серой зоне» диагностики.



Эксклюзивный представитель производителя мониторов (Huntleigh Healthcare Ltd) на территории РФ
ООО «ОКСФОРД МЕДИКАЛ»

StatusPraesens

Для библиографических ссылок

- Пустотина О.А. Мутации ферментов фолатного цикла: клинические следствия и программа действий // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №6 (23). — С. 91—98.
- Григорьева Е.Е., Рябинкина Т.С. Подростковая беременность: опасности и их преодоление // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №6 (23). — С. 100—106.



груз нелетальных мутаций — проблема XXI века

Мутации ферментов фолатного цикла: клинические следствия и программа действий



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

Копирайтинг: Ольга Катаева, Римма Аветисян

Снижение общей смертности населения, в том числе детской, — несомненное достижение цивилизации. Вместе с тем связанное с развитием медицины ослабление прессинга факторов естественного отбора на человеческую популяцию имеет и негативные последствия — сегодня человеческие особи, имеющие нелетальные генетические aberrации, не только выживают, несмотря на ослабленность организма, но и дают потомство.

В популяции постепенно накапливается груз мутаций. Сегодня частота генетически изменённых элементов фолатного цикла достигает 60%, и их неминуемыми последствиями становятся рост заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, пороки развития плода, нарушение течения и даже невозможность беременности. Эта реальность — прямое следствие роста цивилизованности общества. В ней мы существуем и будем существовать. Главный вопрос — что мы можем сделать сегодня, чтобы груз нелетальных мутаций не оказывал на нас и наших потомков такое действие?

Сегодня термин «фолаты» и всё, что с ним связано, на слуху не только во врачебной среде, но и у пациентов. Это название объединяет группу химически родственных соединений на основе фолиевой кислоты, которые не синтезируются в организме, а потому требуют дотации извне. Соединения также известны под другим названием — «витамин B₉» — незаменимый компонент основных обменных процессов, например синтеза нуклеотидов и репликации ДНК, обеспечивающих физиологиче-

ское деление и нормальный рост всех без исключения клеток в организме^{1,2}.

В 1961 году американский гематолог Виктор Герберт (Victor Herbert) провёл эксперимент, в котором исполнил роль как исследователя, так и испытуемого. Учёный на протяжении нескольких месяцев потреблял в пищу только варёные продукты, что на первых порах никак не отражалось на его самочувствии, однако позже вызвало резкое ухудшение состояния здоровья и развитие мегалобластной анемии³. Собственно на такой исход

[Активные эндогенные фолаты не могут реализовать свои эффекты из-за избытка введенной в состав препаратов синтетической фолиевой кислоты.]

Герберт и «рассчитывал», подтвердив ранее выдвинутую гипотезу о том, что риск анемии напрямую связан с дефицитом фолатов — производных фолиевой кислоты.

Эти вещества содержатся преимущественно в зеленолистных овощах, однако при термической обработке они «погибают». Кстати, такая же участь могла бы постичь и самоотверженного учёного, если бы он вовремя не остановил своё испытание. Впоследствии Герберт возглавил Американское общество по клиническому питанию, продолжив вполне обоснованный пиар жизненно важных фолатов, а в 2002 году скончался. Он так и не узнал, что избыток этих соединений тоже не безвреден.

Подоплёка избытка

Как показали последние исследования, традиционное назначение препаратов фолиевой кислоты при нарушении функции ферментов фолатного цикла оказалось не всегда эффективным^{1,4}. Синтетическая фолиевая кислота так же, как и большинство пищевых фолатов, биологически не активна и только с помощью фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) может превратиться в активный моноглутамат 5-МТГФ. В отличие от пищевых фолатов синтетическая фолиевая кислота даже в неметаболизированном виде может поступать в системный кровоток и захватываться клетками. Появление **неметаболизированной** формы в крови происходит уже при суточном потреблении фолиевой кислоты более 200 мкг, что обусловлено ограниченными возможностями ферментативной системы слизистой оболочки кишечника. Поступая в клетки, она блокирует рецепторы и ферменты, с которыми взаимодействуют эндогенные активные фолаты, и, несмотря на достаточный и даже избыточный приём фолиевой кислоты, возникает или ещё больше усугубляется **функциональный фолатный дефицит**. Активные эндогенные фолаты не могут реализовать свои эффекты из-за избытка введённой в состав препаратов синтетической фолиевой кислоты^{4–6}.

Таким образом, для организма становится опасен не только недостаток фолатов, но и избыток синтетической фолиевой кислоты. В результате эпидемиологических и клинических исследований была выявлена двунаправленная связь между приёмом фолиевой кислоты, уровнем фолатов в крови и онкологическими заболеваниями. **Онкологический риск** повышается как при дефиците фолатов, так и при передозировке **синтетической фолиевой кислоты**^{7–11}.

Избыток синтетических фолатов при беременности также ассоциирован с неблагоприятными последствиями для плода. С ним связывают нарушение когнитивных способностей и зрения у новорождённого, развитие ожирения в более старшем возрасте^{5,12,13}. Избыток витаминов группы В, к которым относится фолиевая кислота, может вызывать тяжёлые аллергические реакции в организме, вплоть до генерализованной токсикодермии. Авторы статьи описали такой случай у беременной, принимающей в сутки по 4 таблетки, содержащих по 1000 мкг фолиевой кислоты, ещё и в сочетании с поливитаминами¹⁴. Есть данные о повышении риска рака молочной железы при применении высоких доз (5000 мкг) фолиевой кислоты во время беременности¹⁵.



© Yuri / iStock

Именно поэтому отношение к фолиевой кислоте по принципу «много не бывает» в настоящее время уже нельзя считать верным. **Суточная потребность** в фолатах составляет всего **400 мкг**. Для беременных эта доза может быть несколько увеличена, но не более 1000 мкг в сутки, до так называемого физиологического предела^{1,6}. В приказе №572н МЗ РФ о порядке оказания акушерской помощи также указан ежедневный приём 400 мкг фолиевой кислоты, к сожалению, лишь на протяжении I триместра беременности¹⁶. А было бы неплохо, чтобы приказ регламентировал приём фолатов и в прекоцепционный период.

Необходимость дотации фолатов до беременности уже не подлежит сомнению. Однако если принять во внимание многообразие их функций во время гестации, охватывающих не только интересы плода, но и течение беременности и родов, то становится очевидной «замшелость» дискуссий о том, нужно ли продолжать приём фолиевой кислоты во время беременности. Безусловно, нужно.

Фолатный кризис

Однако чаще нам приходится сталкиваться с фолатным дефицитом. Это состояние практически всегда сопровождается нарушением репликации ДНК, что в первую очередь «больно бьёт» по наиболее уязвимым структурам организма — быстропролиферирующим клеткам, таким как кроветворные



и эпителиальные. Так, изменение синтеза нуклеопротеинов нарушает процессы созревания и деления клеточных ядер, а в результате в костном мозге происходит трансформация кроветворения **по мегалобластному типу**. Однако клетки (мегациты), полученные в ре-

стратов обмена веществ¹⁸. Именно нарушение цикла химической модификации основного белка нервной ткани — миелина — лежит в основе повреждения оболочки нервных окончаний и нарушения проводимости по ним нервных импульсов, что впоследствии реализует

[Минимально достаточная при зачатии для рождения здорового ребёнка концентрация фолатов в эритроцитах составляет 906 нмоль/л, однако такой показатель встречаются в популяции всего у 13% женщин.]

зультате таких преобразований, нестойки, быстро разрушаются, в результате чего возникает фолиеводефицитная мегалобластная анемия¹⁷. В свою очередь повреждение эпителиальных клеток сопровождается ухудшением регенерации кожи и слизистых оболочек^{1,2}.

Фолаты необходимы в реакциях метилирования аминокислот, гормонов, липидов, нейромедиаторов и других суб-

неблагоприятный сценарий в виде невропатий или изменения когнитивных функций при болезни Альцгеймера^{18–20}.

Кстати, без метилирования невозможно себе представить функционирование клеточного генома, регуляцию онтогенеза и клеточную дифференцировку. С этим процессом также связана деятельность иммунной системы, которая через реакции метилирования

распознаёт и подавляет экспрессию чужеродных генов. Дефект этой важнейшей биохимической реакции лежит в основе таких патологических состояний, как рак, атеросклероз, нейродегенеративные, аутоиммунные и аллергические заболевания^{7,18,21–23}.

Гравидарная чувствительность

Наряду с кроветворными и эпителиальными клетками к быстропролиферирующим относят эмбриональные ткани. А это означает, что и они обладают высокой чувствительностью к негативному влиянию фолатного дефицита. «Геномный сбой» во время деления и дифференцировки эмбриональных клеток нарушает эмбриогенез и создаёт предпосылки к формированию пороков развития плода^{12,24–27}.

Одним из тяжелейших пороков, связанных с фолатным дефицитом, признают незаращение нервной трубки плода. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, результаты которого были опубликованы ещё в 1991 году, но стали поистине знаменательными²⁴, было установлено, что у женщин в прегравидарном периоде и у беременных, **дополнительно принимающих фолаты**, частота пороков нервной трубки плода была на 71% меньше, чем у непринимавших, и составляла, соответственно, 1% (шесть из 593 новорождённых) и 3,5% (21 из 602). Необходимость дополнительного приёма фолатов во время беременности для обеспечения нормального развития плода и рождения здорового ребёнка подтверждают и другие масштабные исследования, продолжающиеся и в наши дни^{28–32}.

Существует чёткая зависимость частоты пороков нервной трубки плода от уровня фолатов в эритроцитах крови беременной³³. Минимально достаточная при зачатии для рождения здорового ребёнка концентрация фолатов в эритроцитах составляет 906 нмоль/л, однако такой показатель встречаются в популяции всего у 13% женщин³⁴. Именно поэтому программы по дотации фолатов беременным активно внедряют во всём мире^{18,25,29}, закрепляя эту необходимость на уровне **национальных клинических протоколов**.

Кстати, влияние дефицита фолатов на плод вовсе не ограничено дефектами нервной трубки. Эта же причина вызывает различные аномалии конечностей, ушей, мочевыделительной системы, расщелину верхнего нёба, омфалоцеле^{27,35–37}. Наиболее часто (примерно у десяти из 1000 новорождённых) наблюдают **пороки сердечно-сосудистой системы**. В одном из исследований, опубликованном в 2010 году, а именно в десятилетнем контроле эпизодов врождённых пороков сердца у детей в Нидерландах, было показано, что дополнительный приём фолиевой кислоты на протяжении 4 нед до зачатия и первые 2 нед беременности на 26% снижает риск сочетанных пороков сердца и на 38% — вероятность изолированных дефектов перегородки сердца в сравнении с общепопуляционными показателями³¹.

Кроме негативного влияния на эмбриогенез, недостаточное потребление фолатов на прегравидарном этапе нарушает **пролиферацию клеток хориона** и формирование плаценты^{27,35,37}. В дальнейшем это осложняет течение беременности: повышает риск невынашивания, недонашивания, плацентар-

ной недостаточности и, соответственно, задержки роста плода, увеличивает частоту преэклампсии^{13,32,33,36}. Эти состояния могут сочетаться с обнаружением в крови высокого уровня гомоцистеина, метаболизм которого напрямую связан с обменом фолатов^{13,37–41}.

Другая форма

В последние годы исследования по профилактике осложнений, связанных с дефицитом фолатов, стали фокусироваться на дополнительном приёме другой формы фолиевой кислоты — 5-МТГФ, или **метафолина**. Это обусловлено высокой распространённостью генетического полиморфизма гена *МТГФР*, снижающего активность основного фермента фолатного цикла. Так, лиц с гомозиготным носительством дефектного гена — 9–25% населения, а с гетерозиготным значительно выше — 30–60%⁴². В отличие от синтетической фолиевой кислоты метафолин биологически активен, достаточно легко всасывается в кровь без участия ферментативных

систем кишечника, в том числе фермента *МТГФР*. Непосредственно в клетках метафолин решает крайне важные задачи обмена веществ — участвует в репликации ДНК и циклах метилирования^{27,43}.

При исследовании уровня фолатов в эритроцитах крови у женщин с дефектным геном *МТГФР* с различным типом наследования немецкие учёные во главе с Рейнхальдом Принц-Лангеном (Reinhild Prinz-Langenohl) показали, что метафолин в значительно **большей степени** повышает их содержание, чем фолиевая кислота⁴³. Такой же результат наблюдают и при сравнении действия метафолина и фолиевой кислоты на уровень гомоцистеина в сыворотке крови¹⁵. Биологически активная форма фолиевой кислоты содержится в препарате «Фемибион». В его состав входит 400 мкг фолатов, половина из которых представлена фолиевой кислотой и половина — биологически активным метафолином. Кроме того, в нём содержатся и другие витамины группы В (В₁, 2, 5, 6, 12), а также витамины С, Е, РР и йод.

Просто до изумления

Как известно, фолаты не синтезируются в организме, поэтому их нужно получать либо из пищи, либо посредством дополнительного приёма. Однако большинство пищевых фолатов поступают в организм, будучи биологически неактивными. Попадает в систему кровообращения и в дальнейшем используется клетками только **одна форма** фолиевой кислоты — моноглутамат 5-метилтетрагидрофолат (5-МТГФ). Остальные формы — не что иное, как полиглутаматы, которым предстоит пройти несколько этапов: в щёточной каёмке слизистой оболочки кишечника преобразоваться в моноглутаматы и при всасывании в кровь под бдительным «присмотром» фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) превратиться в единственно приемлемую форму вещества — 5-МТГФ. В таком виде фолатное соединение уже способно участвовать в процессах клеточной репликации и обмене метионина^{1,2,18}.

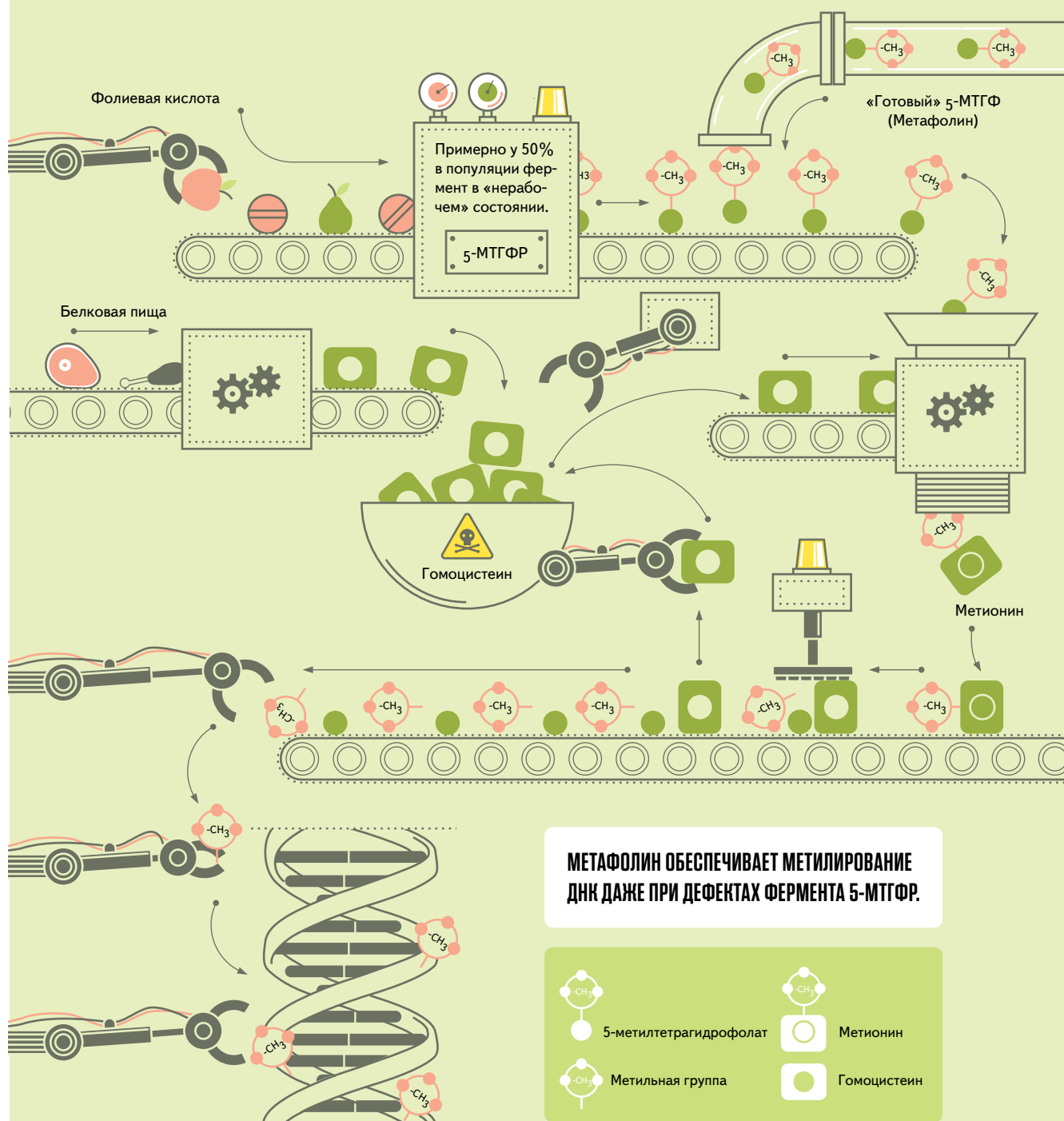
В цикле обмена во всех смыслах незаменимого метионина образуется **гомоцистеин** — аминокислота, избыток которой, в отличие от предшественника, совсем не безвреден для организма. В нормальных условиях гомоцистеин метаболизируется и выводится почками, а излишек его **подвергается** обратному присоединению метильной группы и снова превращается в метионин. Донором метильной группы для гомоцистеина служит 5-МТГФ^{1,2,18,44}. И суть этого процесса

заключается в том, чтобы **предотвратить накопление гомоцистеина**. В первую очередь при гипергомоцистеинемии страдает интима сосудов. В результате повреждения эндотелия в нём запускаются пристеночное тромбообразование и атерогенез, активируются факторы свёртывающей системы крови, в то время как деятельность антисвёртывающего звена гемостаза ухудшается^{17,45–47}. Очевидно, что тромбообразование в маточно-плацентарных сосудах наряду с нарушением в противосвёртывающей системе особенно опасно как для матери, так и для плода.

После участия в цикле преобразований 5-МТГФ вновь превращается в полиглутаматы фолиевой кислоты, участвующие в другом не менее важном процессе: цикле синтеза ДНК и клеточной репликации. В результате этих реакций образуются промежуточные формы фолиевой кислоты — дигидрофолат и 5,10-метилентетрагидрофолат (5,10-МТГФ). Дигидрофолаты вновь превращаются в тетрагидрофолаты, которые организм с успехом «направляет» на синтез нуклеотидов для образования ДНК и клеточного деления. 5,10-МТГФ под воздействием фермента МТГФР превращается в активный моноглутамат 5-МТГФ, который наряду с поступившим из крови метилфолатом необходим для перехода гомоцистеина в метионин и участия последнего в важнейших биологических процессах^{1,2,18,44}.

ФОЛАТЫ И ЭПИГЕНЕТИКА: «ВКЛЮЧИТЬ» ИЛИ «ВЫКЛЮЧИТЬ» ДНК

SP



Назначать препараты, содержащие фолиевую кислоту, необходимо **до планируемой беременности** не менее чем за 8 нед. Именно столько времени понадобится для накопления клетками минимально достаточного количества фолатов, обеспечивающего профилактику осложнений беременности и пороков развития плода. Наступление беременности — не повод для отказа от приёма фолатов, скорее наоборот: минимум до 12 нед, пока идёт период закладки органов и систем плода и формирования плаценты, такого рода препараты необходимы⁴⁸.

[Назначать препараты, содержащие фолиевую кислоту, необходимо до планируемой беременности не менее чем за 8 нед, а также минимум до 12 нед гестации, пока идёт период закладки органов и систем плода.]

При наличии генетически обусловленного нарушения синтеза фермента МТГФР **дополнительный приём** фолатов следует обеспечить не только на прегравидарном этапе и в I триместре беременности*, но и на протяжении всей гестации*, а также 3–6 мес послеродового периода, когда риск тромбофилических осложнений особенно высок⁴⁹.

Портрет мутаций МТГФР

Дефицит фолатов у женщин с полиморфизмом гена МТГФР, как показали исследования автора статьи, связан не только с тромбофилическими и онкологическими рисками: при этом значительно повышается вероятность геморрагических осложнений и вне беременности, в частности аномальных маточных кровотечений.

В период 2012–2014 годов под наблюдением **автора статьи** находилась 51 женщина в возрасте 18–45 лет

* Эти особенности учтены в показаниях к применению препаратов «Фемибион Наталкер I» (рекомендован к применению на прегравидарном этапе и до 12 нед беременности) и «Фемибион Наталкер II» (предназначен для женщин начиная с 13 нед беременности и до конца периода грудного вскармливания).

с разными вариантами генетически обусловленного дефекта фермента МТГФР. У 29 из них (57%) была выявлена гомозиготная форма носительства изменённого гена (тип Т/Т), а у 22 пациенток (43%) — гетерозиготная (тип С/Т). Обследование проводили в многопрофильном медицинском центре «КМ-Клиник» Москвы.

Немного углубившись в терминологию, следует пояснить, что полиморфизм гена связан с заменой нуклеотида цитозина (С) на тимин (Т), что влечёт за собой замену аминокислотного остатка аланина на валин в участке молекулы

фермента, ответственного за связывание фолиевой кислоты.

У 27 обследованных женщин (54%) выявили тромбоцитопению. При этом наследственные и аутоиммунные причины тромбоцитопении (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, болезнь Виллебранда и др.) были исключены. Тромбоцитопения во всех случаях оказалась умеренной, от 105 до $180 \times 10^9/\text{л}$, а в большинстве исследований выявили и другие признаки функциональной недостаточности тромбоцитарного звена гемопоэза: нарушение агрегации тромбоцитов, удлинение активированного частичного тромбинового времени, снижение адгезивности тромбоцитов, увеличение времени кровотечения.

При повреждении тромбоцитарного ростка совершенно очевидно повышение риска кровотечений. Причём тромбоцитопению у женщин с генетически обусловленным дефектом МТГФР наблюдали значительно чаще, чем гипергомоцистеинемию, которая была выявлена всего у 22% ($n=11$) обследованных. Только у 12% ($n=6$) оказалось повышенное количество тромбоцитов в крови, которое в то же время у половины обследованных сочеталось с функциональной недостаточностью.

Подтверждением связи геморрагических осложнений с дефектом фермента МТГФР послужила высокая частота

патологических маточных кровотечений у женщин-участниц наблюдения: у половины (49%) имели место аномальные маточные кровотечения преимущественно в виде обильных и/или длительных менструаций, и у каждой пятой — кровотечение после родов или аборта, которое в двух случаях привело к гемотрансфузии.

У 37% женщин ($n=19$) с дефектным геном МТГФР диагностировали анемию. Причём в абсолютном большинстве случаев ($n=16$) снижался только уровень гемоглобина (до 90 – 110 г/л), тогда как количество эритроцитов находилось в пределах нормы. Характерные для мегалобластного пути кроветворения макроцитоз и гиперхромия эритроцитов⁵⁰ отмечали только у трёх женщин.

С фолатным дефицитом традиционно связывают акушерские осложнения^{34,51}. Так, 20 участниц исследования (39%) страдали бесплодием, у трети выявлена неразвивающаяся беременность, у каждой десятой — преэклампсия в предыдущую беременность. У трёх беременных (6% от общего числа участниц) наблюдали пороки развития плода: по одному случаю дефекта межжелудочковой перегородки, анэнцефалии и множественных пороков развития. Все полученные в ходе наблюдения показатели значительно превышали данные в общей популяции⁵¹.

Среди участниц исследования 22 женщины были беременны. При этом у абсолютного большинства из них ($n=19$, или 86%) отмечали кровотечение в I триместре беременности, интенсивность которого варьировала от скудных мажущих кровяных выделений до 300 – 500 мл однократно. Следует отметить, что все женщины получали от 400 до 5000 мкг фолатов ежедневно на протяжении всей беременности и 3 мес после родов.

В **первую группу** включили 10 женщин, принимающих «Фемибион» с момента наступления беременности. У всех из них исследователи отмечали мажущие кровяные выделения из половых путей в I триместре. Течение беременности нормализовалось на протяжении 5–10 дней после назначения комплексной сохраняющей терапии: вагинального микронизированного прогестерона по 400 – 600 мг/сут до 12 нед (пяти женщинам с отягощённым акушерско-гинекологическим анамне-



© Uingnoi Lookjeab / Shutterstock.com

Не задохнуться в отходах производства

Уровень **гомоцистеина** в крови строго ограничен как ремитированием, так и выведением из организма. В последние годы стал очевиден знак равенства между гипергомоцистеинемией и повышением риска тромбофилических осложнений, таких как инфаркт миокарда, инсульт и венозная тромбоэмболия^{45,52}. И хотя непосредственного участия в деятельности свёртывающей системы крови гомоцистеин не принимает, это ничуть не умаляет его значимости.

Нижний уровень содержания гомоцистеина в сыворотке крови составляет 5 мкмоль/л, тогда как верхний предел варьирует между 10 и 20 мкмоль/л в зависимости от возраста, пола, этнической группы и особенностей потребления фолатов. В ряде крупномасштабных исследований было показано^{46,52}, что при сывороточной концентрации гомоцистеина выше 10 мкмоль/л вероятность ишемической болезни сердца, инсульта, а также злокачественных новообразований (таких как колоректальный рак, рак молочной железы и яичников)^{53–55} прогрессивно растёт. Повышение уровня гомоцистеина в крови всего на 5 мкмоль/л увеличивает риск атеросклеротического поражения сосудов на 80%, острого инфаркта и инсульта — на 50%⁵². Наряду с этим значительно возрастает показатель общей смертности как от сердечно-сосудистых заболеваний, так и от не связанных с ними причин, в том числе от злокачественных опухолей^{7,52,56,57}.

В акушерской практике контроль уровня гомоцистеина в сыворотке крови также актуален^{37,40,43,58}. При повышенном содержании гомоцистеина усиливается тромбообразование в зоне плацентации, что ведёт к развитию **отслоек и инфарктов плаценты**, нарушению кровообращения в ней с формированием плацентарной недостаточности и осложнённого течения беременности^{13,39}. Женщин с **дефектным геном МТГФР** относят к группе высокого риска по развитию сердечно-сосудистых заболеваний^{4,47}, кроме того, у них значительно чаще регистрируют пороки развития плода и осложнённое течение беременности^{1,5,6,39,59}. Весьма любопытными оказались результаты масштабного демографического исследования Hordaland Homocysteine Study, включившего более 18 тыс. жителей провинции Хордаланд в Западной Норвегии⁵¹. В общей группе участников выделили 5883 женщины,

у которых в период 1967–1996 годов наблюдали более 14 тыс. беременностей. Такой масштаб исследования позволил сделать вывод о достоверном повышении риска преэклампсии, отслойки плаценты, преждевременных родов и рождения детей с экстремально низкой массой тела (менее 1500 г) при концентрации гомоцистеина в сыворотке крови более 9 мкмоль/л. Частота осложнений беременности коррелировала со степенью повышения гомоцистеина^{51,57}.

В других исследованиях было показано достоверное снижение частоты **преждевременных родов** и рождения детей с экстремально низкой массой тела при дополнительном приёме фолиевой кислоты, причём с чёткой зависимостью от длительности назначения фолиевой кислоты **до наступления беременности**^{32,58,60}. Именно «до», поскольку исходы беременности в большей мере закладываются на самых ранних её сроках.

Гипергомоцистеинемия может быть приобретённой и наследственной. **Приобретённая** возникает при недостаточном поступлении **фолатов с пищей**, при нарушении их всасывания в кровь на фоне заболеваний кишечника, дефицита витаминов В₁₂. Алкоголизм, курение, применение ряда лекарственных средств (противосудорожные, противоопухолевые), гипотиреоз, сахарный диабет — столь же очевидный путь к дефициту фолатов и гипергомоцистеинемии. Накопление сывороточного гомоцистеина может быть следствием нарушения его выведения, например, при заболеваниях почек и недостатке витамина В₆^{2,18,41,44}.

Причина **наследственной** гипергомоцистеинемии — **полиморфизм гена фермента МТГФР**. МТГФР — это основной фермент метаболизма фолатов в организме. Он преобразует все неактивные формы фолиевой кислоты, поступившие в организм, а также полиглутаматы, находящиеся в клетках, в биологически активный 5-МТГФ. В результате генетического полиморфизма функция этого чрезвычайно полезного фермента снижается (при гомозиготной форме носительства дефектного гена — на 75% от исходной, при гетерозиготной — на 30%), что ведёт к резкому снижению поступления в кровь активных фолатов и образования их в клетках, а также к развитию фолатного дефицита^{1,2,4,61,62}.

зом приём вагинального прогестерона по 200 мг продлили до 36 нед беременности) и транексамовой кислоты по 1,5–3 г/сут внутрь в течение 1–2 нед. У всех пациенток беременность завершилась рождением живого доношенного ребёнка, кровотечений в родах и послеродовом периоде не отмечено.

Под наблюдением специалистов оказались женщины, начавшие приём комплексного препарата с метафолином ещё на прегравидарном этапе (за 6–8 нед до наступления беременности). Ввиду малочисленности этой группы (три женщины) о статистической достоверности результата говорить сложно, однако следует отметить, что у них гестация и роды прошли без осложнений.

На фоне приёма фолиевой кислоты, в том числе высоких лечебных доз — до 5000 мкг в сутки, у девяти беременных (третья группа), несмотря на комплексную терапию, аналогичную той, что назначали в первой группе, кровотечения в большинстве случаев оказались более обильными. Так, в трёх случаях кровопотеря составила от 300 до 500 мл однократно, в четырёх — кровяные выделения умеренные (до 2–3 прокладок с двумя каплями в сутки) и в двух — мажущие. Три беременные с обильными и две — с умеренными кровяными выделениями были переведены на приём комплексного

[Женщин с дефектным геном МТГФР относят к группе высокого риска по развитию сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений беременности.]

препарата вместо обычной фолиевой кислоты, что во всех случаях привело к постепенному купированию кровотечения. Однако в дальнейшем у двух из них произошли самопроизвольные выкидыши в 17 и 19 нед. У шести женщин беременность закончилась своевременными родами, осложнений в послеродовом периоде не отмечали. В одном случае было экстренное родоразрешение путём операции кесарево сечение в связи с преэклампсией.

У абсолютного большинства беременных с генетически изменённым МТГФР обнаружили нарушение гематологических показателей: у 86,4% (n=19) — тромбоцитопению и у 72,7% (n=16) — анемию. Уровень гемоглобина крови находился в пределах 88–112 г/л, количество тромбоцитов — $117–180 \times 10^9/\text{л}$. При этом уменьшение количества эритроцитов в сыворотке крови встречали так же редко (n=3), как и вне беременности.

Следует отметить, что в половине случаев беременность наступила на фоне уже сниженных лабораторных показателей, а в половине — анемия и тромбоцитопения присоединились достаточно рано — в конце I или в начале II триместра беременности. Только у трёх женщин, начавших принимать комплексный препарат за 6–8 нед до наступления беременности и продолживших приём его до родов, гематологические показатели находились в пределах нормы и сохранялись без изменений на протяжении всего периода гестации.

При дотации синтетической фолиевой кислоты, в том числе в больших лечебных дозах — до 5000 мкг/сут, только у двух беременных наблюдали стабилизацию показателей крови, тогда как у остальных анемия и тромбоцитопения прогрессировали, и к концу беременности уровень гемоглобина и тромбоцитов снизился на 15–30% от исходных показателей.

Назначение «Фемибиона» на протяжении беременности, наоборот, положительно влияло на гематологический статус. Так, у восьми женщин из группы наблюдения уровень гемоглобина и тромбоцитов достиг нормативных значений (в том числе в случаях обильных кровотечений). Нормализация показателей крови происходила в течение 2–4 нед после назначения препарата, содержащего активную форму фолиевой кислоты.

У четырёх беременных диагностировали гипергомоцистеинемия (уровень сывороточного гомоцистеина составил 11–14,2 ммоль/л), которую также удалось нормализовать в течение месяца применения комплексного препарата.

Таким образом, исследование авторов статьи подтвердило роль дефицита фолатов в развитии акушерских осложнений. Кроме того, обнаружили связь нарушений в метаболизме фолатного цикла с высокой частотой аномальных гинекологических и акушерских кровотечений: у каждой второй женщины с дефектом гена МТГФР имели место обильные и/или длительные менструации, у каждой пятой — кровотечение в родах или после абортa и у 86% — кровотечение во время настоящей беременности. При этом у большинства обследованных диагностировали изменённые гематологические показатели в виде тромбоцитопении, анемии и/или гипергомоцистеинемии. Наиболее характерными, встречающимися у более половины (54%) женщин с генетически обусловленным дефицитом МТГФР и у 86,4% беременных с полиморфизмом этого гена, оказались повреждения тромбоцитарного звена гемопоэза — тромбоцитопатия. Проявлением тромбоцитопатии стали снижение количества и увеличение объёма тромбоцитов, а также признаки их функциональной недостаточности. Также у каждой третьей (37%) женщины с дефицитом ферментов фолатного цикла и у 73,7% беременных с нарушением метаболизма фолиевой кислоты выявили анемию.

Назначение беременным с дефектным геном МТГФР препарата, содержащего в своём составе активную форму фолатов — метафолин, позволило нормализовать гематологические показатели как качественно, так и количественно, а также значительно снизить риск осложнений беременности.



Роль фолатов в профилактике осложнений беременности уже несомненна. Однако сейчас всё больше внимания уделяют проблеме достижения «золотой середины», когда фолиевая кислота должна поступать в организм в соответствии с физиологическими потребностями, а её избыток — не так безвреден, как может показаться на первый взгляд. И не менее важно научиться предотвращать негативные последствия генетических мутаций, преследующих человечество. **SP**



femibion®

Забота о женском здоровье

NATLACARE

DR. REDDY'S

**Фемибион® -
уникальный
Метафолин® -
содержащий
комплекс!**

www.femibion.ru

Реклама



*С 13-ой недели до конца
периода лактации*

С момента планирования беременности и до 12-ой недели

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

СГР № RU.77.99.11.003.E.043697.10.11 от 14.10.2011 г.
СГР № RU.77.99.11.003.E.043696.10.11 от 14.10.2011 г.



материнство в детстве

Подростковая беременность: опасности и их преодоление



Авторы: Елена Евгеньевна Григорьева, докт. мед. наук, проф., руководитель диагностической поликлиники «Консультант» (Барнаул); Татьяна Сергеевна Рябинкина, StatusPraesens (Москва)

По данным специалистов ВОЗ, ежегодно в мире 16 млн девушек в возрасте 15–19 лет становятся матерями¹ — это около 3ф юных рожениц в минуту. В некоторых развивающихся странах, таких как Бангладеш, Гвинея, Мадагаскар, Мали, Нигер и Сьерра-Леоне, каждая десятая жительница беременеет ещё до своего 15-летия, а у каждой пятой первый ребёнок рождается до 18 лет^{1,2}. При этом понятно, что беременность в столь юном возрасте представляет собой угрозу не только для ребёнка, но и для матери: риск материнской смерти возрастает **двукратно** у девушек от 15 до 19 лет и **пятикратно** в более раннем возрасте³. Отсюда и печальная статистика — в мире 5ф тыс. девушек-подростков ежегодно погибают вследствие рано наступившей беременности (обеспечивая каждый пятый случай материнских потерь) и 1 млн рождённых юными матерями детей не доживают до 1 года⁴.

Статистика — вещь полезная, однако конкретная пациентка всё же приходит в кабинет конкретного врача, и к каждому такому случаю следует подходить с особым вниманием. И тут уже — область ответственности практикующего акушера-гинеколога.

Ведущая причина, по которой беременеют подростки, по мнению экспертов ВОЗ, **вовсе не собственное желание**, а культурные и религиозные традиции общества в конкретных странах, а также незнание молодёжью методов контрацепции.

И если первым вопросом занимаются в основном организации, защищающие права женщин и детей, то вторая в большей степени находится в сфере влияния практикующих гинекологов, поскольку девушки, как правило, знают о планировании семьи недоста-

точно или вообще ничего. И это неудивительно: о нежелательности беременности им говорят все вокруг, говорят сбивчиво и запутанно, поступающая информация сумбурна и зачастую искажена до неправды. Получается, что **кроме врача обстоятельно всё разъяснить попросту некому**.

Настоящая публикация суммирует возможные аргументы, которые важны врачу для работы с юной пациенткой и её **родителями**, поскольку до достижения 15 лет согласие на любое медицинское вмешательство, в том числе на аборт, должны подписывать взрослые⁵.

Чем опасна ранняя беременность?

В России первую беременность прерывают **28% женщин** — и значительно чаще, увы, хирургическим путём, чем медикаментозным (доля последних в структуре абортс составляет всего 8%)⁶. При кюретаже у первобеременных осложнения втрое вероятнее, чем у рожавших, а гинекологические заболевания учащаются на 50% по сравнению с популяцией и возникают у трёх женщин из пяти. И самое острое: именно аборт чаще всего выбирает юная девушка, не имеющая социальных гарантий, достаточного образования, финансовой стабильности, а также зачастую собственного жилья и поддержки родственников.

Вероятность подростковой беременности особенно высока среди малоимущих, менее образованных групп населения и в сельской местности⁷. Если доверять официальным данным Росстата (2013), то сегодня каждый 21-й аборт (4,8%) в стране проводят у женщин моложе 18 лет. Причиной тому служит **банальное незнание** в купе с подростковой безалаберностью и социальным насилием. Информация о средствах контрацепции не появляется вовремя; кроме того, от контрацепции пациентку отталкивает безосновательное предубеждение против тех или иных методов, особенно гормональных средств^{1,8}.

Однако если юная пациентка решилась на отважный шаг, опасность пролонгации беременности и последующих

родов отнюдь не меньше. По данным Фонда ООН в области народонаселения, беременность едва достигших и не достигших 18-летия подростков сопровождается достоверно повышенным риском преждевременных родов, аномалий родовой деятельности, родовых травм, тяжёлых кровотечений, инфекционных осложнений и эклампсии⁹. Причина — недостаточно зрелый для вынашивания организм, в том числе узкий таз; а возможное следствие — вклад в копилку материнской и перинатальной смертности^{10,11}. **У беременной младше 15 лет шанс погибнуть в 5 раз выше, чем у 20-летней**¹.

Масла в огонь потенциально возможных осложнений подливает общее здоровье молодёжи. Девушки-подростки чаще, чем юноши того же возраста, страдают **анемией** и имеют **пониженный индекс массы тела**. Для сравнения: в Индии 47% девушек имеют дефицит мас-

сы тела и 56% — анемию¹². В России лучше, но ненамного: в разных регионах эти данные варьируют, примерно каждая пятая имеет недостаточную массу тела^{13,14} и 23—65%¹⁵ — анемию. Если прибавить к этому заявление главного педиатра страны, директора Научного центра здоровья детей акад. РАН Александра Александровича Баранова, что заболеваемость российских подростков **за последние 5 лет выросла почти на 90%** (2012), то ближайшие репродуктивные перспективы общества и вовсе представляются в мрачных тонах.

Вероятность гибели ребёнка, появившегося на свет у матери младше 18 лет, повышена на 60%, и потому преждевременное наступление гестации — причина, по которой **ежегодно уходят из жизни 1 млн детей в возрасте до 1 года**. По подсчётам ВОЗ, риск мёртворождения и показатель ранней неонатальной смертности в таких



© Nadezhda Kulikova / Shutterstock

[Львиную долю подростковых беременностей (95%) фиксируют в развивающихся странах. В России на юный возраст приходится каждый 21-й аборт, но среди европейских стран наша занимает пятое место по количеству подростковых беременностей.]

случаях вдвое выше, чем в оптимальном репродуктивном периоде (20–29 лет¹).

Заглянем и дальше за горизонт. По материалам многолетнего исследования Генри П. Дэвида¹⁶ (Henry P. David), нежеланная беременность даже в случае её пролонгирования и благополучного завершения отрицательно влияет на психическое здоровье женщины и на обстановку в семье, влечёт за собой высокий риск нарушений психосоциального развития и психического благополучия всех детей, даже если только один из них рождён нежеланным. Нежеланные дети в дальнейшем чаще **становятся пациентами психиатрических клиник**. Таким образом, рождение такого ребёнка ложится тяжким грузом не только на семью, но и в целом на общество.

[CDC (США): восемь из 10 (83%) подростков ничего не знают о репродуктивном здоровье до того, как вступают в первый сексуальный контакт.]

Безусловно, результаты общемировой работы по снижению числа подростковых беременностей существуют, однако того, что уже достигнуто, к сожалению, пока недостаточно. Так, в начале 1990-х ООН объявила «Декларацию целей тысячелетия», некоторые из позиций которой резюмировали следующее:

- «...**рождаемость среди подростков** в большинстве развивающихся стран снизилась, однако прогресс в этом отношении замедлился;
- **использование средств контрацепции** в большинстве регионов возросло, однако до сих пор существуют неудовлетворённые потребности в области планирования семьи»¹⁷.

Тактические манёвры

Специалистами ВОЗ в сотрудничестве с рядом других мировых медицинских и социальных организаций* было разработано Руководство ВОЗ по предупреждению ранней беременности и профилактике нарушений репродуктивного здоровья среди подростков в развивающихся странах¹⁸. Памятка для врачей и организаторов здравоохранения, созданная на его основе, декларирует шесть основных задач.

1. Снизить число браков в возрасте до 18 лет. Безусловно, это вопрос политический, и его решение подразумевает действия сразу в нескольких направлениях. Во-первых, законодательный запрет на ранние браки. Он есть далеко не во всех странах, а там, где есть, не всегда соблюдается. Социум не-

редко находится под гнётом существующих традиций, подразумевающих **раннее вступление в брак**, и практически бесправного положения женщины. Работа на уровне местных сообществ в идеале должна способствовать преломлению этой ситуации.

2. Организовать информационную и психологическую поддержку подростков. В России уроков полового воспитания в школах нет — врачей к школьникам с такими темами не пускают. Тем не менее опыт других стран, в частности Нидерландов, показывает, что репродуктивное просвещение способно снизить не только число подростковых беременностей, но и частоту инфекций, передаваемых половым путём. Подростки, больше знающие о репродуктивном здоровье и его сохранении, не начинают вопреки многим ожиданиям чаще заниматься сексом — нет, **они подходят к этому вопросу более разумно и ответственно**. Эксперты ВОЗ считают, что репродуктивное просвещение подросткам необходимо.

Многие подростки начинают вести половую жизнь раньше, чем они узнают о том, как избежать нежеланной беременности и инфекций, передаваемых половым путём. Так, организация CDC (США) публикует данные анонимного анкетирования: **восемь из 10 (83%) подростков ничего не знают о репродуктивном здоровье до того, как вступают в первый сексуальный контакт**¹⁹. Подростки импульсивны, эмоциональны, чрезвычайно подвержены влиянию сверстников — именно через эти бури «трудного возраста» происходит становление взрослой психики. Желание соответствовать навязанным стереотипам повышает вероятность незащищённых половых контактов. Интересно, что ВОЗ предлагает объединить школьные программы репродуктивного просвещения с общими психологическими тренингами, помогающими юному члену общества справляться со своими мыслями и переживаниями.

Точка зрения многих традиционных культур о том, что добрые половые связи неприемлемы по этическим и религиозным соображениям, в настоящее время всё чаще находит сторонников в современном обществе. Действительно, целомудрие до брака (неважно, официального либо альтернативного) — универсальный метод профилактики абортов, ранней беременности и ряда инфекционных заболеваний, включая ВИЧ. Однако идеология доброго целомудрия обычно тянет за собой другие религиозные установки, часто запрещающие контрацепцию. Тем более что обсуждение эффективных мер, направленных на решение проблемы подростковых беременностей, у представителей традиционных культур и религий вызывает неразрешимые разногласия. Безусловно, следует искать пути к диалогу между ними и работниками медицинской и социальной сферы.

3. Расширить использование средств контрацепции. Частота применения контрацепции подростками, ведущими половую жизнь, **ниже, чем у взрослых**, даже когда контрацептивы широко доступны²⁰. Причины этого — как недостаточная информированность, так и типичное легкомыслие юности. Тем не менее наряду с репродуктивным просвещением необходимо, чтобы у подростков был доступ к средствам контрацепции, в том числе экстренной. Подростки должны знать, где можно получить противозачаточные средства, как их пра-

* В разработке Руководства принимали участие: Институт Гуттмахера (Guttmacher Institute), организация FHI 360 (Family Health International), Совет по проблемам народонаселения, Центр перинатальных исследований Розарино (Аргентина) и организация Family Care International при финансовой поддержке Фонда ООН по народонаселению, Агентства США по международному развитию и Международной федерации по планированию семьи.

вильно использовать, как работают те или иные препараты и какими дополнительными свойствами они обладают.

4. Борьба с принудительными половыми связями. Во многих развивающихся странах общественные традиции таковы, что члены семьи принуждают девочек к интимной близости: более трети женщин сообщают, что первый в жизни половой акт у них имел насильственный характер. Здесь — обширное поле для деятельности общественных организаций.

5. Сократить число небезопасных аборт. По оценочным данным, каждый год в мире у девушек-подростков от 15 до 19 лет происходит 3 млн небезопасных абортов²¹. Вектором развития в этом направлении ВОЗ видит повсеместное внедрение доступного безопасного прерывания беременности и послепероральной помощи. Важно, что послепероральную реабилитацию следует оказывать женщине даже в том случае, если она совершила аборт не на законном основании. И железное правило — все прошедшие через аборт должны быть максимально тщательнейшим образом проконсультированы по вопросам рациональной контрацепции.

В идеале каждому подростку следует знать о том, что аборт небезопасен даже тогда, когда его выполняют в специализированных центрах, не говоря уже о внебольничных, криминальных случаях. И если девушки чётко представляют, куда они при любой ситуации могут обратиться с вопросами о своём репродуктивном здоровье, то уровень его сохранности будет выше.

6. Расширить масштабы квалифицированной помощи подросткам до, во время и после родов. В некоторых развивающихся странах до трети рожениц не получают квалифицированной медицинской помощи²⁰, и особенно сложно в этом плане подросткам. К счастью, эта пугающая статистика не относится к России, однако данный пункт Руководства ВОЗ подчёркивает, что подростки — контингент, требующий особого внимания специалистов по репродуктивному здоровью.

Серьёзным препятствием для обращения за медицинской помощью выступает **недостаточная информированность беременной и её семьи** — они могут попросту не представлять себе, ка-



[Железное правило — все прошедшие через аборт должны быть максимально тщательнейшим образом проконсультированы по вопросам рациональной контрацепции.]

ков бывает риск для матери и ребёнка, а также не знают, куда именно следует обратиться.

Факты в копилку

Таким образом, если не учитывать доброе целомудрие, принимаемое далеко не всеми, то единственным методом **защиты репродуктивного здоровья** будущих матерей остаётся современная контрацепция. Какие методы предпочтительнее, если исходить из задач максимальной комплаентности (лучшая контрацепция — применяемая контрацепция)?

Факт №1: таблетированные формы. Согласно многолетним наблюдениям экспертов в области репродуктивного воспитания подростков, среди богатого ассортимента существующих контрацептивов юная пациентка (после подробной беседы со специалистом) чаще всего предпочитает комбинированные гормональные средства **для приёма внутрь**²². Это оправданно, поскольку препараты не только регулируют фертильность, но и обладают прочими ценными непротивопоказательными свойствами. И если при выборе метода контрацепции **для специалиста** в первую очередь важны надёжность и безопасность, то простота использования и «бонусы» в виде улучшения общего

состояния и внешнего вида, нормализации цикла — едва ли не ключевые **для юных пациенток**.

Факт №2: можно с менархе. Что касается надёжности и безопасности, то современные препараты, которым свойственна высокая контрацептивная эффективность при минимальной частоте побочных реакций, согласно «Медицинским критериям приемлемости методов контрацепции РФ», могут быть использованы у девушек **уже с момента менархе**²³. При правильном применении комбинированные контрацептивы для приёма внутрь предохраняют от нежеланной беременности благодаря нескольким механизмам действия: подавлению овуляции, сгущению цервикальной слизи, обеспечению обратимой атрофии эндометрия.

Факт №3: микродозы этинилэстрадиола комбинированных оральных кон-

трацептивов разрешены для использования подростками, оптимальнее для этой категории пациенток именно **микродозированные средства**²⁴. Если речь об этинилэстрадиоле, то 20 мкг этого компонента для ежедневного приёма — как раз достаточная для действия и минимизации побочных эффектов микродоза. В целом чувствительность рецепторов к половым гормонам в пубертатном возрасте выше, чем во взрослом, и микродозы этинилэстрадиола для контроля цикла вполне хватает. Кроме того, многие подростки проходят через **стадию транзитной инсулинорезистентности**, когда предпочтительно минимальное влияние эстрогенного компонента препарата. Низкая доза также минимизирует риск накопления в организме излишков жидкости и прибавки массы тела. Вообще от эстрогенов зависит большинство побочных

реакций комбинированных гормональных препаратов, а при отсутствии отрицательных ощущений возрастает приверженность выбранному методу контрацепции²⁵.

Факт №4: 24+4. Для юной категории пациенток оптимально дозирование в режиме «24+4», что подтверждают данные масштабного исследования с участием 52 218 женщин: в сравнении с режимом «21+7» более короткий безгормональный интервал у подростков вдвое повышает контрацептивную надёжность при типичном применении²⁶.

Французское исследование 2011 года²⁷ наглядно продемонстрировало, что схема «24+4» более результативно подавляет функции яичников, а значит, и рост фолликулов — это важно в том числе для **сохранения овариального резерва**. Более того, сокращённый безгормональный интервал ассоциирован

[Согласно данным анкетирования, 90 53% подростков и молодых женщин желали бы избавиться от дисменореи и предменструального синдрома, а каждая четвёртая — от нарушений цикла.]



Фолаты в XXI веке

с меньшей продолжительностью и выраженностью менструального кровотечения.

Факт №5: дроспиренон — удачный выбор. Наибольшая эффективность контрацепции отмечена у принимающих микродозированный препарат именно с дроспиреноном²⁸. К тому же этот гестаген IV поколения обладает **дополнительными терапевтическими свойствами**: будучи производным спиронолактона, он аккумулирует в себе все известные на сегодня **неконтрацептивные преимущества прогестинов**, т.е. антианδροгенный, прогестагенный и антиминералокортикоидный эффекты.

Он в 8 раз активнее спиронолактона подавляет ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, всегда стимулируемую этинилэстрадиолом. Это означает, что препарат обладает умеренным противоотечным действием²⁹. Далее, в числе показаний к его приёму обозначена умеренная форма акне, т.е. косметические проявления юношеского гиперандрогенизма, что особенно критично у молодёжи в возрасте 14–16 лет и способно нарушать социализацию подростков. Дроспиренон, напротив, повышает выработку глобулина, связывающего половые стероиды, и непосредственно действует на клетки волосяных фолликулов и сальных желёз, редуцируя локальное превращение тестостерона в более активный дигидротестостерон^{30,31}.

Согласно данным анкетирования, до 53% подростков и молодых женщин желали бы избавиться от дисменореи и предменструального синдрома, а каждая четвёртая — от нарушений цикла³². У подростков, кроме того, в структуре нарушений нередки маточные кровотечения пубертатного возраста (26%) и олигоменорея (21%).

И в качестве решения вышеназванной проблемы комбинированные контрацептивные препараты себя зарекомендовали весьма успешно: дроспиренон **снижает синтез простагландинов**, сократительную активность миометрия, степень ишемии и болевых ощущений — симптомы первичной дисменореи редуцируются на 70–80%^{29,33}.

Факт №6: допустимый уровень риска. Что касается рисков приёма дроспиренонсодержащих КОК в режиме «24+4», то по этому поводу было проведено масштабное проспективное сравнительное исследование INAS-OC*, объединившее более 85 000 участниц из Европы и США, с общей продолжительностью наблюдения в 206 296 женщино-лет. Оно показало, что риск венозной и артериальной тромбоэмболии при приёме микродозированного препарата с дроспиреноном в режиме «24+4» сопоставим с таковым при употреблении других современных контрацептивных средств — с большей дозировкой эстрогена (30 мкг) и режимом «21+7», а также препаратов, не содержащих дроспиренон и/или содержащих левоноргестрел²⁸.

Факт №7: дополняем барьерными методами. При выборе контрацепции для девушки-подростка нужно учитывать не только высокую фертильность, но и всё возрастающую сексуальную активность юного поколения — нужно информировать девушку о необходимости дополнительной защиты от инфекций, передаваемых половым путём²⁹.

* International Active Surveillance of Women Taking Oral Contraceptives — Международное активное наблюдательное исследование женщин, принимающих оральные контрацептивы.

Одна из наиболее обсуждаемых тем второго десятилетия XXI века — нарастающая актуальность фолатного дефицита. Именно на дефицит фолиевой кислоты (витамина B₉) и ассоциированные с ним метаболические нарушения (гипергомоцистеинемии) возлагают ответственность за многие популяционно значимые заболевания — сердечно-сосудистые (главная причина смертности в мире), онкологические, психические (депрессии, болезнь Альцгеймера).

- **Болезни сердца и сосудов.** В исследовании, длившемся 15 лет и охватившем 5056 участников, продемонстрирована достоверная корреляция между дефицитом содержания фолатов в рационе и смертностью от ишемической болезни сердца³⁴.

- **Онкозаболевания.** В исследовании китайских специалистов у каждого из 195 больных идиопатическим раком толстой кишки был обнаружен дефицит фолатов³⁵. А 9-летняя научная работа французских коллег с участием 62 739 женщин показала, что адекватное потребление фолиевой кислоты предохраняет от рака молочной железы³⁶.

[У каждого пятого (в среднем у 22%) в популяции имеется дефект фермента, необходимого для образования активной формы фолиевой кислоты.]

- **Психические болезни.** Современные специалисты рассматривают дефицит фолатов как один из факторов риска эндогенной депрессии. Более трети больных с депрессивными расстройствами имеют это биохимическое отклонение, и подтверждено, что чем меньше фолатов в рационе, тем риск депрессии выше^{37,38}.

Кроме того, при фолатном дефиците не может быть здоровым плод (он рискует, кстати, не только ДНТ), не может гладко протекать беременность. Дотацию фолатов следует рассматривать как непременное условие подготовки к зачатию, поскольку при их назначении в ходе прегравидарной подготовки частоту первичных ДНТ плода удаётся снизить на 90%³⁹. Более того, у 64% беременных с умеренной и у 78% с тяжёлой преэклампсией можно выявить дефицит фолатов — он служит причиной ухудшения состояния беременной и нарушает развитие плаценты. Отсюда — фетоплацентарная недостаточность и синдром задержки роста плода, повышение риска потери беременности^{40,41}.

Факторов, усугубляющих риск фолатзависимых пороков нервной трубки будущего желанного плода и нарушающих общесоматическое здоровье, несколько. Во-первых, у каждого пятого в популяции (показатель варьирует в зависимости от национальной принадлежности, в среднем у 22%) имеется **дефект фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR)**, необходимого для образования из пищевых фолатов активной формы фолиевой кислоты⁴². Монозиготные генетические дефекты фермента MTHFR сегодня выявляют

у 10–12% населения. Такие люди могут усвоить лишь 30% поступающей с пищей фолиевой кислоты. Гетерозиготные носители этой генетической аномалии — почти половина общества (40–50%); у них усваивается 70% фолиевой кислоты. И это — ген лишь одного из ферментов, участвующих в фолатном цикле⁴⁰. Распространённость этой мутации только растёт, что, очевидно, связано с тем, что раньше дети с ослабленным метаболизмом фолатов не доживали до взрослого возраста и генетический дефект не имел продолжения в потомстве.

Во-вторых, особенности питания в разных регионах мира, в частности в нашей стране, также не благоприятствуют поступлению нужного количества фолатов, так как полноценный рацион предполагает большое количество зелёных частей растений в сыром виде (90% фолатов разрушаются при термической обработке). Поэтому все мировые протоколы рекомендуют за 4 мес до зачатия обоим партнёрам принимать 800 мкг фолиевой кислоты или, что более удачно при столь высокой распространённости дефекта MTHFR, активную форму фолиевой кислоты в виде левомефолата кальция. Именно это вещество становится **результатом** метаболических превращений с участием MTHFR.

Троянский конь с полезной начинкой

Тем не менее, даже назначив женщине фолиевую кислоту в программах прегравидарной подготовки, врач не может быть уверен в том, что пациентка будет следовать рекомендациям⁴³. Именно поэтому содержание в контрацептивном препарате кальция левомефолата, которому не требуется преобразование в активную форму с участием MTHFR, становится **оптимальным выбором** дальновидных врача и пациентки.

Так, один из китов, на которые опирается профессионализм современного гинеколога, — представление о контрацепции как об **элементе прегравидарной подготовки**. Даже назначая контрацепцию, врач не может быть уверен в дисциплинированности пациентки, кроме того, хотя и чрезвычайно низкий, но риск беременности сохраняется даже при идеальном применении метода. Поэтому, женщина в любой момент может захотеть родить ребёнка.

И даже если в данный момент женщина совсем не думает о том, что когда-нибудь захочет иметь детей, пусть она будет здоровой уже сейчас, ведь дефицит фолатов способен обуславливать

стёртые симптомокомплексы: астению, дисфорические расстройства, ухудшение памяти, угнетение секреторного звена иммунитета, нездоровый цвет лица, тусклые, ломкие волосы, повышенную утомляемость. **Оптимизация фолатного статуса** помогает корректировать эти субклинические явления, нормализовать кроветворение, состояние иммунной системы, улучшить самочувствие пациентки^{44,45}.

Соответственно, если весь этот фронт проблем можно прикрыть назначением комбинированного гормонального контрацептива, то пренебрегать этим просто недопустимо. Таким образом, один из чрезвычайно удачных вариантов контрацепции юных и молодых женщин — микродозированный **монофазный комбинированный препарат (24+4)**, содержащий этинилэстрадиол, дроспиренон и кальция левомефолат*.



По данным Росстата 2012 года, в нашей стране на протяжении последних 15 лет наблюдений отмечается **неуклонное снижение численности детей и подростков**: если в 1997 году каждый четвёртый член общества принадлежал к этой категории, то сейчас их **лишь 18%**, и не исключено, что тенденция сохранится, — детей будет всё меньше. Практически идеальным выглядит вариант, когда к каждой девочке-подростку, пришедшей в кабинет акушера-гинеколога, врачу следует искать индивидуальный подход.

Отказ от осуждения, обстоятельная и доверительная беседа о том, какие существуют варианты дальнейшего поведения, как сохранить здоровье, — вот способы достичь взаимопонимания, а значит, пробудить сознательность и ответственность девушки за своё будущее. Настоящий профессионал всегда вглядывается в дымку грядущего дня и пытается сделать его лучше — сегодняшними усилиями. **SP**

* На российском рынке представлен препарат «Джес Плюс»: 20 мкг этинилэстрадиола, 3 мг дроспиренона и 450 мкг кальция левомефолата.

Пакт о беременности

Вышедший в 2010 году фильм женщины-режиссёра Розмари Родригес «Пакт о беременности» основан на реальных событиях, произошедших в одном из провинциальных городков США: в единственной городской школе **одновременно забеременели 18 девушек-подростков**. Школьная медсестра настаивает на том, чтобы с учениками беседовали на темы репродуктивного здоровья и планирования семьи, заранее давая им знания о контрацептивных средствах. Однако её инициатива не встречает понимания: директор школы и родительский коллектив категорически против, они полагают, что из-за подобных мер школьники будут только больше заниматься сексом.

Медсестра: «Дети должны знать, как предотвратить беременность — это проще, чем решать, что с ней делать, когда она уже наступила!»

Глава родительского комитета: «Мы занимаемся этим вопросом, культивируя у подростков высокие моральные качества. Воздержание — вот какому принципу мы их учим».

Медсестра: «Подростки всё равно занимаются сексом — это надо понять и принять. Следствие этого — нежеланные беременности, которые можно было предотвратить»...

Концовка сюжета позитивна: родители всё-таки принимают решение говорить со своими детьми о проблемах ранней беременности и о вопросах контрацепции.

Вот бы и у нас так...

Библиографию см. на с. 124–127.

**каждый
день**

ДЖЕС ПЛЮС: новый ДЖЕС для Новой Жизни

**ДЖЕС Плюс – это хорошо известный препарат ДЖЕС
плюс важный женский витамин В9 (Метафолин®¹):**

- Удобный режим приема 24+4;
- Лечение акне;
- Хорошее самочувствие независимо от дня менструального цикла²;

плюс рекомендованная для женщин репродуктивного
возраста суточная доза фолатов³.

**ПЕРВЫЙ ОРАЛЬНЫЙ КОНТРАЦЕПТИВ, КОТОРЫЙ ОБЕСПЕЧИВАЕТ
НАДЕЖНУЮ КОНТРАЦЕПЦИЮ СЕЙЧАС И ЗАБОТИТСЯ О ДЕТЯХ В БУДУЩЕМ**

Джес®Плюс Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. Каждая активная комбинированная таблетка содержит: дроспиренон 3,000 мг; этинилэстрадиол 0,020 мг; кальция левомефолат 0,451 мг. Каждая вспомогательная витаминная таблетка содержит: кальция левомефолат 0,451 мг.

Показания к применению:

Контрацепция, предназначенная, в первую очередь, для женщин с симптомами гормонозависимой задержки жидкости в организме.
Контрацепция и лечение умеренной формы акне (acne vulgaris).
Контрацепция у женщин с дефицитом фолатов.

Контрацепция и лечение тяжёлой формы предменструального

синдрома (ПМС)

Противопоказания:

Тромбоз (венозный, артериальный) и тромбоэмболия в настоящее время или в анамнезе (в т.ч. тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт), цереброваскулярные нарушения, состояния, предшествующие тромбобозу (в том числе, транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе, наличие множественных или выраженных факторов риска венозного или артериального тромбоза, гипертензия, сахарный диабет с сосудистыми осложнениями, печеночная недостаточность.

и тяжёлые заболевания печени (до нормализации печёночных проб); тяжёлая и/или острая почечная недостаточность, опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе; выявленные трансфузионные реакции; плохое состояние новорождённого (в том числе плохое состояние органов или молочных желёз) или подозрение на них; кровотечения из влагалища мажущего генеза; беременность или подозрение на неё; период кормления грудью; повышенная чувствительность или непереносимость любого из компонентов препарата Джекo-Плюс; редкая наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу).

С осторожностью:

Факторы риска развития тромбоза: тромбозомболии; курение, ожирение, дислипидемия, контролируемая артериальная гипертензия, мигрень без озарения неврологической симптоматикой, несложившиеся пороки клапанов сердца, наследственная предрасположенность к тромбозу (тромбозы, инфаркты миокарда или нарушение мозгового кровообращения в молодом возрасте у кого-либо из ближайших родственников); другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения: сахарный диабет, без сосудистых осложнений, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, болезнь Крона и язвенный колит, серповидно-клеточная анемия, фиброз поверхностных вен;

наследственный ангионевротический отек; гипертриглицеридемия; заболевания печени, не относящиеся к противопоказаниям (см. «Противопоказания»); заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, желтуха и/или зуд, связанные с холестазом; холелитиаз; отосклероз с ухудшением слуха; порфирия; герпес беременных; хorea Сиденгама; послеродовой психоз).

Побочное действие:

Наиболее распространенные побочные реакции: тошнота, боль в молочных железах, нерегулярные маточные кровотечения, кровотечения из половых путей неуточненного генеза; тошнота, боль в молочных железах, нерегулярные маточные кровотечения. Серьезными побочными реакциями являются артериальная и венозная тромбоэмболия,

Регистрационный номер: ЛП-001189, актуальная версия инструкции от 20.11.2012

Производитель: Байер Фарма АГ, Германия; произведено: Байер Веймар ГмбХ

Производитель: Байер Фарма АГ, Германия, произведено Байер Веимар ГмбХ и Ко. КГ, Германия

Отпускается по рецепту врача.

Подобная информация содержится в инструкции по применению препарата.



Science For A Better Life

Метафолин® – зарегистрированная торговая марка Merck KGaA, Германия

²Yonkers KA, et al. *Obstet Gynecol* 2005; 106(3): 492-501

³Folic acid for the prevention of neural tube defects: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. // *Ann Intern Med* 2009; 150(9): 626–31

ЗАО «БАЙЕР»
107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., дом 18, строение 2;
тел.: 8 (495) 231-12-00, факс: 8 (495) 231-12-02
www.bayer.ru

L.RU.WH.03.2014.0355

На правах рекламы





Для библиографических ссылок

• Князев С.А., Симоновская Х.Ю., Рыжова Т.Е. Клинический разбор парных случаев послеродового гипотонического кровотечения // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №6 (23). — С. 109–117.

StatusPraesens

В чьих руках «счастливый случай»?

Послеродовое гипотоническое кровотечение.

Клинический разбор парных случаев

Авторы-обозреватели: Сергей Александрович Князев, канд. мед. наук; Хильда Юрьевна Симоновская, Татьяна Евгеньевна Рыжова, StatusPraesens (Москва)

По итогам выступлений Елизаветы Юрьевны Лебедевой, докт. мед. наук, проф., начальника учебной части кафедры акушерства и гинекологии №3 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Ростовского государственного медицинского университета (Ростов-на-Дону) и Александра Феликсовича Михельсона, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии №3 Ростовского государственного медицинского университета (Ростов-на-Дону), в рамках Всероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (6 сентября 2014 года, Сочи).

Каждая трагедия материнской смертности провоцирует агрессивные обсуждения и обвинения врачей и системы здравоохранения в целом, причём зачастую в этих дебатах участвуют люди, весьма далёкие от медицины. К сожалению, математика и статистика способны дать точные ответы лишь на некоторые общие вопросы в области лечения и защиты здоровья, и каждый раз, разбираясь в конкретной клинической ситуации, приходится руководствоваться опытом и медицинской эрудицией. Единственный разумный противовес «желтополосным» выпадам в сторону врачей — коллегиальное мнение экспертов, авторитетных профессионалов, лучших в своей области.

Сегодня журнал SP публикует два клинических разбора послеродовых гипотонических кровотечений с полярными исходами: в первом случае женщина погибла, во втором родильницу удалось спасти. Почему при схожих клинических картинах (гипотония матки и профузное кровотечение) развитие происходило по разным сценариям? Что спасло жизнь — стечение обстоятельств или всё-таки грамотно организованные врачебные действия? У читателей есть возможность изучить материалы историй болезни и ознакомиться с комментариями ведущих специалистов, подчас весьма критичными.

Досье №1. Трагическое

Пациентка А., 28 лет, повторнобеременная, повторнородящая. Первая беременность закончилась неосложнённым медицинским абортom в 7 нед, вторая — преждевременными родами в сроке 36 нед живым плодом (вес 2800 г), третья и четвёртая — самопроизвольными выкидышами в 16 и 17 нед соответственно.

Течение настоящей беременности

На учёте в женской консультации с 7 нед. Вес при первой явке — 58 кг, рост — 162 см. Общее число посещений — 9. Скрининговые УЗИ выполнены трёхкратно: в 12, 20 и 32 нед, патологических изменений у плода не выявлено. I триместр протекал без осложнений. В 16 нед — угроза самопроизвольного выкидыша, ИЦН (по УЗИ длина шейки матки 1,2 см, диаметр внутреннего зева 1 см), простая форма мигрени, анемия I степени. Пациентку госпитализировали в родовспомогательный стационар II уровня, выполнили хирургическую коррекцию истмико-цервикальной недостаточности, назначили гестагенную терапию и препараты железа.

Комментарий SP. В данной ситуации было принято абсолютно верное решение — наложить серкляжный шов на шейку матки. Также следует отметить правильность госпитализации в стационар II уровня ввиду отягощённого акушерско-гинекологического анамнеза.

В 24 нед зафиксирована угроза преждевременных родов на фоне ИЦН. Пациентка госпитализирована в стационар, проведена магнезиальная и антианемическая терапия, коррекция дисбиоза влагалища.

Следующая госпитализация — в 30 нед, также с угрозой преждевременных родов, анемией и дисбиозом половых путей. Проведён повторный курс токолитической и антианемической терапии, вагинально назначены антисептики, местное антибактериальное и антимикотическое лечение, санация влагалища.

[Оценка риска не была проведена, не был сформулирован полный клинический диагноз, что сказалось на выборе учреждения для родоразрешения.]

5 августа 2014 года в 53 нед в сроке 36 нед женщина доставлена в акушерский стационар I уровня с жалобами на тянущие боли внизу живота. При поступлении состояние удовлетворительное, АД 110/70 мм рт.ст., пульс — 78 уд./мин, отёков нет. Живот правильной формы, матка возбудима при пальпации, высота стояния дна матки — 36 см. Положение плода продольное, предлежит головка, расположена над входом в малый таз. Сердцебиение плода ясное, ритмичное, 140 уд./мин. Регулярной родовой деятельности нет. Размеры таза соответствуют общеравномерносуженному тазу первой степени. При влагалищном исследовании шейка матки по проводной оси таза, на шейке матки определяется циркулярный шов, цервикальный канал проходим для двух пальцев, плодный пузырь цел. Головка над входом в малый таз. Экзостозов в малом тазу нет. Выделения светлые.

Диагноз при поступлении. Беременность 36 нед. Головное предлежание. Угроза преждевременных родов. ИЦН. Швы на шейке матки. Общеравномерносуженный таз I степени. Отягощённый акушерско-гинекологический анамнез.

Комментарий SP. Совершенно не ясно, почему пациентка с высоким акушерским риском была госпитализирована в стационар I уровня, тогда как ранее маршрутизация соблюдалась. Фактическая сумма баллов в этом случае равна 25, что представляет собой высокую степень акушерского риска. Имело место прямое нарушение приказа №572н (2012 год) раздела III п. 29.2: Дородовое излитие вод в 36 нед, сужение таза I–II степени — подлежит госпитализации (или переводу) в стационар II уровня. Видимо, ранее оценка риска не была проведена должным образом, не был сформулирован полный клинический диагноз, что в свою очередь сказалось на выборе учреждения для родоразрешения. Однако остаётся ещё один вопрос: почему же не состоялся перевод пациентки в стационар другого уровня? Если изначально была допущена ошибка в маршрутизации пациентки, почему она не была исправлена в то время, когда были абсолютно все условия для безопасной транспортировки женщины?

Данные лабораторных показателей в пределах нормы. При УЗИ фетоплацентарного комплекса и КТГ плода нарушений нет. Назначены «Гинипрал», «Баралгин», «Анальгин», «Димедрол», «Рибоксин», дротаверин, глюкоза, аскорбиновая кислота; на ночь назначен «Сибазон».

Комментарий SP. Невероятный коктейль. Единственное корректное назначение — «Гинипрал». Удивительна комбинация двух препаратов метамизола натрия: «Анальгина» и «Баралгина» — оба не зарегистрированы для применения в I и III триместрах и могут вызывать тромбоцитопению. Необдуманное их применение могло внести свою лепту в цепь последующих событий. А угнетающий ЦНС и проникающий через плацентарный барьер диазепам никак не мог пойти на пользу плоду, учитывая его недоношенность (риск угнетения дыхания).

Преждевременные роды. Ошибки

7 августа в 23 нед у пациентки излились светлые околоплодные воды без начала родовой деятельности. При влагалищном исследовании шейка матки практически сглажена, отклонена кзади за счёт низко расположенной головки плода. Решено наблюдать за пациенткой до развития регулярной родовой деятельности, которая началась в 53 нед. Около получаса заняло снятие циркулярного шва с шейки матки («с техническими сложностями»). В I периоде родов вводили дротаверин, платифиллин, «Баралгин», «Рибоксин», «Кокарбоксилазу», 40% раствор глюкозы, аскорбиновую кислоту, «Актовегин».

Комментарий SP. К сожалению, в действиях врача прослеживается явное нарушение существующих инструкций по ведению швов на шейке матки при ИЦН. Серкляжный шов необходимо снимать сразу после отхождения околоплодных вод и уж тем более до развития родовой деятельности. Однако 3 часа проводилось лишь наблюдение за пациенткой. Следующим моментом стали технические сложности при снятии шва, которых можно было избежать при своевременном проведении манипуляции. Учитывая предыдущее влагалищное исследование, становится ясно, в чём заключались технические сложности — шов невозможно было увидеть, так как шейка матки была отклонена сильно кзади, почти сглажена: шов начал прорезывать ткань шейки. При потягивании нити за концы не столько перемещали шейку матки, сколько прорезали швом ткань.

Назначение такого количества препаратов, ни один из которых не имеет доказательной базы, в подобной ситуации абсолютно не обосновано. Более того, препараты актовегин, рибоксин, кокарбоксилаза входят в опубликованный список лекарственных средств, не имеющих доказательной базы. Что касается 40% раствора глюкозы, то её применение, в том числе в составе бывшей триады Николаева, признано вредным, поскольку увеличивает ацидоз при расщеплении глюкозы до молочной и пировиноградной кислот. В аннотации к дротаверину имеется предупреждение о повышении риска послеродового кровотечения на фоне приёма. Оценивая действия медицинского персонала, описываемые ниже, можно отметить невыполнение необходимых манипуляций (обязательная катетеризация мочевого пузыря после завершения II периода родов, отсутствие профилактики послеродового кровотечения в ранний послеродовой период).

В 14.00 родился живой недоношенный мальчик массой 2950 г и длиной 50 см с признаками морфофункциональной незрелости. Оценка по шкале Апгар — 5/7 баллов. Спустя 10 мин самостоятельно отделилась плацента и выделился послед (без дефектов). Продолжительность родов: I период — 8 ч 10 мин, II период — 20 мин, III период — 10 мин.

Кровотечение. Катастрофа

14.15. Начат осмотр родовых путей; из полости матки одномоментно выделилось около 300 мл крови, при наружном массаже матки дополнительно получено до 500 мл крови со сгустками. Матка не сокращается. Кровотечение продолжается. Общее состояние тяжёлое, пациентка заторможена, отмечается бледность кожных покровов, АД 70/40 мм рт.ст., пульс 110 уд./мин, ЧДД >20 в минуту.

Внутривенно введено 10 ЕД окситоцина, начато капельное введение ещё 10 ЕД окситоцина на 400 мл физраствора. При ревизии родовых путей стенки влагалища и промежность целы, обнаружены двусторонние разрывы шейки матки I—II степени, ушиты кетгутowymi швами. На живот — груз и холод. Мочевой пузырь опорожнён катетером.

Комментарий СР. На фоне продолжающегося кровотечения следовало бы прижать брюшную аорту, это снизило бы объём кровопотери, позволило бы выиграть время и качественнее произвести осмотр. В целом описано нарушение алгоритма действий при развившемся послеродовом кровотечении. Не были выполнены **обязательное** ручное обследование полости матки, наружно-внутренний массаж (а это позволяет выявить сразу две возможные причины кровотечения, такие как повреждение органа и атония). Катетеризация второй периферической вены была проведена лишь тогда, когда общий объём кровопотери превысил 1500 мл, достаточно поздно! Мочевой пузырь катетеризировали с запозданием; отсутствие должного контроля состояния родильницы, введение кристаллоидных растворов вместо коллоидных и недостаточность лабораторного обследования также сыграли роль в произошедшем далее.



14.30. Общий объём кровопотери составил 1500 мл, кровотечение продолжается. Состояние женщины тяжёлое с отрицательной динамикой: сознание спутанное, кожные покровы бледные, холодные, акроцианоз. АД 60/40 мм рт.ст., пульс 114 уд./мин, ЧДД >20 в минуту. Катетеризована вторая периферическая вена, введён «Дицинон» 4 мл, начата инфузия 500 мл гидроксипрохлорида. Вызваны реаниматолог, анестезистка, дежурный гинеколог, зав. гинекологическим отделением, операционная сестра, лаборант. Получен экстренный клинический анализ крови: Нб — 48 г/л, Нт — 14%, эритроциты — $1,6 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты — 42×10^9 /л, время свёртывания крови — 7–8 мин, время кровотечения — 180 с (из пальца).

14.40. Произведено клеммирование влагалищных сводов и шейки матки по Бакшееву.

14.50. Состояние крайне тяжёлое. АД 40/0 мм рт.ст., пульс на периферических сосудах не определяется, ЧСС 140 уд./мин, ЧДД >30 в минуту. Кровотечение продолжается (кровь тёмная, не сворачивается). Макрогематурия.

Учитывая неэффективность проводимых мероприятий, принято решение о переводе родильницы в операционную для хирургического гемостаза лапаротомным доступом. Общий объём кровопотери — 2500 мл. Объём инфузии: «Гелофузин» — 500 мл, кристаллоиды — 1000 мл, свежемороженая плазма — 480 мл (всего 3000 мл). Внутривенно: 90 мг преднизолона, 20 мл транексамовой кислоты.

14.55. Начата нижнесрединная лапаротомия. При ревизии органов малого таза: матка синюшно-багрового цвета, увеличена в размерах, дряблая, атоничная. Придатки матки не изменены; в области воронкобрюшной связки спра-

Комментарий SP. Клеммирование влагалищных сводов выполнено слишком поздно, с учётом объёма кровопотери данное вмешательство было излишним (требовался полноценный хирургический гемостаз) и заняло драгоценное время. Катастрофически малый объём заместительной и инфузионной терапии (не более половины требуемого) необъясним.

ва гематома размерами 3×4 см, кзади от матки под брюшиной гематома 4×4 см; обнаруженные образования не напряжены, в размерах не увеличиваются, маточно-крестцовые связки имбибированы кровью.

15.30. По линии санитарной авиации извещена служба родовспоможения. В стационар для консультации и совместной выработки тактики ведения пациентки направлены акушер-гинеколог и анестезиолог-реаниматолог.



© Kellynson / Shutterstock.com

[На фоне продолжающегося кровотечения следовало прижать брюшную аорту, это снизило бы объём кровопотери, позволило бы выиграть время и качественнее произвести осмотр. В целом описано нарушение алгоритма действий при развившемся послеродовом кровотечении.]

В ходе операции пересечены между зажимами и лигированы с обеих сторон круглые связки матки, собственные связки яичников, мезосальпинксы. Вскрыты пузырно-маточная складка и задний листок брюшины, обнажена область маточных сосудов.

Перевязаны маточные сосуды; кровотечение остановлено. Клеммы по Бакшееву с шейки матки удалены. Интраоперационная пауза (ожидание вызванных специалистов, заказанной эритроцитной массы).

Комментарий SP. Операция начата через 40 мин от начала кровотечения. Учитывая объём кровопотери, это слишком долгий интервал для начала радикальных действий. Служба родовспоможения была информирована с непростительным опозданием, консультационная помощь оказана не была (поскольку никто из специалистов попросту не обратился за ней), в результате II этап алгоритма при развившемся послеродовом кровотечении (баллонная тампонада и компрессионные швы) пропущен практически полностью.

16.30. Зарегистрирована остановка сердечной деятельности. Проведены реанимационные мероприятия, сердечная деятельность восстановлена.

Комментарий SP. Сосудистое русло пустое, заместительная инфузионная терапия практически отсутствует, необходимого восполнения кровопотери нет (как подтвердилось позже, были и другие источники кровотечения, кроме плацентарной площадки матки). Мозг и миокард в состоянии аноксии. Похоже, именно здесь была пройдена «точка невозврата».

17.50. Возобновление операции: с участием прибывших специалистов выполнена экстирпация матки с правыми придатками и левой маточной трубой, перевязка подвздошных артерий, дренирование брюшной полости. В ходе операции установлено, что правый свод влагалища имбибирован кровью, расслоён, содержит гематому; кровоточат разрывы сводов влагалища слева (~1,5 см) и справа (~3 см). Разрывы ушиты отдельными кетгутовыми швами. Влагалище затампонировано.

19.40. Конец операции. Общий объём кровопотери — 4000 мл. Объём интраоперационной инфузии составил 7503 мл, из них кристаллоидов — 1800 мл, коллоидных растворов — 2200 мл, свежзамороженной плазмы — 2190 мл, эритроцитарной массы — 1313 мл. Диурез — 10 мл/ч.

При осмотре в реанимационном отделении в **21.00** состояние крайне тяжёлое, преагональное на фоне геморрагического шока IV степени, ИВЛ. АД 60/20 мм рт.ст., анурия.

В **22.20**, **23.20** текущего дня и в **1.10** следующего — зафиксированы повторяющиеся остановки сердечной деятельности, выполнены реанимационные мероприятия по её восстановлению. 9 августа невролог констатировал гибель мозга. 11 августа выполнена трахеостомия.

12 августа в **16.00** — произошла очередная остановка сердечной деятельности, реанимационные мероприятия оказались не эффективны. Специалисты констатировали биологическую смерть.

[Сосудистое русло пустое, заместительная инфузионная терапия практически отсутствует, необходимого восполнения кровопотери нет. Похоже, именно здесь была пройдена «точка невозврата».]

Заключительный диагноз. Роды II в сроке 36 нед, разрывы шейки матки I—II степени, дородовое излитие околоплодных вод, состояние после хирургической коррекции ИЦН, ОАГА, атоническое маточное кровотечение, геморрагический шок III—IV степени, постреанимационная болезнь, ушивание разрывов шейки матки, нижнесрединная лапаротомия, экстирпация матки с правыми придатками и левой маточной трубой, дренирование брюшной полости, трахеостомия.

Комментарий SP. Оформление клинического диагноза, как мы видим, также вызвало большие затруднения. Типичные ошибки: заключительный клинический диагноз представлен хронологическим перечнем клинических состояний, оперативных вмешательств и осложнений. Это неверное оформление, поскольку подобная формулировка непригодна для статистического анализа и сопоставления с патологоанатомическим диагнозом. В рубрике «Основное заболевание» часто ошибочно приводят не нозологическую форму (болезнь), а осложнение, в том числе несмертельные осложнения беременности (состояние физиологической незрелости, раннее излитие околоплодных вод, первичная слабость или дискоординация родовой деятельности, тазовое предлежание, узкий таз и т.д.). В заключительном клиническом диагнозе при акушерских заболеваниях необходимо указывать подрубрики — оперативные вмешательства, осложнения реанимационных мероприятий и интенсивной терапии, патологические изменения плода и последа, а также продолжительность послеродового периода: от момента самопроизвольных родов или оперативного родоразрешения до момента смерти — в полных часах (первые сутки) или полных днях.

Представляем вашему вниманию должный вид клинического диагноза в обсуждаемом случае.

Основное заболевание: гипотоническое маточное кровотечение в ранний послеродовой период II преждевременных родов в сроке 36 нед с дородовым излитием околоплодных вод.

Осложнения: геморрагический шок IV, острая постгеморрагическая анемия, синдром полиорганной недостаточности.

Операция I: наложение клемм по Бакшееву.

Операция II: ушивание разрывов шейки матки.

Операция III: ниже-срединная лапаротомия, перевязка маточных, яичниковых сосудов, внутренних подвздошных артерий, экстирпация матки с правыми придатками и левой маточной трубой, дренирование брюшной полости.

Реанимационные мероприятия: интенсивная инфузионно-трансфузионная терапия, гемотрансфузии, продлённая ИВЛ, трахеостомия.

Фоновое заболевание: ОАГА, хирургическая коррекция ИЦН, анемия лёгкой степени, рецидивирующий кольпит, дисбиоз влагалища.

Патологоанатомическое заключение. Признаки и последствия геморрагического шока: ДВС-синдром, дистелектазы альвеол в лёгких, отёк лёгких, некротический нефроз, резкие дистрофические изменения паренхиматозных органов, тотальный некроз аденогипофиза, аноксический тотальный некроз головного мозга. Тромбоз правой яичниковой вены и его осложнения в виде тромбоза сегментарных и субсегментарных ветвей лёгочной артерии в нижних долях обеих лёгких с формированием геморрагических инфарктов. При исследовании удалённой матки с шейкой, правыми придатками и левой маточной трубой обнаружены надрывы и ушитые разрывы шейки матки.

Комментарий СР. Трагический исход во многом обусловлен неправильным выбором места для родоразрешения данной пациентки: высокая степень риска требовала госпитализации в учреждение II, а лучше — III уровня. Есть причины полагать, что гибель женщины (смерть мозга от аноксии, первый эпизод интраоперационной остановки сердечной деятельности) произошла именно вследствие неправильно оказываемой реанимационной и хирургической помощи, врачам стационара попросту не хватило опыта и оснащения для спасения женщины. Необходимость ожидания высококвалифицированных специалистов и прочих ресурсов для оказания интенсивной помощи оказалась для неё фатальной. Интересно, после случившейся трагедии появились ли в учреждении карбетоцин, мизопро-стол, гемостатический внутриматочный баллон?

Досье №2.

Поиск драгоценных отличий

Пациентка В., 33 года, повторнобеременная, повторнородящая. В анамнезе хронический пиелонефрит и хронический тонзиллит. Неоднократно лечилась в стационаре по поводу обострений хронических воспалительных заболеваний половых путей.

Беременность шестая по счёту, желанная. Первая беременность в 1998 году закончилась срочными родами. Родилась живая доношенная девочка массой 3400 г. Послеродовой период был осложнён гипотоническим маточным кровотечением. Вторая беременность завершилась искусственным абортom без осложнений, третья оказалась внематочной. Исходом четвёртой, неразвивающейся, беременности стало выскабливание стенок полости матки в 5–6 нед, пятая закончилась самопроизвольным абортom в сроке 12 нед и также потребовала *abrasio cavi uteri*.

Течение настоящей беременности

На учёте в женской консультации состоит с 12 нед, результатом первого обращения стала госпитализация по поводу угрозы самопроизвольного выкидыша. В 25 нед стационарное лечение угрозы преждевременных родов, диагностирована анемия лёгкой степени. В 32–33 нед — стационарное лечение по поводу угрозы преждевременных родов, установлена фетоплацентарная недостаточность. В 36 нед ОРВИ с подъёмом температуры тела до 38–39 °С.

Течение родов

В 0.45 28 марта 2013 года женщина поступила в акушерское отделение учреждения родовспоможения II уровня с жалобами на схваткообразные боли внизу живота с иррадиацией в поясничную область, возникшие в 22.00 накануне. Светлые околоплодные воды отошли в 0.30.

Комментарий СР. Здесь маршрутизация была правильной! Это важно, учитывая отягощённый акушерско-гинекологический анамнез и значительную степень риска.

При поступлении состояние удовлетворительное, температура — 36,5 °С, АД 110/70 мм рт.ст., пульс 78 уд./мин, ритмичный. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Схватки через 7–8 мин по 15–20 с. Положение плода продольное, предлежит головка плода. Сердцебиение плода 148 уд./мин, ясное, ритмичное. Количество баллов перинатального риска 23, степень риска средняя.

Данные влагалищного исследования: шейка матки укорочена до 0,5 см, цервикальный канал проходим для двух пальцев. Плодный пузырь отсутствует, головка плода прижата ко входу в малый таз. Подтекают светлые околоплодные воды. Диагональная конъюгата — 10 см. Крестцовая впадина средней ёмкости. Экзостозов в малом тазу нет.

Диагноз при поступлении. Беременность 40 нед. Головное предлежание плода. I период родов (латентная фаза). Раннее излитие околоплодных вод. ОАГА. Хронический тонзиллит в стадии ремиссии. Хронический пиелонефрит в стадии ремиссии. Анемия (?).

План родов: вести через естественные родовые пути с профилактикой кровотечения и гипоксии плода.

При осмотре в 3.00 общее состояние женщины удовлетворительное, головной боли нет, зрение ясное. АД 110/70 мм рт.ст. Схватки через 7–8 мин по 15–20 с. Сердцебие-

[Трагический исход во многом обусловлен неправильным выбором места для родоразрешения данной пациентки: высокая степень риска требовала госпитализации в учреждение II, а лучше — III уровня. Есть причины полагать, что гибель женщины произошла именно вследствие неправильно оказываемой реанимационной и хирургической помощи, врачам стационара попросту не хватило опыта и оснащения для спасения женщины.]



Впервые в Ростове-на-Дону

Семинар «Репродуктивный потенциал России» расширяет географию

В научной программе:

• Материнская и перинатальная смертность: тема неутихающих дискуссий • Приказ №572н: акценты и трудности его практического внедрения • Акушерские кровотечения. Школа практического врача • Органосохраняющие операции как осознанная необходимость • Постантибиотиковая эра: организационные шаги • Грудное вскармливание как противоинфекционная мера • Эколого-репродуктивный дисбаланс. Наше время

Приглашаем всех акушеров-гинекологов

Тел./факс: +7 (499) 346 3902; info@praesens.ru;
www.praesens.ru; группа ВКонтакте: vk.com/praesens



StatusPraesens
ProfMedia

ние плода ясное, ритмичное, 140 уд./мин. При влагалищном исследовании шейка матки сглажена, раскрытие 2–3 см. Плодный пузырь отсутствует. Предлагит головка плода над входом в малый таз. Воды подтекают светлые.

В диагноз вынесена первичная слабость родовой деятельности, с целью её коррекции решено начать родостимуляцию окситоцином под строгим мониторным контролем за состоянием плода. Спустя три часа, в 6.00, эффекта от проводимой родостимуляции окситоцином нет, принято решение об оперативном завершении родов.

Комментарий СР. История с родостимуляцией чрезвычайно туманна. Почему при существующей динамике укорочения шейки матки и раскрытия маточного зева выставлен этот диагноз и чем обосновывали вывод о неэффективности стимуляции, поскольку данных влагалищного исследования после начала введения окситоцина нет? Почему не был проведён второй тур родостимуляции?

В 6.15 начата лапаротомия, выполнено кесарево сечение в нижнем маточном сегменте. В 6.22 извлечён живой доношенный мальчик с оценкой по шкале Апгар 6–7 баллов, ребёнок передан неонатологу.

6.26. После удаления последа матка гипотоничная, дряблая. Произведено ушивание разреза двурядным викриловым швом. Введён окситоцин струйно 5 ЕД, метилэргометрин 0,1 мг, мизопро- стол 200 мг (*per os*) — без эффекта. Карбетоцин 100 мкг (1 мл) — эффект незначительный, кратковременный. Кровопотеря достигла 1000 мл. В операционную экстренно вызваны второй анестезиолог, заведующий акушерским отделением, лаборант.

Комментарий СР. Почему во время оперативного родоразрешения женщины с атоническим послеродовым кровотечением в анамнезе не была использована баллонная тампонада? Её применение могло бы помочь предотвратить массивную кровопотерю и необходимость хирургического гемостаза, а также сохранить матку.

7.30. Состояние пациентки соответствует геморрагическому шоку II степени. АД 105/67 мм рт.ст., пульс 93 уд./мин. Общая кровопотеря достигла 1200 мл, кровотечение продолжается. Решено начать хирургический гемостаз.

7.45. Под интубационным наркозом выполнена перевязка маточных и яичниковых артерий — без эффекта. Наложен гемостатический шов Перейра, кровотечение продолжается. Произве-

дена надвлагалищная ампутация матки без придатков, перевязка внутренних подвздошных артерий — без эффекта. Экстирпация культи шейки матки. Кровотечение удалось остановить. Дренирование брюшной полости, забрюшинного пространства. Гемостаз достигнут. Катетеризирована вторая локтевая вена.

10.20. Операция завершена.

Комментарий СР. Необходимо отметить, что был выполнен практически полный объём хирургических методов остановки кровотечения, однако ошибка в очередности выполнения этапов хирургического гемостаза дала увеличение продолжительности операции, а самое главное — увеличение объёма кровопотери, что в свою очередь способствовало ухудшению прогнозов выживаемости для данной пациентки. Неоправданно поздно катетеризировали вторую периферическую вену.

О том, с каким напряжением работали все участники описываемых событий, свидетельствует отсутствие отметок времени и измерений кровопотери на протяжении более 2 ч.

Общая кровопотеря в ходе операции составила 3800 мл, объём инфузионной терапии — 7919 мл. Протокол инфузий приведён ниже.

8.20. Кристаллоиды — 2500 мл, гидроксиэтилкрахмал — 1250 мл, альбумин 10% — 200 мл, перфторан — 400 мл.

8.45. Реинфузия аутоэритроцитов — 860 мл.

9.00. Свежезамороженная плазма — 1200 мл.

9.25. Эритроцитная масса — 1509 мл.

10.00. Реинфузия аутоэритроцитов — 860 мл.

Комментарий СР. Приятно отметить, что в данной клинической ситуации объём необходимой инфузионно-трансфузионной терапии адекватен объёму кровопотери и сбалансирован по составу.

При осмотре в реанимации в 15.00 того же дня: состояние тяжёлое, обусловлено геморрагическим шоком III, объёмом операции; больная на прод-



лѐнной ИВЛ, медикаментозно загружена. АД 140/90 мм рт.ст., пульс 88 уд./мин, температура тела — 36,9 °С. В лёгких аппаратное дыхание, хрипов нет. Диурез 50 мл/ч. Выделения по дренажу из влагалища 50 мл, по дренажам из брюшной полости 100 мл серозно-геморрагического отделяемого. Повязка умеренно промокла геморрагическим отделяемым. В общем анализе крови Hb — 91 г/л, время свѣртывания крови 1–2,3 мин.

На следующий день, 29 марта, в 10.00 состояние пациентки тяжѐлое, но стабильное. АД 130/80 мм рт.ст., пульс 86 уд./мин, температура тела 36,9 °С. Больная в сознании, адекватна, дышит самостоятельно, отвечает на вопросы. Кардиореспираторных, гемодинамических нарушений нет, диурез адекватный.

Через неделю после операции, 4 апреля, женщину перевели из акушерской реанимации в гинекологическое отделение, а 15 апреля выписали домой в удовлетворительном состоянии, новорождённого выписали на 22-е сутки жизни.

Заключительный диагноз. Гипотоническое маточное кровотечение при оперативном родоразрешении при II родах в срок. Геморрагический шок II–III степени, синдром ДВС. Интраоперационная перевязка маточных, яичниковых артерий, надвлагалищная ампутиация матки, перевязка внутренних подвздошных артерий, экстирпация культи шейки матки, дренирование брюшной полости. Продлѐнная ИВЛ.

Комментарий SP. Снова клинический диагноз составлен неправильно. Необходимо помнить об обязательном выделении таких определяющих понятий, как «Основное заболевание», «Осложнение», «Операции» и т.д. Дан пример верной формулировки диагноза для данной клинической ситуации.

Основное заболевание: гипотоническое маточное кровотечение при II срочных оперативных родах доношенным плодом в головном предлежании с ранним излитием околоплодных вод.

Осложнение: геморрагический шок II–III степени, синдром ДВС.

Операции: наложение компрессионных швов, перевязка маточных, яичниковых артерий, надвлагалищная ампутиация матки, перевязка внутренних подвздошных артерий, экстирпация культи шейки матки, дренирование брюшной полости.

Реанимационные мероприятия: интенсивная инфузионно-трансфузионная терапия, трансфузия свежзамороженной плазмы и эритроцитарной массы. Продлѐнная ИВЛ.

Фоновое заболевание: первичная слабость родовой деятельности. ОАГА.



Подводя итоги, следует отметить, что серьёзные ошибки, такие как нарушение очерѐдности этапов хирургического гемостаза, едва не привели к летальному исходу и во втором случае. Однако соблюдение маршрутизации, полный объѐм хирургических методов остановки кровотечения, корректная оценка кровопотери и адекватная инфузионно-трансфузионная терапия помогли сохранить пациентке жизнь. **SP**

Библиографию см. на с. 124–127.

ЛОМЕКСИН

Фентиконазол

Оригинальный
противогрибковый препарат
с широким механизмом
действия



Умейте
выбрать
лучшее

- Для местного лечения вульвовагинального кандидоза
- Двойной механизм противогрибкового действия
- Длительная антирецидивная защита
- Короткий курс терапии



Для медицинских работников
и специалистов здравоохранения

RECORDATI
www.rusfic.ru



Клини- ческий Про- то- кол

Для библиографических ссылок

• Радзинский В.Е., Галина Т.В., Костин И.Н., Гараев Ч.Г.

Предложения по актуализации действующего общероссийского
протокола по профилактике, диагностике и ведению
преждевременных родов // StatusPraesens. —

М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №6 (23). — С. 119–122.

StatusPraesens

время собирать камни

Предложения по актуализации действующего общероссийского протокола по профилактике, диагностике и ведению преждевременных родов

Эксперты: Виктор Евсеевич Радзинский, засл. деятель науки РФ, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН; Татьяна Владимировна Галина, докт. мед. наук, проф. той же кафедры, Игорь Николаевич Костин, докт. мед. наук, проф. той же кафедры; Челеби Гасанович Гараев, канд. мед. наук, доцент той же кафедры (Москва)

С тех пор как преждевременные роды в нашей стране вышли на новый пик актуальности, прошло уже 3 года. За это время накопился большой массив обновлённых данных, которые условно можно разделить на два больших блока. Первый, конечно же, касается научных открытий и внедрения в практику новых технологий и лекарственных молекул, — по сути, это «подарки» если не судьбы, то мировой науки в целом. Второй компонент обновления системы знаний по проблеме преждевременных родов дался нам гораздо труднее — по мере накопления практического опыта, когда мировые выкладки и собственные предположения «обкатывались» в типовых российских учреждениях родовспоможения, и далеко не всегда лишь III уровня.

Настоящей публикацией редакция SP хотела бы открыть общероссийскую дискуссию в стремлении собрать максимально возможный перечень предложений для обновления текущего протокола.

Полная версия протокола лежит на сайте Минздрава РФ*. В настоящей статье представлены лишь разделы, в которые, с нашей точки зрения, необходимо вносить дополнения. Обычным шрифтом приведён оригинальный текст текущего протокола, комментарии коллегии экспертов выделены цветным фоном.

К разделу «Введение»

«...Частота преждевременных родов в мире в последние годы составляет 5–10% и, несмотря на появление новых технологий, не снижается. В развитых

странах она растёт прежде всего в результате применения новых репродуктивных технологий¹.

На долю недоношенных детей приходится 60–70% случаев ранней неонатальной смертности, 50% неврологических заболеваний, в том числе ДЦП, нарушений зрения (вплоть до слепоты), слуха (вплоть до глухоты), тяжёлых хронических заболеваний лёгких².

Мертвоорождение при преждевременных родах наблюдается в 8–13 раз чаще, чем при своевременных. Но за последние десятилетия наметилась тенденция к снижению неонатальной и младенческой смертности

[Врачебная тактика при преждевременных родах зависит от гестационного срока, клинической картины, целостности плодного пузыря.]



* www.rosminzdrav.ru

недоношенных детей в развитых странах. Так, смертность детей с массой тела при рождении 1000–1500 г снизилась с 50 до 5‰, смертность детей с массой тела 500–1000 г — с 90 до 20‰...»

Комментарий экспертов СР. По данным Минздрава России, 2014 год ознаменовался беспрецедентным снижением почти в 3 раза (!) показателя младенческой смертности по сравнению с предыдущими годами — с 22,1 до 7,9 на 1 тыс. родившихся живыми, что, несомненно, связано с открытием перинатальных центров в регионах страны и правильной маршрутизацией пациенток, в том числе с угрожающими и начавшимися преждевременными родами. Несмотря на непродолжительный период (2012 год), прошедший со времени создания последнего протокола ведения преждевременных родов, к настоящему моменту в практике отечественного акушерства появились новые препараты, позволяющие оптимизировать лечебную тактику при недоношивании беременности.

К разделу «Классификация»

«Преждевременными называют роды, наступившие в сроки беременности от 22 до 37 нед (259 дней) начиная с первого дня последней нормальной менструации при регулярном менструальном цикле, при этом масса тела плода составляет от 500 до 2500 г...»

Комментарий экспертов СР. Желательно уточнить классификацию преждевременных родов и привести её в соответствие с требованиями ВОЗ, согласно которым преждевременные роды рекомендовано разделять в зависимости от гестационного срока:

- 1) 22–27 нед — очень ранние преждевременные роды;
- 2) 28–32 нед — ранние преждевременные роды;
- 3) 33–37 нед — преждевременные роды.

Такая градация связана в первую очередь с различной тактикой ведения и различными исходами беременности для плода.

К разделу «Диагностика преждевременных родов»

«...Диагностика преждевременных родов связана с определёнными трудностями, так как отсутствует специфическая симптоматика. Диагноз начала преждевременных родов может быть уточнён с помощью трансвагинального УЗИ с измерением длины шейки матки или определения фибронектина плода в шейечно-вагинальном секрете³...»

Комментарий экспертов СР. Более точное название — фетальный фибронектин. Это белок, в норме синтезируемый клетками хориона, необходим для плотного «сцепления» плодных оболочек с децидуальной оболочкой. В процессе родов ферменты расщепляют макромолекулы внеклеточного матрикса, в том числе фибронектин — так последний попадает в отделяемое цервикального канала.

Рутинное определение количества фибронектина и трансвагинальное измерение шейки матки у здоровых беременных для прогнозирования преждевременных родов бесполезны — доказательства улучшения перинатальных исходов отсутствуют.

Указанные методы не влияют на перинатальные исходы в общей популяции, однако имеют прогностическую ценность в группе женщин с преждевременными родами в анамнезе.

«...Альтернативным методом определения риска преждевременных родов выступает тест на выявление высокофосфорилированного протеина, связывающего инсулиноподобный фактор роста (ПСИФР-1; протеин децидуальной оболочки). При расслоении хориона и децидуальной оболочки децидуальные клетки повреждаются, децидуальный протеин попадает в цервикальный канал и определяется в цервикальном секрете⁴...»

Комментарий экспертов СР. В настоящее время существуют полосочные экспресс-тест-системы для определения указанного фактора.



К разделу «Врачебная тактика»

«...Врачебная тактика при преждевременных родах зависит от гестационного срока, клинической картины (угрожающие или начавшиеся [активные] преждевременные роды), целостности плодного пузыря и должна придерживаться следующих основных направлений:

1. Прогнозирование наступления преждевременных родов...»

Комментарий экспертов SP. Принципиально важным следует считать своевременное обращение за медицинской помощью пациенток с высоким риском преждевременных родов. Беременная из группы риска по недонашиванию должна быть информирована, что она должна срочно обратиться к врачу при:

- болях внизу живота или пояснице (тянущих или схваткообразных), чувстве давления;
- учащении мочеиспускания;
- изменении количества, цвета или запаха выделений из влагалища;
- локальной болезненности матки.

«...2. Повышение жизнеспособности плода (профилактика РДС плода).

3. Пролонгирование беременности для перевода матери в учреждения соответствующей группы, проведения профилактики РДС, подготовки к рождению недоношенного ребёнка.

4. Профилактика и лечение инфекционных осложнений, в том числе при преждевременном разрыве плодных оболочек...»

Комментарий экспертов SP. В российских реалиях уже давно прочно закрепилось деление учреждений родовспоможения на три уровня, максимальный из которых — III — представлен перинатальными центрами. Именно там должны происходить все без исключения преждевременные роды, для чего была создана система маршрутизации, которая эффективно функционирует во многих территориях страны. П. 3 указанного перечня должен гораздо жёстче постулировать необходимость транспортировки роженицы в учреждения родовспоможения III уровня.

Практика ведения беременных с угрожающими/начавшимися преждевременными родами показала не только необходимость выявления прогностических критериев преждевременных родов, но и целесообразность **начала токолиза ещё на амбулаторном этапе и во время транспортировки** в стационар III уровня. Такой принцип подхода стал возможен с появлением **атозибана**, что позволяет блокировать окситоциновые рецепторы и предупредить запоздалое (в активную фазу родов) поступление пациенток в родовспомогательное учреждение.

«...Для более точного прогнозирования преждевременных родов необходимо использовать комплексную оценку: клинические симптомы — данные объективного обследования...»

Комментарий экспертов SP. Для объективизации состояния женщины и плода следует оценивать характер сократительной активности матки, зарегистрированной с помощью кардиотокографа, и данные эхографического исследования.

Для прогнозирования преждевременных родов рутинное вагинальное исследование не обладает высокой информативностью, поэтому необходимо минимизировать это необоснованное вмешательство.

К разделу «Показания для профилактики РДС»

«...N.B. Спорным вопросом остаётся эффективность антенатальной кортикостероидной терапии при сроках более 34 нед. Возможно, лучшей рекомендацией на сегодняшний день может быть следующая: назначение АКТ при сроке беременности более 34 нед при имеющихся признаках незрелости лёгких плода...»

Комментарий экспертов SP. Указанная профилактическая схема особенно актуальна в отношении беременных, имеющих сахарный диабет 1-го и 2-го типа.

К разделу «Выбор токолитика»

«...Самыми распространёнными и наиболее изученными в плане материнских и перинатальных эффектов являются селективные β_2 -адреномиметики, представителями которых в нашей стране являются гексопреналина сульфат и фенотерол...»

Комментарий экспертов SP. Поиски новых форм токолиза обусловлены побочными эффектами β_2 -адреномиметиков: тахикардия, диспноэ, отёк лёгких, инфаркт миокарда у матери; тахикардия и острая гипоксия у плода и т.д.

На сегодняшний день наиболее безопасными препаратами токолиза являются блокаторы окситоциновых рецепторов (атозибан). Атозибан — препарат первой линии с принципиально иным, чем у β_2 -адреномиметиков, механизмом действия. Ингибитор рецепторов окситоцина практически равен по эффективности β_2 -адреномиметикам, но отличается от них отсутствием выраженных побочных эффектов. Именно эти факторы позволяют шире использовать атозибан, в том числе на этапе транспортировки, не опасаясь тяжёлых нежелательных явлений.

Препарат разрешён к применению при зарегистрированной сократительной деятельности матки и открытии маточного зева менее 4 см, а также беременным с подтеканием околоплодных вод при сроке от 23 до 30 нед.

В клинической практике принята трёхэтапная схема введения атозибана.

I этап. Болюсное (струйное) введение препарата в начальной дозе 6,75 мг/0,9 мл в течение 1 мин.

II этап. Сразу после введения болюсной формы начинают 3-часовую инфузию 100 мл раствора (из расчёта 90 мл физраствора плюс 10 мл атозибана, т.е. 2 флакона по 37,5 мг/5 мл).

III этап. Введение 300 мл раствора (270 мл физраствора и 30 мл атозибана, т.е. 6 флаконов по 37,5 мг/5 мл), которое осуществляют в течение 45 ч.

Показания для токолиза атозибаном:

- регулярные сокращения матки продолжительностью не менее 30 сек и частотой более 4 раз в течение 30 мин;
- раскрытие шейки матки от 1 до 3 см (0—3 см для нерожавшей женщины);
- возраст старше 18 лет;
- срок беременности от 24 до 33 нед;
- нормальная частота сердечных сокращений у плода.

«...Сульфат магния до настоящего времени остаётся одним из наиболее популярных препаратов токолитиков, несмотря на отсутствие у него явного токолитического эффекта. Использование в качестве токолита не рекомендуется⁵...»

Комментарий экспертов SP. Запрет на использование сульфата магния в качестве токолита должен быть более категоричным. Указание на «популярность препарата» нужно исключить. Важно указать противопоказания к применению сульфата магния: нарушение внутрисердечной проводимости, миастения, тяжёлая сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность.

К разделу «Методы родоразрешения»

«...Плановое КС по сравнению с вагинальными родами не улучшает исходов для недоношенного ребёнка, увеличивая материнскую заболеваемость. Поэтому вагинальные роды для недоношенного плода в головном предлежании предпочтительны, особенно при сроке беременности более 32 нед^{6,7}. КС должно проводиться по обычным акушерским показаниям. Данные об эффективности оперативного родоразрешения при тазовом предлежании противоречивы⁸. Выбор метода родоразрешения должен быть индивидуальным и основываться на клинических показаниях.

N.B. При ножном предлежании показано КС (B-3a)⁹.

Выбор вида разреза на матке во время КС зависит от срока беременности, предлежания плода, выраженности нижнего сегмента...»

Комментарий экспертов SP. С целью минимизации риска травматического повреждения плода целесообразно, не вскрывая плодный пузырь, **извлекать плод в «рубашке»**. Метод извлечения в целом плодном пузыре позволяет исключить механическое воздействие руки акушера на ткани недоношенного ребёнка (закон гидравлики — жидкость не сжимается), а инновационный способ извлечения вместе с плацентой — ещё и сохранить тепловую цепочку (перенести ребёнка в целом пузыре под лучистое тепло) и тем самым улучшить неонатальные исходы.

«...После рождения недоношенного ребёнка отсрочка пережатия пуповины на 30—120 сек (при отсутствии особых показаний) имеет ряд преимуществ по сравнению с ранним пережатием: снижается риск анемий, требующих гемотранфузии, и ВЖК (A-1a)¹⁰.»

Комментарий экспертов SP. Желательно дополнить: введение токолитиков, несмотря на развитие регулярной родовой деятельности и активную фазу родов, целесообразно продолжить (интранатальный токолиз) с целью профилактики быстрых и стремительных родов и улучшения маточно-плацентарного кровотока.

К разделу «Выжидательная тактика (без влагалищного осмотра)»

«...При родовом излитии околоплодных вод обязательно следует делать посев на культуру из шейки матки и влагалища сразу же после разрыва плодного пузыря...

...Антибиотикопрофилактику следует начинать сразу после постановки диагноза родового излития околоплодных вод и продолжать до рождения ребёнка (в случае задержки родов она может быть ограничена 7—10 сут)¹¹...»

Комментарий экспертов SP. Профилактическое назначение антибиотиков в течение 1-й недели после преждевременного излития околоплодных вод статистически значительно снижает инфекции у матери и плода. Однако результаты контролируемых клинических испытаний не продемонстрировали влияния антибиотикопрофилактики на перинатальную смертность.

При ведении беременных с родовым излитием вод необходимо придерживаться следующих принципов:

- ежедневная смена белья;
- смена стерильных одноразовых пелёнок — 3—4 раза в день или по мере загрязнения;
- оценка состояния матери (ежедневное измерение окружности живота, высоты стояния дна матки, оценка количества и характера изливаемых вод, термометрия и др.) и плода (дыхательные движения и двигательная активность);
- ультразвуковая оценка индекса амниотической жидкости;
- ежедневное определение содержания лейкоцитов и гемограммы у беременной;
- посев отделяемого из влагалища на микрофлору и чувствительность к антибиотикам каждые 5 дней;
- коррекция биоценоза влагалища и его заселения лактобактериями;
- отказ от влагалищных исследований.



Приглашаем читателей SP присоединиться к сбору предложений по дальнейшему усовершенствованию текущего протокола по преждевременным родам*. Уверены, что аккумуляция накопленного страной опыта может стать полезной инициативой для улучшения результатов нашей с вами работы. **SP**



* В группе ВКонтакте: https://vk.com/topic-17858597_31680133, на страницах журнала StatusPraesens, ждём писем на publish@praesens.ru.

Библиографию см. на с. 124—127.



V Конгресс
с международным участием

Ранние сроки беременности:

проблемы, пути решения, перспективы

Москва • РУДН • 21–23 мая 2015 года



МАРС



В НАУЧНОЙ ПРОГРАММЕ

- Пренатальная диагностика: новые горизонты и перспективы.
- Прегравидарная подготовка: обсуждаем стандарты, расставляем акценты.
- Беременность и вагинальный биоценоз: проблема на пике актуальности.
- Болезни XXI века: реалии коррекции до и во время гестации.
- Полипрагмазия при беременности: успешный опыт преодоления.
- Бесплодный брак: что могут современные технологии.
- Реабилитация и прегравидарная подготовка после прерывания беременности как обязательный элемент сохранения здоровья женщины.



StatusPraesens
препараты

Литература и источники:

Новости

1. Maternal Overweight and Obesity in Early Pregnancy and Risk of Infant Mortality. Medscape, 2014. — URL: www.medscape.com/viewarticle/836107_4.
2. Rizzo G.S., Sen S. Maternal obesity and immune dysregulation in mother and infant: A review of the evidence // Paediatr. Respir. Rev. 2014. Oct 22.
3. Poston L. Obesity in pregnancy: could lifestyle interventions work? // BMC Med. 2014. Vol. 12 (1). P. 201.
4. Premies' Social Challenges Persist in Young Adulthood. Medscape, 2014. — URL: www.medscape.com/viewarticle/838765.
5. Intrauterine Insemination May Have Similar Outcomes as IVF. Medscape, 2015. — URL: <http://www.medscape.com/viewarticle/838475>.

«Сверххранение преждевременные роды: новые результаты» Башмакова Н.В.

1. Демографические итоги I полугодия 2014 года (часть II) // Демоскоп Weekly. Институт демографии НИУ ВШЭ. 2014. №611–612. — URL: <http://www.demoscope.ru/weekly/2014/0611/barom05.php>.
2. Рождения слишком рано. Доклад о глобальных действиях в отношении преждевременных родов. Всемирная организация здравоохранения, 2014. — URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44864/8/9789244503430_rus.pdf.
3. Conde-Agudelo A. et al. Vaginal progesterone vs. cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation: a systematic review and indirect comparison metaanalysis // Am. J. Obstet. Gynecol. 2013. Vol. 208 (1). P. 420–435.
4. Alfirevic Z. et al. Vaginal progesterone, cerclage or cervical pessary for preventing preterm birth in asymptomatic singleton pregnant women with a history of preterm birth and a sonographic short cervix // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2013. Vol. 41 (2). P. 146–151.
5. Romero R. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data // Am. J. Obstet. Gynecol. 2012. Vol. 206 (2). P. 124–129.
6. Руденко Н.В. и др. Клинические особенности состояния здоровья глубоко недоношенных детей на первом и втором этапах выхаживания в Приморском крае // Современные проблемы науки и образования. 2012. №3. С. 20–25.
7. Лашкевич Е.Л. и др. Состояние здоровья недоношенных детей в течение первого года жизни // Охрана материнства и детства. 2009. №2 (14). С. 95–97.
8. Филькина О.М. и др. Заболеваемость недоношенных детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, к концу первого года жизни // Вестник Ивановской медицинской академии. 2010. Т. 15. №3. С. 49–53.
9. Berger T.M. et al. Perinatal care at the limit of viability between 22 and 26 completed weeks of gestation in Switzerland // Swiss Med. Weekly. 2011. Vol. 141. P. 141–150.
10. Rosstat, 2014. — URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/rus/statistics/population/healthcare.

«Атозибан: теперь и в России» Радзинский В.Е., Галина Т.В., Кирбасова Н.П., Гондаренко А.С.

1. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: Издательство StatusPraesens, 2011. 688 с.
2. Репродуктивное здоровье: Учебное пособие / ред. В.Е. Радзинский. М.: РУДН, 2011. 727 с.
3. Lee H.C., Lyndon A., Blumenfeld Y.J. et al. Antenatal Steroid Administration for Premature Infants in California // Obstet. Gynecol. 2011. Vol. 117 (3). P. 603–609.
4. Haram K., Mortensen J.H., Morrison J.C. Tocolysis for acute preterm labor: does anything work? // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2014. Vol. 3. P. 1–8.
5. Серов В.Н., Тютюник В.Л. Тактика лечения угрожающих преждевременных родов // Репродуктивная эндокринология. 2012. №5. С. 22–24.
6. Tocolysis for Women in Preterm Labour // RCOG Green-top Guideline №1b. 2011. 13 p.

7. Duckitt K., Thornton S., O'Donovan O.P., Dowswell T. Nitric oxide donors for treating preterm labour // Cochrane Database Syst. Rev. 2014. May 8. Iss. 5. Art. No. CD002860.
8. Гинипрал (Gynipral). Инструкция по применению, противопоказания, состав и цена, 3D-упаковка. — URL: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_1005.htm.
9. Driul L., Londero A.P., Adorati-Menegato A. et al. Therapy side-effects and predictive factors for preterm delivery in patients undergoing tocolysis with atosiban or ritodrine for threatened preterm labour // J. Obstet. Gynaecol. 2014. Vol. 34 (8). P. 684–689.
10. Flenady V., Reinebrant H.E., Liley H.G. et al. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour // Cochrane Database Syst. Rev. 2014. Iss. 6. Art. No. CD004452.
11. Трактоцил (Traktocil). Инструкция по применению, противопоказания и состав. — URL: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_51239.htm.
12. Menon R. Preterm birth: a global burden on maternal and child health // Pathog. Glob. Health. 2012. Vol. 106 (3). P. 139–140.
13. Nour N. Premature Delivery and the Millennium // Development Goal. Rev. Obstet. Gynecol. 2012. Vol. 5 (2). P. 100–105.
14. Blencowe H., Cousens S., Oestergaard M. et al. National, regional and worldwide estimates of preterm birth // The Lancet. 2012. Jun. Vol. 379 (9832). P. 216.
15. Гинекология: учебник / под ред. В.Е. Радзинского, А.М. Фукса. М.: Гэотар-Медиа, 2014. 1000 с.

«Гомеопатия: в поисках смысла» Линёва О.И.

1. Бурлакова Е.Б. Особенности действия сверхмалых доз биологически активных веществ и физических факторов низкой интенсивности // Российский химический журнал. 1999. Т. XLIII. №5. С. 3–11.
2. Линёва О.И. Применение гомеопатии в практике акушера-гинеколога: Пособие для врачей. Самара: ГУСО «Перспектива», 2011. 142 с.
3. Тираспольский И.В. Антигомотоксическая терапия в практике акушера-гинеколога: Краткое справочное руководство. М.: Арнебия, 2001. 288 с.
4. Homeopathy: An Introduction. — URL: <http://ncam.nih.gov/health/homeopathy>.
5. Linde K., Clausius N., Ramirez G. et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials // Lancet. 1997. Vol. 350. P. 834–843.
6. Aijing Shang, Karin Huwiler-Müntener, Linda Nartey et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homeopathy and allopathy Department of Social and Preventive Medicine, University of Berne, Berne, Switzerland // The Lancet. 2005–2002. Vol. 366, Iss. 9487. P. 691–692, Homeopathy and «the growth of truth», Jan P. Vandenbroucke. P. 705–706, Critics slam draft WHO report on homeopathy, Michael McCarthy P. 726–732.
7. Марьяновский А.А. Современная гомеопатия: признание официальной наукой // Биологическая медицина. 1998. С. 16–26.
8. Манухин И.Б., Каширина Т.Н., Тираспольский И.В. Применение гомеопатического метода в акушерстве: Метод. реком. М., 1998 18 с.
9. Шлигель А.С. Доказательная медицина. Перспективы для гомотоксикологии: Монография. М.: Арнебия, 2004. 224 с.
10. Шлигель А.С. Оценка эффективности антигомотоксической фармакотерапии в соответствии с принципами доказательной медицины // Биологическая медицина. 2002. №2. С. 56–64.
11. Котельников Г.П., Шлигель А.С. Доказательная медицина. Научно обоснованная медицинская практика: Монография. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 242 с.
12. Гаспарян Н.Д. Эффективность препарата Ремес при лечении климактерических расстройств в менопаузе // Медицина-2006. Матер. конкурсных работ. Биттнер. М., 2007. С. 37.
13. Руденко И.Е. Эффективность лечения дисменореи лекарственным средством Ремес // Медицина-2006. Матер. конкурсных работ. Биттнер. М., 2007. С. 55–56.
14. Линёва О.И. Клиническая эффективность комплексного гомеопатического препарата в лечении климактерического синдрома // Гинекология. 2012. №1. С. 23–26.
15. Линёва О.И. Опыт негормонального лечения климактерического синдрома // Доктор Ру. 2012. №7. С. 25–30.

16. Линёва О.И. Клиническая эффективность гомеопатического препарата Ремес в купировании межменструального болевого синдрома // Акушерство и гинекология. 2012. №7. С. 87–91.
17. Линёва О.И., Глухова М.В., Сумина Н.В., Энбошцева Г.В. Сравнительная эффективность негормональных препаратов в купировании климактерического синдрома с метаболическими нарушениями // Акушерство и гинекология. 2013. №12. С. 71–75.

«В «дружной» компании» Савичева А.М., Рыбина Е.В., Ипастова И.Д.

1. Sharma H., Tal R., Clark N.A., Segars J.H. Microbiota and Pelvic Inflammatory Disease // Semin. Reprod. Med. 2014. Jan. Vol. 32 (1). P. 43–49.
2. Олина А.А. Эпидемиологические и микробиологические аспекты неспецифических инфекционных заболеваний влагалища // Уральский медицинский журнал. 2008. №8. С. 160–163.
3. Липова Е.В., Радзинский В.Е. Дисбаланс микробиоты половых путей: новый диагноз или старые болезни // StatusPraesens. 2012. №2 (8). С. 27–35.
4. Buve A., Jaspers V., Crucitti T., Fichorova R.N. The vaginal microbiota and susceptibility to HIV // AIDS. 2014. Oct 23. Vol. 28 (16). P. 2333–2344.
5. Brotman R.M., Klebanoff M.A., Nansel T.R. et al. Bacterial vaginosis assessed by gram stain and diminished colonization resistance to incident gonococcal, chlamydial, and trichomonal genital infection // J. Infect. Dis. 2010. Dec 15. Vol. 202 (12). P. 1907–1915. [doi: 10.1086/657320. Epub 2010 Nov 10.]
6. Nardis C., Mosca L., Mastromarino P. Vaginal microbiota and viral sexually transmitted diseases // Ann Ig. 2013. Sep-Oct. Vol. 25 (5). P. 443–456. [doi:10.7416/ai.2013.1946.]
7. Taylor B.D., Darville T., Haggerty C.L. Does bacterial vaginosis cause pelvic inflammatory disease? // Sex Transm. Dis. 2013. Feb. Vol. 40 (2). P. 117–122.
8. Korn A.P., Bolan G., Padian N. et al. Plasma cell endometritis in women with symptomatic bacterial vaginosis // Obstet Gynecol. 1995. Mar. Vol. 85 (3). P. 387–90.
9. Donders G.G., Van Calsteren K., Bellen G. et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy // BJOG. 2009. Sep. Vol. 116 (10). P. 1315–1324. [doi: 10.1111/j.1471-0528.2009.02237.x. Epub 2009 Jun 17.]
10. Brettele F., Rozenberg P., Pascal A. et al. High Atopobium vaginae and Gardnerella vaginalis Vaginal Loads Are Associated With Preterm Birth // for the Groupe de Recherche en Obstetrique Gynecologie // Clin. Infect. Dis. 2014. Dec 1. [pii: ciu966. Epub ahead of print.]
11. Савидзинский А. Полимикробные сообщества: новая эра в микробиологии // StatusPraesens. 2014. №1 (18). С. 23–30.
12. Svare J.A., Schmidt H., Hansen B.B., Lose G. Bacterial vaginosis in a cohort of Danish pregnant women: prevalence and relationship with preterm delivery, low birthweight and perinatal infections // BJOG. 2006. Dec. Vol. 113 (12). P. 1419–1425.
13. Gillet E., Meys J.F., Verstraeten H. et al. Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a meta-analysis // BMC Infect. Dis. 2011. Jan. 11. Vol. 11. P. 10. [doi: 10.1186/1471-2334-11-1.]
14. Инфекции, передаваемые половым путём: Информационный бюллетень №110. Женева: ВОЗ, 2013.
15. Ozyurt E., Toykulyeva M.B., Danilyans I.L. et al. Efficacy of 7-day treatment with metronidazole + miconazole (Neo-Penotran) — a triple-active pessary for the treatment of single and mixed vaginal infections // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2001. Jul. Vol. 74 (1). P. 35–43.
16. Кира Е.Ф. Комбинированная терапия влагалищных инфекций // Гинекология. Т. 12. №1. С. 22–29.
17. Liu M.B., Xu S.R., He Y. et al. Diverse vaginal microbiomes in reproductive-age women with vulvovaginal candidiasis // PLoS One. 2013. Nov 12. Vol. 8 (11). P. e79812. [doi: 10.1371/journal.pone.0079812.eCollection2013.]
18. Jahic M., Mulavdic M., Nurkic J. et al. Clinical characteristics of aerobic vaginitis and its association to vaginal candidiasis, trichomonas vaginitis and bacterial vaginosis // Med. Arch. 2013. Dec. Vol. 67 (6). P. 428–430.

19. Доброхотова Ю.Э., Затикин Н.Г. Современные представления о механизмах развития дисбиоза влагалища // ОРЖИН. Акушерство. Гинекология. Репродукция. 2008. №1. С. 7–10.
 20. Никитенко И.Н. Современный взгляд на проблему бактериального вагиноза // Дерматология та венерология. 2014. №3 (65). С. 31–42.
 21. Marrazzo J.M. Interpreting the epidemiology and natural history of bacterial vaginosis: are we still confused? // Anaerobe. 2011. Vol. 17 (4). P. 186–190. [doi: 10.1016/j.anaerobe.2011.03.016. Epub 2011 Apr 16. Review.]
 22. Donders G.G.G. et al. Treatment of bacterial vaginosis: what we have and what we miss // Pharmacother. 2014. Vol. 15 (5). P. 645–657.
 23. Захарова Т.В. Бактериальный вагиноз и бактериальный вагинит: клиникомикробиологические варианты течения // Вестник новых медицинских технологий. 2008. Т. 15. №2. С. 192–195.
 24. Гомберг М.А., Соловьев А.М., Любопытова Д.А. Синдромный подход к терапии влагалищных выделений: все ли так просто? // Медицинский совет. 2007. №4. С. 44–50.
 25. Шалено К.В., Назарова В.В., Менухова Ю.Н. и др. Оценка современных методов лабораторной диагностики бактериального вагиноза // Журнал акушерства и женских болезней. 2014. Т. LXIII. №1. С. 26–29.
 26. Савичева А.М., Шипицына Е.В. Микробиота влагалища при бактериальном вагинозе. Аспекты диагностики и терапии // Медицинский совет. 2014. №9. С. 90–94.
 27. Лабораторная диагностика бактериального вагиноза: Методические рекомендации / Савичева А.М., Башмакова М.А., Красносельских Т.В. и др. СПб.: Изд-во Н-Л, 2011. 25 с.
 28. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2012 Division of STD Prevention January 2014. — URL: <http://www.cdc.gov/std/stats12/surv2012.pdf>.
 29. Sanchez S., Garcia P.J., Thomas K.K. et al. Intra-vaginal metronidazole gel versus metronidazole plus nystatin ovules for bacterial vaginosis: a randomized controlled trial // Am. J. Obstet. Gynecol. 2004. Dec. Vol. 191 (6). P. 1898–1906.
 30. Маклецова С.А., Рябинкина Т.С. Проблемы и перспективы диагностики и лечения бактериального вагиноза: что говорят эксперты // StatusPraesens. 2014. №3 (20). С. 47–57.
 31. Cagayan S., Bravo S.L., Fallarme A. Randomized, single-blind, one centre trial comparing the efficacy, safety and acceptability of 3 day versus 7 day treatment of Gynomax in vaginitis treatment. Contraversus in obstetrics, gynecology and infertility, 2009 (China, november 12–15).
 32. Sherrard J., Donders J., White D. 2011 European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge. — URL: http://www.iusti.org/regions/europe/pdf/2011/Euro_Guidelines_Vaginal_Discharge_2011.Intl_Jrev.pdf
 33. Савичева А.М., Шалено К.В., Назарова В.В., Менухова Ю.Н. Полнота восстановления вагинальной микрофлоры как критерий эффективности дуэнтальной терапии бактериального вагиноза // StatusPraesens. 2014. №3 (20). С. 33–37.
 34. Подзолкова Н.М. Результаты российского многоцентрового исследования эффективности различных терапевтических схем при рецидивирующих вульвовагинальных инфекциях (БИОС 2) // StatusPraesens. 2014. №3 (20). С. 38–45.
- ### «Гормональный штиль: всегда ясная погода» Симоновская Х.Ю., Маклецова С.М.
1. Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции. Адаптированный документ «Медицинские критерии приемлемости использования методов контрацепции ВОЗ, 4 изд-е, 2009». М.: ФГБУ НЦАГиП, 2012. 178 с.
 2. Депозитарий репродуктивного здоровья: молодые женщины. Пути формирования рациональных предположений к регуляции фертильности: Методическое руководство / М.Б. Хамошина; под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2013. 48 с.
 3. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Назарова Н.М. и др. Гормональная контрацепция: Руководство / под ред. В.Н. Прилепской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 256 с.
 4. Прилепская В.Н. Руководство по контрацепции // Москва: МЕДпресс-информ, 2010. 448 с.
 5. Тихомиров А.Л., Леденкова А.А. Сохранение репродуктивного здоровья в постабортном периоде // РМЖ. Акушерство и гинекология. 2012. №17. С. 1–3.

6. Armstrong C. ACOG Guidelines on Noncontraceptive Uses of Hormonal Contraceptives // Am. Fam. Physician. 2010. Vol. 82 (3). P. 288–295.
 7. Martin K.A., Barbieri R.L. Overview of the use of estrogen-progestogen contraceptives. UpToDate, Inc., 2014. — URL: http://curseonarm.net/UPDTDATE/contents/ mobipreview.htm?24/58/25505?source=see_link&anchor=H24.
 8. Hannaford P.C., Iversen L., Macfarlane T.V. et al. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study // BMJ. 2010. Vol. 340. P. c927.
 9. Шигацова Н.В., Пушкар В.А. Проблемы бесплодия у молодых женщин (обзор литературы) // Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России. 2011. №4. С. 1–14.
 10. Прилепская В.Н. Гормональная контрацепция: Клинические лекции. М.: ГЗОТАР-Медиа, 2014. 256 с.
 11. Serov V.N., Tumilovich L.G., Rubchenko T.I. Neuroendocrine syndrome with disorders of the reproductive functions: their clinical problems and pathogenesis // Akush Ginekolog (Mosk). 1989. Vol. (2). P. 10–14.
 12. Fiala Ch. et al. Early Medical Abortion: A practical guide for healthcare professionals. Editions de Santé 2012.
 13. Speroff L., Fritz M.A. Oral contraception // Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. P. 861–942.
 14. Bazin B., Thevenot R., Bursaux C., Paris J. Effect of norgestrel acetate, a new 19-n-progesterone derivative, on pituitary-ovarian function in women // Br. J. Obstet. Gynaecol. 1987. Vol. 94 (12). P. 1199–1204.
 15. Couzinet B., Young J., Kujas M. et al. The antigonadotropic activity of a 19-n-progesterone derivative is exerted both at the hypothalamic and pituitary levels in women // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. Vol. 84 (11). P. 4191–4196.
 16. Chabbert-Buffet N., Chassard D., Ochsenein E. Inhibition of ovulation by NOMAC/E2, a novel monophasic oral contraceptive combining norgestrel acetate and 17 β -oestradiol: a double-blind, randomised, dose-finding pilot study // Eur. J. Contracept. Reprod. Health. Care. 2011. Vol. 16 (2). P. 76–84.
 17. Christin-Maitre S., Serfaty D., Chabbert-Buffet N. Comparison of a 24-day and a 21-day pill regimen for the novel combined oral contraceptive, norgestrel acetate and 17 β -estradiol (NOMAC/E2): a double-blind, randomized study // Hum. Reprod. 2011. Vol. 26 (6). P. 1338–1347.
 18. Trussell J. Understanding contraceptive failure // Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2009. Vol. 23. P. 199–209.
 19. Zurwain R.K., Ayensu-Coker L. Innovations in contraception: a review // Clin. Obstet. Gynecol. 2007. Vol. 50. P. 425–439.
 20. Lete I. et al. Self-described impact of noncompliance among users of a combined hormonal contraceptive method // Contraception. 2008. Vol. 77. P. 276–282.
 21. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2011. 688 с.
 22. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. М.: МЕД-пресс-информ, 2008. 532 с.
 23. Пролонгированная контрацепция. Удобство как залог надежности / под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2014. 24 с.
 24. Grimes D.A., Jones L.B., Lopez L.M., Schulz K.F. Oral contraceptives for functional ovarian cysts // Cochrane Database Syst Rev. 2014. Iss. 4. Art. No. CD006134.
 25. Caserta D., Ralli E., Matteucci E. et al. Combined oral contraceptives: health benefits beyond contraception // Panminerva Med. 2014. Vol. 56 (3). P. 233–244.
 26. Механизмы формирования и принципы патогенетической терапии функциональных кист яичников: Клиническая лекция / М.А. Геворкян, И.Б. Манухин // Проблемы репродукции. 2011. №1. С. 22–27.
 27. Egarter C., Frey Tirri B., Bitzer J. et al. Reasons for choosing the pill, patch, or ring in the CHOICE study: a cross-sectional survey of contraceptive method selection after counseling // J. BMC Women's Health. 2013. Vol. 13. P. 9.
 28. Прилепская В.Н. и др. Контрацепция и консультирование: результаты международного проекта CHOICE в России // Планирование семьи. Материнство и детство. 2011. №6. С. 94–96.
 29. Гинекология: учебник / под ред. В.Е. Радзинского, А.М. Фукса. М.: Гэотар-Медиа, 2014. 1000 с.
- «Фитосила в новом формате»**
1. Du Y., Wolf I.K., Zhuang W. et al. Use of herbal medicinal products among children and adolescents in Germany // BMC Complement Altern. Med. 2014. Vol. 14. P. 218.
 2. Heinrich M. Quality and safety of herbal medical products: Regulation and the need for quality assurance along the value chains // Br. J. Clin. Pharmacol. 2015. [Epub ahead of print.]
 3. Шевченко Р. Пора по БАДам: обзор заседания Российской ассоциации фармацевтического маркетинга // Фармацевтическое обозрение. 2010. №6. С. 6–8.
 4. Csudor P., Boros K., Hohmann J. Low potency homeopathic remedies and allopathic herbal medicines: is there an overlap? // PLoS One. 2013. Sep 3. Vol. 8 (9). P. e74181.
 5. Carmichael A.R. Can Vitex Agnus Castus be Used for the Treatment of Mastalgia? What is the Current Evidence? // Evid. Based Complement Alternat. Med. 2008. Sep. Vol. 5(3). P. 247–250.
 6. Сотникова Л.С. и др. Состояние гормональной регуляции при фиброно-кистозной мастопатии // Мать и дитя. 2011. №1. С. 342–346.
 7. Сотникова Л.С. и др. Сочетание доброкачественной дисплазии молочных желез с вегетативной дисфункцией // Сибирский медицинский журнал. 2010. С. 94–96.
 8. Lipovac M., Chedraui P., Gruenhut C. et al. Improvement of postmenopausal depressive and anxiety symptoms after treatment with isoflavones derived from red clover extracts // Maturitas. 2010. Mar. Vol. 65 (3). P. 258–261.
 9. Geller S.E., Shulman L.P., van Breemen R.B. et al. Safety and efficacy of black cohosh and red clover for the management of vasomotor symptoms: a randomized controlled trial // Menopause. 2009. Nov-Dec. Vol. 16 (6). P. 1151–1166.
 10. Simoncini T., Garibaldi S., Fu X.D. et al. Effects of phytoestrogens derived from red clover on atherogenic adhesion molecules in human endothelial cells // Menopause. 2008. Vol. 15 (3). P. 542–550.
 11. Simoncini T., Fornari L., Mannella P. et al. Activation of nitric oxide synthesis in human endothelial cells by red clover extracts // Menopause. 2005. Jan-Feb. Vol. 12 (1). P. 69–77.
 12. Vaško L., Vašková J., Fejčáková A. et al. Comparison of some antioxidant properties of plant extracts from Origanum vulgare, Salvia officinalis, Eleutherococcus senticosus and Stevia rebaudiana. // In Vitro Cell Dev Biol. Anim. 2014. Vol. 50 (7). P. 614–622.
 13. Bleakney T.L. Deconstructing an adaptogen: Eleutherococcus senticosus // Holist Nurs. Pract. 2008. Vol. 22 (4). P. 220–224.
 14. Lim D.W., Kim J.G., Lee Y. et al. Preventive effects of Eleutherococcus senticosus bark extract in OVX-induced osteoporosis in rats // J. Ethnopharmacol. 2013. Vol. 148 (7). P. 798–8008.
 15. Maslov L.N., Guzarova N.V. Cardioprotective and antiarrhythmic properties of preparations from Leuzea carthamoides, Aralia mandshurica, and Eleutherococcus senticosus // Eksp. Klin. Farmakol. 2007. Vol. 70 (6). P. 48–54.
 16. Lee D., Park J., Yoon J. et al. Neuroprotective effects of Eleutherococcus senticosus bark on transient global cerebral ischemia in rats // J. Ethnopharmacol. 2012. Vol. 139 (1). P. 6–11.
 17. Simonová M.P., Lauková A., Chrastinová L. et al. Combined administration of bacteriocin-producing, probiotic strain Enterococcus faecium CCM7420 with Eleutherococcus senticosus and their effect in rabbits // Pol. J. Vet. Sci. 2013. Vol. 16 (4). P. 619–627.
 18. Kuo J., Chen K.W., Cheng I.S. et al. The effect of eight weeks of supplementation with Eleutherococcus senticosus on endurance capacity and metabolism in human // Chin. J. Physiol. 2010. Vol. 53 (2). P. 105–111.
 19. Abdel-Daim M.M., Abd Eldaim M.A., Hassan A.G. Trigonella foenum-graecum ameliorates acrylamide-induced toxicity in rats: Roles of oxidative stress, proinflammatory cytokines, and DNA damage // Biochem. Cell Biol. 2014. Vol. P. 1–7.
 20. Khurshed R., Rizwani G.H., Sultana V. et al. Antidepressant effect and categorization of inhibitory activity of monoamine oxidase type A and B of ethanolic extract of seeds of Trigonella foenum-graecum Linn // Pak J. Pharm Sci. 2014. Vol. 27 (5). P. 1419–1425.
 21. Joshi D.V., Patil R.R., Naik S.R. Hydroalcoholic extract of Trigonella foenum-graecum seed attenuates markers of inflammation and oxidative stress while improving exocrine function in diabetic rats // Pharm Biol. 2015. Vol. 53 (2). P. 201–211.
 22. Robert S.D., Ismail A.A., Wan Rosli W.I. Trigonella foenum-graecum seeds lowers postprandial blood glucose in overweight and obese individuals // J. Nutr. Metab. 2014. [2014:964873.]
 23. Радзинский В.Е. Лекарственные растения в акушерстве и гинекологии.
 24. Babula P., Klejduš B., Kovacik J. et al. Lanthanum rather than cadmium induces oxidative stress and metabolite changes in Hypericum perforatum. // J. Hazard Mater. 2014. Dec 31. Vol. 286C. P. 334–342.
 25. Rayburn W.F., Gonzalez C.L., Christensen H.D. et al. Impact of hypericum (St-John's-wort) given prenatally on cognition of mice offspring // Neurotoxicol. Teratol. 2001. Vol. 23 (6). P. 629–637.
 26. Iabichella M.L., Caruso C., Lugli M. The use of an extract of Hypericum perforatum and Azadirachta indica in a neuropathic patient with advanced diabetic foot // BMJ Case Rep. 2014. [2014. pii: bcr2014205706.]
 27. Chen X.P., Li W., Xiao X.F. et al. Phytochemical and pharmacological studies on Radix Angelica sinensis // Chin. J. Nat. Med. 2013. Vol. 11 (6). P. 577–587.
 28. Lai J.N., Wu C.T., Wang J.D. Prescription pattern of chinese herbal products for breast cancer in taiwan: a population-based study // Evid. Based Complement Alternat Med. 2012. [2012:891893.]
 29. Mu Q., Liu P., Hu X. et al. Neuroprotective effects of Buangyuan decoction on cerebral ischemia-induced neuronal damage // Neural Regen. Res. 2014. Vol. 9 (17). P. 1621–1627.
 30. Росстар, 2015. — URL: <http://www.gks.ru>.
 31. Проблема бесплодия в России: как ее решают. — URL: <http://www.stopbesplodie.ru/traditsionnaya-medicina/besplodie-v-rossii>.
 32. Borrelli L. Hearty breakfasts may boost fertility: great news for women struggling to conceive // Medical Daily. 2013. October 3. — URL: <http://www.medicaldaily.com/hearty-breakfasts-may-boost-fertility-great-news-women-struggling-to-conceive-258886>.
- «Опасная банальность» Ткаченко Л.В., Ординец И.М., Бриль Ю.А.**
1. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. CDC, 2014. 113 p.
 2. Байрамова Г.Р. Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз: клиника, диагностика, лечение: Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2013. 221 с.
 3. Eggimann P., Que Y.A., Revelly J.P., Pagani J.L. Preventing invasive candida infections. Where could we do better? // J. Hosp. Infect. 2014. Dec 16.
 4. Veraldi S., Milani R. Topical fenticonazole in dermatology and gynaecology. Current role in therapy // Drugs. 2008. Vol. 68 (15). P. 2183–2194.
 5. Прилепская В.Н. Вульвовагинальный кандидоз: принципы диагностики и лечения // Фарматека. 2010. №14. С. 54–59.
 6. Макаров И.О., Шешукова Н.А. Вагинальный кандидоз. Возможности лекарственной терапии // Акушерство гинекология репродукция. 2012. Том 6 №1. С. 16–19.
 7. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2011. С. 97.
 8. United Kingdom National Guideline on the Management of Vulvovaginal Candidiasis (2007) Clinical Effectiveness Group British Association of Sexual Health and HIV <http://www.bashh.org/documents/1798.pdf>
 9. Kalkanci A., Güzel A.B., Khalil I.I. et al. Yeast vaginitis during pregnancy: susceptibility testing of 13 antifungal drugs and boric acid and the detection of four virulence factors // Med. Mycol. 2012. Vol. 50 (6). P. 585–593.
 10. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Оптимизация лечения рецидивирующего кандидозного вульвовагинита // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2007. №3. С. 22–27.
 11. Antonopoulou S., Aoun M., Alexopoulos E.C. et al. Fenticonazole Activity Measured by the Methods of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing and CLSI against 260 Candida Vulvovaginitis Isolates from Two European Regions and Annotations on the Prevalent Genotypes // Antimicrob. Agents Chemother. 2009. Vol. 53 (5). P. 2181–2184.
 12. Murina F., Graziottin A., Felice R. et al. Short-course treatment of vulvovaginal candidiasis: comparative study of fluconazole and intra-vaginal fenticonazole // Minerva Ginecol. 2012. Vol. 64 (2). P. 89–94.
 13. Antonopoulou S., Aoun M., Alexopoulos E.C. et al. Fenticonazole activity measured by the methods of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing and CLSI against 260 Candida vulvovaginitis isolates from two European regions and annotations on the prevalent genotypes // Antimicrob. Agents Chemother. 2009. Vol. 53 (5). P. 2181–2184.
 14. Kovachev S., Nacheva A., Vacheva-Dobrevska R., Vasilev N. Combined single-day treatment in acute vulvovaginal candidosis // Akush. Ginekolog. (Sofia). 2009. Vol. 48 (6). P. 18–23.
 15. Veraldi S., Milani R. Topical fenticonazole in dermatology and gynaecology: current role in therapy // Drugs. 2008. Vol. 68 (15). P. 2183–2194.
 16. Fernández-Alba J., Valle-Gay A., Dibildox M. et al. Fenticonazole nitrate for treatment of vulvovaginitis: efficacy, safety, and tolerability of 1-gram ovules, administered as ultra-short 2-day regimen // Fentimex Mexican Study Group // J. Chemother. 2004. Vol. 16 (2). P. 179–186.
 17. Grazianni G., Cazzulani P., Barbadoro E. Toxicological and pharmacological properties of fenticonazole, a new topical antimycotic // Arzneimittel-forschung. 1981. Vol. 31 (12). P. 2145–2151.
 18. Малова И.О., Примак Н.Б., Афанасьева И.Г., Зиновьева Т.К. Острый вульвовагинальный кандидоз: старая проблема — новое решение // Клиническая дерматология и венерология. 2012. №4. С. 47.
 19. Радзинский В.Е., Артыкум Н.В., Берлев И.В. и др. Рандомизированное многоцентровое исследование эффективности применения 600 и 1200 мг препарата Ломексин в лечении кандидозного вульвовагинита у женщин репродуктивного возраста // Акушерство и гинекология. 2013. №2. С. 127–132.
 20. Макаров И.О., Шешукова Н.А. Вагинальный кандидоз. Возможности лекарственной терапии // Акушерство. Гинекология. Репродукция. 2012. Т. 6. №1. С. 16–19.
 21. Ling Z., Kong J., Liu F., Zhu H., Chen X., Wang Y. et al. Molecular analysis of the diversity of vaginal microbiota associated with bacterial vaginosis // BMC Genomics. 2010. Vol. 11 (7). P. 488.
 22. Czeizel A.E., Fladung B., Vargha P. Preterm birth reduction after clotrimazole treatment during pregnancy // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2004. Vol. 116 (2). P. 157–163.
 24. Morrison E.A., Cushman L.F. Prevention of preterm delivery // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 357 (19). P. 1979–1980.
 25. Roberts C.L., Rickard K., Kotsiou G., Morris J.M. Treatment of asymptomatic vaginal candidiasis in pregnancy to prevent preterm birth: an open-label pilot randomized controlled trial // BMC Pregnancy Childbirth. 2011. Vol. 11. P. 18.
 26. Andersen M.L., Tufik S., Colombo A.L. et al. Sudden unexpected death in children with epilepsy: the many faces of fungal pathogenicity // Med Hypotheses. 2012. Vol. 79 (2). P. 127–128.
 27. Sun Y., Vestergaard M., Christensen J. et al. Prenatal exposure to maternal infections and epilepsy in childhood: a population-based cohort study // Pediatrics. 2008. Vol. 121 (5). P. e1100–e1107.
 28. Gürkan T., Diker K.S., Haziroglu R. et al. In vitro infection of human fetal membranes with Candida species // Gynecol. Obstet. Invest. 1994. Vol. 37 (3). P. 164–167.
 29. Özer E., Ünlü M., Erşen A., Gülekli B. Intrauterine fetal loss associated with Candida glabrata chorioamnionitis: report of two cases // Turk Patoloji Derg. 2013. Vol. 29 (1). P. 77–79.
 30. Tan S.Q., Ng O.T., Khong C.C. Candida glabrata sepsis associated with chorioamnionitis in an IVF twin pregnancy: Should we deliver? // J. Obstet. Gynaecol. Res. 2014. Dec 16.
 31. Eggimann P., Que Y.-A., Revelly J.-P., Pagani J.-L. Preventing invasive candida infections. Where could we do better? // J. Hosp. Infect. 2014. [pii: S0195-6701(14)00371-5.]
 32. Delaloye J., Calandra T. Invasive candidiasis as a cause of sepsis in the critically ill patient // Virulence. 2014. Vol. 5 (1). P. 161–169.
 33. Pfarrer M., Diekema D., Rinaldi M. et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study: a 6.5-Year Analysis of Susceptibilities of Candida and Other Yeast Species to Fluconazole and Voriconazole by Standardized Disk Diffusion Testing // J. Clin. Microbiol. 2005. Vol. 43 (12). P. 5848–5859.

«Закрытое окно» Маринкин И.О., Кулешов В.М., Илизарова Н.А., Айдагулова С.В.

- Радзинский В.Е., Димитрова В.И., Майскова И.Ю. Независимая беременность: Руководство. М: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 200 с.
 - Agarwal A., Aponte-Mellado A., Premkumar B.J., Shagan A., Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2012. Vol. 10. P. 49.
 - Krieg S.A., Fan X., Hong Y. et al. Global alteration in gene expression profiles of deciduas from women with idiopathic recurrent pregnancy loss // *Mol. Hum. Reprod.* 2012. Vol. 18. №9. P. 442–450.
 - Shina A., Carp H.J. Recurrent pregnancy loss — beyond evidence based medicine // *Gynecol. Endocrinol.* 2012. Vol. 28. №12. P. 991–992.
 - Гольцамеда И.Д. и др. Методы диагностики рецептивности эндометрия при контролируемой овариальной стимуляции // *Таврический медико-биологический вестник.* 2011. №14 (3). С. 284–286.
 - Potdar N., Gelbaya T., Nardo L.G. Endometrial injury to overcome recurrent embryo implantation failure: a systematic review and meta-analysis // *Reprod. Biomed. Online.* 2012. Vol. 6. P. 561–571.
 - Delage G. et al. In-vitro endometrial secretion of human interleukin for DA cells/leukemia inhibitory factor by explant cultures from fertile and infertile women // *Hum. Reprod.* 1995. Vol. 10 (9). P. 2483–2488.
 - Илизарова Н.А., Маринкин И.О., Агеева Т.А. и др. Ультразвуковые и гистохимические маркеры индукции секреторной активности эндометрия при привычном невынашивании беременности // *Бюл. экпер. биол.* 2009. Т. 148. №10. С. 468–472.
 - Айдагулова С.В., Непомнящих Г.И., Галкина Ю.В. и др. Роль патологии фолликулярной ткани яичников в развитии овариальной дисфункции // *Бюл. экпер. биол.* 2007. Т. 144. №10. С. 452–457.
 - Сидельникова В.М. Оксидантный стресс и привычная потеря беременности // *Фарматека.* 2008. №14. С. 32–35.
 - Manolea M.M., Gavrilă O.A., Popescu F.C. et al. The importance of immunohistochemical evaluation of the vascular changes from the decidua and placenta in recurrent pregnancy loss // *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2012. Vol. 53. №2. P. 363–368.
 - Aidagulova S.V., Zhornik T.M., Nepomnyashchikh D.L. et al. Modification of the endothelium in placental insufficiency and microangiopathies // *Bull. Exper. Biol. Med.* 2009. Vol. 147. №5. P. 650–654.
 - Xu B., Sun X., Li L. et al. Pinopodes, leukemia inhibitory factor, integrin-β3, and mucin-1 expression in the peri-implantation endometrium of women with unexplained recurrent pregnancy loss // *Fertil. Steril.* 2012. Vol. 98. №2. P. 389–395.
- «Предотвратить неверную расшифровку КТГ плода» Редман К., Мулден М.
- Visser G.H., Huisjes H.J. Diagnostic value of the unstressed antepartum cardiotocogram // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1977. Vol. 84 (5). P. 321–326.
 - Bernardes J., Costa-Pereira A., Ayres-de-Campos D. et al. Evaluation of interobserver agreement of cardiotocograms // *Int. J. of Gynaecol. Obstet.* 1997. Vol. 57 (1). P. 33–37.
 - Chauhan S.P., Klausner C.K., Woodring T.C. et al. Intrapartum nonreassuring fetal heart rate tracing and prediction of adverse outcomes: Interobserver variability // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 199 (6). P. 623.e1–5.
 - Devoe L., Golde S., Kilman Y. et al. A comparison of visual analyses of intrapartum fetal heart rate tracings according to the new national institute of child health and human development guidelines with computer analyses by an automated fetal heart rate monitoring system // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000. Vol. 183 (2). P. 361–366.
 - Bracero L.A., Roshanfekr D., Byrne D.W. Analysis of antepartum fetal heart rate tracing by physician and computer. // *J. of Maternal Fetal Medicine.* 2000. Vol. 9 (3). P. 181–185.
 - Reddy A., Moulden M., Redman C.W. Antepartum high-frequency fetal heart rate sinusoidal rhythm: computerized detection and fetal anemia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009. Vol. 200 (4). P. 407.e1–6.
 - NHS Litigation Authority (2012) Ten Years of Maternity Claims: An Analysis of NHS Litigation Authority Data. NHS Litigation Authority, London.
 - Shaxted E.J., Jenkins H.M. Fetal death immediately following normal antenatal fetal heart rate pattern. Case report // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1981. Vol. 88 (7). P. 747–748.
 - Stillbirth and Neonatal Death Society (2012) Preventing babies' deaths: What needs to be done SANDS, London.
- «Груз нелетальных мутаций — проблема XXI века» Пустотина О.А.
- Pietrzik K., Bailey L., Shane B. Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics // *Clin. Pharmacok.* 2010. Vol. 49 (8). P. 535–548.
 - B vitamins and folate chemistry, analysis, function and effects / ed. V.R. Preedy. London: RSC, 2013. 888 p
 - Herbert Victor D. Linked Folic Acid to Anemia // *The New York Times.* 2002. [Эл. ресурс.] — URL: <http://www.nytimes.com/2002/11/21/nyregion/dr-victor-d-herbert-75-linked-folic-acid-to-anemia.html>.
 - Trabetti E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardio-cerebrovascular risk // *J. Appl. Genet.* 2008. Vol. 49. P. 267–282.
 - Morris M.S., Jacques P.F., Rosenberg I.H., Selhub J. Circulating unmetabolized folic acid and 5-methyltetrahydrofolate in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive test performance in American seniors // *Am. J. Clin. Nutr.* 2010. Vol. 91. P. 1733–1744.
 - McNulty H., Pentieva K., Hoey L. Ward M. Homocysteine, B-vitamins and CVD // *Proc. Nutr. Soc.* 2008. Vol. 67 (2). P. 232–237.
 - Vogel S., Meyer K., Fredriksen A. et al. Serum folate and vitamin B12 concentrations in relation to prostate cancer risk — a Norwegian population-based nested case-control study of 3000 cases and 3000 controls within the JANUS cohort // *Int. J. Epidemiol.* 2013. Vol. 42 (1). P. 201–210.
 - Громова О.А., Торшин И.Ю. Применение фолевой кислоты в акушерско-гинекологической практике: Метод. реком. М., 2010. 53 с.
 - Joh H.K., Giovannucci E.L., Bertrand K.A. et al. Predicted plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of renal cell cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* 2013. Vol. 105 (10). P. 726–732.
 - Stevens V.L., McCullough M.L., Sun J., Gapsur S.M. Folate and other one-carbon metabolism-related nutrients and risk of postmenopausal breast cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort // *Am. J. Clin. Nutr.* 2010. Vol. 91 (6). P. 1708–1715.
 - Koren G. Folic acid and colorectal cancer: unwarranted fears // *Can Fam. Physician.* 2011. Aug. Vol. 57 (8). P. 889–890; Пустотина О.А., Буюе Ю.С. Редкий случай токсикодермии у беременной // *Акуш и гинек.* 2002. №3. С. 53–54.
 - Bortolus R., Blom F., Filippini F. et al. Prevention of congenital malformations and other adverse pregnancy outcomes with 4.0 mg of folic acid: community-based randomized clinical trial in Italy and the Netherlands // *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014. Vol. 13 (14). P. 166.
 - Bodnar L.M., Himes K.P., Venkataramanan R. et al. Maternal serum folate levels at early pregnancy and risk of preterm birth // *Am. J. Clin. Nutr.* 2010. Vol. 92. P. 864–871.
 - Wien T.N., Pike E., Wisloff T. et al. Cancer risk with folic acid supplements: a systematic review and meta-analysis // *BMJ Open.* 2012. Vol. 2 (1). P. e000653.
 - Приказ Минздрава России об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» от 1 ноября 2012 г. №572.
 - Lamers Y., Prinz-Langenohl R., Bramswig S., Pietrzik K. Red blood cell folate concentrations increase more after supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate than with folic acid in women of childbearing age // *Am. J. Clin. Nutr.* 2006. Vol. 84 (1). P. 156–161.
 - Cunningham F., Leveno K., Bloom S. et al. Hematological disorders // *Williams Obstetrics.* 23rd ed. New York: McGraw-Hill, 2009.
 - Cridler K.S., Yang T.P., Berry R.J., Bailey L.B. Folate and DNA methylation: a review of molecular mechanisms and the evidence for folate's role // *Adv. Nutr.* 2012. Vol. 3 (1). P. 21–38.
 - Muller T., Jugel C., Muhlack S. et al. Methyl group-donating vitamins elevate 3-o-methylidopa in patients with Parkinson disease // *Clin. Neuropharmacol.* 2013. Vol. 36 (2). P. 52–54.
 - Kidd P.M. Alzheimer's disease, amnesic mild cognitive impairment, and age-associated memory impairment: current understanding and progress toward integrative prevention // *Altem. Med. Rev.* 2008. Vol. 13. P. 85–115.
 - Smith A.D., Kim Y.L., Refsum H. Is folic acid food for everyone? // *Am. J. Clin. Nutr.* 2008. Vol. 87 (3). P. 517–533.
 - Duthie S.J. Folate and cancer: how DNA damage, repair and methylation impact on colon carcinogenesis // *J. Inherit. Metab. Dis.* 2011. Vol. 34. P. 101–109.
 - Yang I.V., Schwartz D.A. Epigenetic mechanisms and the development of asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. Vol. 130 (6). P. 1243–1255.
 - Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group // *Lancet.* 1991. Vol. 338. P. 131–137.
 - Ahrens K., Yazdy M.M., Mitchell A.A., Werler M.M. Folic acid intake and spina bifida in the era of dietary folic acid fortification // *Epidemiology.* 2011. Vol. 22 (5). P. 731–737.
 - Shi Y., Li J., Chen C., Gong M. 5-methyltetrahydrofolate rescues alcohol-induced neural crest cell migration abnormalities // *Mol. Brain.* 2014. Vol. 7 (1). P. 67.
 - Greenberg J.A., Bell S.J., Guan Y. et al. Folic Acid Supplementation and Pregnancy: More Than Just Neural Tube Defect Prevention // *Rev. Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 4 (2). P. 52–59.
 - Lumley J. et al. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007. Iss. 4. Art. No. CD001056.
 - Blencowe H. et al. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders // *Int. J. Epidemiol.* 2010. Vol. 39 (1). P. 10–21.
 - Bentley S., Hermes A., Phillips D. et al. Comparative effectiveness of a prenatal medical food to prenatal vitamins on hemoglobin levels and adverse outcomes: a retrospective analysis // *Clin. Therapeut.* 2011. Vol. 33. P. 204–210.
 - Van Beynum M. et al. Protective effect of periconceptional folic acid supplements on the risk of congenital heart defects: a registry-based case-control study in the northern Netherlands // *Eur. Heart J.* 2010. Vol. 31 (4). P. 464–471.
 - Czeizel A.E., Puho E.H., Langmar Z. et al. Possible association of folic acid supplementation during pregnancy with reduction of preterm birth: a population-based study // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2010. Vol. 148. P. 135–140.
 - Daly L.E. et al. Folate levels and neural tube defects: implications for prevention // *J. Am. Med. Assoc.* 1995. Vol. 274 (21). P. 1698–1702.
 - Fekete K., Berti C., Trovato M. et al. Effect of folate intake on health outcomes in pregnancy: a systematic review and meta-analysis on birth weight, placental weight and length of gestation // *Nutr. J.* 2012. Vol. 11. P. 75–86.
 - Williams P.J., Bulmer J.N., Innes B.A., Pipkin F. Possible roles for folic acid in the regulation of trophoblast invasion and placental development in normal early human pregnancy // *Biol. Reprod.* 2011. Vol. 84. P. 1148–1153.
 - Salerno P., Bianchi F., Pierini A. et al. Folic acid and congenital malformation: scientific evidence and public health strategies // *Ann. Ig.* 2008. Vol. 20 (6). P. 519–530.
 - Kim M.W., Hong S.C., Choi J.S. et al. Homocysteine, folate and pregnancy outcomes // *J. Obstet. Gynaecol.* 2012. Vol. 32 (6). P. 520–524.
 - Periconceptional folic acid and multivitamin supplementation for the prevention of neural tube defects and other congenital abnormalities // *Fetal Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.* 2009. Vol. 85 (4). P. 260–268.
 - Czeizel A.E., Puri M., Kaur L. et al. MTHFR C677T polymorphism, folate, vitamin B12 and homocysteine in recurrent pregnancy losses: a case control study among north Indian women // *J. Perinat. Med.* 2013. Vol. 41 (5). P. 549–554.
 - Micic O., Muresan M., Antal L. et al. The influence of homocysteine and oxidative stress on pregnancy outcome // *J. Med. Life.* 2012. Vol. 5 (1). P. 68–73.
 - Shiraishi M., Haruna M., Matsuzaki M. Validity and reproducibility of folate and vitamin B (12) intakes estimated from a self-administered diet history questionnaire in Japanese pregnant women // *Nutr. J.* 2012. Vol. 11. P. 15.
 - Pietrzik K., Bailey L., Shane B. Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics // *Clin. Pharmacokinet.* 2010. Vol. 49 (8). P. 535–548.
 - Hogeeven M., Blom H.J., den Heijer M. Maternal homocysteine and small-for-gestational-age offspring: systematic review and meta-analysis // *Am. J. Clin. Nutr.* 2012. Vol. 95. P. 130–136.
 - Szegedi S.S., Castro C.C., Koutmos M., Garrow T.A. Betaine-homocysteine s-methyltransferase-2 is an s-methylmethionine-homocysteine methyltransferase // *J. Biol. Chem.* 2008. Vol. 283. P. 8939–8945.
 - Xiao Y., Zhang Y., Wang M. et al. Plasma S-adenosylhomocysteine is associated with the risk of cardiovascular events in patients undergoing coronary angiography: a cohort study // *Am. J. Clin. Nutr.* 2013. Vol. 98. P. 1162–1169.
 - Naess A., Christiansen S.C., Romundstad P.R. et al. Prospective study of homocysteine and MTHFR 677TT genotype and risk for venous thrombosis in a general population—results from the HUNT 2 study // *Br. J. Haematol.* 2008. Vol. 141. P. 529–535.
 - Potter K. Homocysteine and cardiovascular disease: should we treat? // *Clin. Biochem. Rev.* 2008. Vol. 29. P. 27–30.
 - Green R. Indicators for assessing folate and vitamin B-12 status and for monitoring the efficacy of intervention strategies // *Am. J. Clin. Nutr.* 2011. Vol. 94 (2). P. 666S–672S.
 - James A.H. Venous thromboembolism in pregnancy // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009. Vol. 29 (3). P. 326–331.
 - Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. 5-е изд. М.: Трида-Х, 2011. 896 с.
 - Vollet S.E., Refsum H., Irgens L.M. et al. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study // *Am. J. Clin. Nutr.* 2000. Vol. 71. P. 962–968.
 - Peng H.Y., Man C.F., Xu J., Fan Y. Elevated homocysteine levels and risk of cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies // *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* 2015. Vol. 16 (1). P. 78–86.
 - Liu N.B., Li J., Qi J.F. et al. Methylenetetrahydrofolate Reductase 677TT Genotype may be Associated with an Increased Lung Cancer Risk in North China: An Updated Meta-Analysis. // *Med. Sci. Monit.* 2014. Vol. 20. P. 2817–2823.
 - Rai V. Methylenetetrahydrofolate Reductase A1298C Polymorphism and Breast Cancer Risk: A Meta-analysis of 33 Studies // *Ann Med. Health Sci. Res.* 2014. Vol. 4 (6). P. 841–851.
 - Fang X.Y., Xu W.D., Huang Q. et al. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and colon cancer risk: a meta-analysis. // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2014. Vol. 15 (19). P. 8245–8250.
 - Wong Y., Almenda O.P., McCaul K.A. et al. Homocysteine, Frailty, and All-Cause Mortality in Older Men: The Health in Men Study // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2013. Vol. 68 (5). P. 590–598.
 - Thaler C.J. Folate Metabolism and Human Reproduction // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2014. Vol. 74 (9). P. 845–851.
 - Timmermans S., Jaddoe V.W., Hofman A. et al. Periconception folic acid supplementation, fetal growth and the risks of low birth weight and preterm birth: the Generation R Study // *Br. J. Nutr.* 2009. Vol. 10. P. 777–785.
 - Rai V., Yadav U., Kumar P., Yadav S.K. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism is not risk factor for Down syndrome in North India // *Indian J. Hum. Genet.* 2014. Vol. 20 (2). P. 142–147.
 - Bukowski R., Malone F.D., Porter F.T. et al. Preconceptional folate supplementation and the risk of spontaneous preterm birth: a cohort study // *PLoS Med.* 2009. Vol. 6. P. e000061.
 - Prinz-Langenohl R., Bramswig S., Tobolski O. et al. (6S)-5-methyltetrahydrofolate increases plasma folate more effectively than folic acid in women with the homozygous or wild-type 677C,T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase // *Br. J. Pharmacol.* 2009. Vol. 158. P. 2014–2021.
 - Гинекология: учебник / под ред. В.Е. Радзинского, А.М. Фукса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1000 с.
- «Материнство в детстве» Григорьева Е.Е., Рябинкина Т.С.
- Chandra-Mouli V., Camacho A.V., Michaud P.A. WHO guidelines on preventing early pregnancy and poor reproductive outcomes among adolescents in developing countries // *J. Adolesc. Health.* 2013. Vol. 52 (5). P. 517–522.

2. Cappa C., Wardlaw T., Langevin-Falcon C., Diers J. Progress for children: a report card for adolescents // Lancet. 2012. Vol. 79 (9834). P. 2323–2325.
3. Family Planning Saves Lives, 4th Edition. 2009. Washington: Population Reference Bureau, 2009. 25 p.
4. Collison D., Dey C., Hannah G., Stevenson L. Income inequality and child mortality in wealthy nations // J. Public. Health. (Oxf). 2007. Vol. 29 (2). P. 114–117.
5. Ст. 54 закона «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» от 22 ноября 2011 года.
6. Дикке Г.Б. Медикаментозный аборт в России: реалии и перспективы // StatusPraesens. М.: StatusPraesens. 2014. №5 (22). С. 96–101.
7. Women and health: today's evidence, tomorrow's agenda. Geneva: WHO, 2009. 10 p.
8. Хамошина М.Б. и др. Экстренная контрацепция: возможности, проблемы, перспективы // StatusPraesens. 2011. №1 (4). С. 27–31.
9. Ganchimeg T. et al. Pregnancy and childbirth outcomes among adolescent mothers: a World Health Organization multicountry study // BJOG. 2014. Vol. 121. Suppl. 1. P. 40–48.
10. State of World Population 2014. N.Y.: UNFPA, 2014. 126 p.
11. The global problem of obstetric fistula. San Jose (California): The Fistula Foundation, 2013. — URL: <http://www.fistulafoundation.org/pdf/The-GlobalProblemofObstetricFistula.pdf>.
12. The State of the World's Children 2011: Age of adolescence. N.Y.: UNICEF, 2011. 148 p.
13. Якимович В.С., Егоричева Е.В. Взаимосвязь показателей здоровья и физической подготовленности студенческой молодежи с дефицитом массы тела // Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта. 2012. №5 (87). С. 173–177.
14. Казидзева Е.Н., Веневцев Ю.Л. Особенности функционального состояния подростков и молодых людей с синдромом вегетативной дисфункции и артериальной гипертензией в зависимости от массы тела // Вестник новых медицинских технологий. 2012. №1. — URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2012-1/3760.pdf>.
15. Куликов А.М. Анемии у подростков // Terra Medicanova. 2009. №3. С. 20–23.
16. Пражское исследование и политика государства по регулированию рождаемости. По материалам публикаций Генри П. Дэвида // StatusPraesens. 2011. №2 (5). С. 58–61.
17. The Millennium Development Goals Report 2014. N.Y.: United Nations, 2014. 59 p.
18. Предупреждение ранней беременности и профилактика нарушений репродуктивного здоровья среди подростков в развивающихся странах. Призыв к действию. Женева: ВОЗ, 2014. — URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70813/9/WHO_FWC_MCA_12_02_rus.pdf.
19. National survey of family growth, 2011–2013. Maryland: CDC, 2012. 52 p.
20. How universal is access to reproductive health? A review of the evidence. N.Y.: UNPF, 2010. 52 p.
21. Ahman E., Shah I.H. New estimates and trends regarding unsafe abortion mortality // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2011. Vol. 115 (2). P. 121–126.
22. CDC. Selected practice recommendations for contraceptive use, 2013: adapted from the World Health Organization selected practice recommendations for contraceptive use, 2nd ed. // MMWR Recomm. Rep. 2013. Vol. 62 (RR-05). P. 1–60.
23. Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции, адаптированный документ «Медицинские критерии приемлемости использования методов контрацепции ВОЗ, 4-е изд.». М.: ФГУ «НЦАГИП им. В.И. Кулакова» МЗСР РФ, 2012. 178 с.
24. Кузнецова И.В. Гормональная контрацепция у подростков и молодежи // Трудный пациент. 2010. №8. С. 13–15.
25. Villa P., Suriano R., Ricciardi L. Low-dose estrogen and drospirenone combination: effects on glycoinsulinemic metabolism and other cardiovascular risk factors in healthy postmenopausal women. // Fertil. Steril. 2011. Vol. 95 (1). P. 158–163.
26. Dinger J., Minh T.D., Buttman N., Bardenheuer K. Effectiveness of oral contraceptive pills in a large U.S. cohort comparing progestogen and regimen // Obstet. Gynecol. 2011. Vol. 117(1). P. 33–40.
27. Christin-Maitre S., Serfaty D., Chabbert-Buffet N. et al. Comparison of a 24-day and a 21-day pill regimen for the novel combined oral contraceptive, norgestrel acetate and 17 β -estradiol (NOMAC/E2): a double-blind, randomized study // Hum. Reprod. 2011. Vol. 26 (6). P. 1338–1347.
28. Dinger J., Bardenheuer K., Heinemann K. Cardiovascular and general safety of a 24-day regimen of drospirenone-containing combined oral contraceptives: Final results from the International Active Surveillance Study of Women Taking Oral Contraceptives // Contraception. 2014. Vol. 89 (4). P. 253–263.
29. Девочка-подросток как пациент. Эндокринная гинекология физиологического пубертата: оптимальный минимум коррекции. Информационный бюллетень / И.В. Кузнецова. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2014. 20 с.
30. Tan J.K., Ediriweera C. Efficacy and safety of combined ethinyl estradiol/drospirenone oral contraceptives in the treatment of acne // Int. J. Womens Health. 2010. Vol. 1. P. 213–221.
31. Koltun W., Maloney J.M., Marr J., Kunz M. Treatment of moderate acne vulgaris using a combined oral contraceptive containing ethinylestradiol 20 μ g plus drospirenone 3mg administered in a 24/4 regimen: a pooled analysis // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2011. Vol. 155 (2). P. 171–175.
32. Кузнецова И.В., Уварова Е.В., Коновалов В.А. Проблемы гормональной контрацепции у подростков // Репродуктив. здоровье детей и подростков. 2008. №6. С. 71–82.
33. Wiesinger H., Eydele U., Richard F. et al. Bioequivalence evaluation of a folate-supplemented oral contraceptive containing ethinylestradiol/drospirenone/levomefolate calcium versus ethinylestradiol/drospirenone and levomefolate calcium alone // Clin. Drug. Investig. 2012. Vol. 32 (10). P. 673–684.
34. Morrison H.I., Schaubel D., Desmeules M., Wigle D.T. Serum folate and risk of fatal coronary heart disease // JAMA. 1996. Vol. 275 (24). P. 1893–1896.
35. Chang S.C. et al. Role of MTHFR polymorphisms and folate levels in different phenotypes of sporadic colorectal cancers // Int. J. Colorectal. Dis. 2007. Vol. 22 (5). P. 483–489.
36. Lajous M., Romieu I., Sabia S. et al. Folate, vitamin B₁₂ and postmenopausal breast cancer in a prospective study of French women // Cancer Causes Control. 2006. Vol. 17(9). P. 1209–1213.
37. Miller A.L. The methylation, neurotransmitter, and antioxidant connections between folate and depression // Altern. Med. Rev. 2008. Vol. 13 (3). P. 216–226.
38. Astorg P. et al. Association of folate intake with the occurrence of depressive episodes in middle-aged French men and women // Br. J. Nutr. 2008. Vol. 100 (1). P. 183–187.
39. Czeizel A.E. Periconceptional folic acid and multivitamin supplementation for the prevention of neural tube defects and other congenital abnormalities // Birth. Defects. Res. A. Clin. Mol. Teratol. 2009. Vol. 85 (4). P. 260–268.
40. Мальцева Л.И., Павлова Т.В. Генетические аспекты гестоза // Практическая медицина. 2011. №6 (54). С. 7–11.
41. Kim M.W. et al. Homocysteine, folate and pregnancy outcomes // J. Obstet. Gynaecol. 2012. Vol. 32. P. 520–524.
42. Binia, Contreras A.V., Canizales-Quinteros S. et al. Geographical and ethnic distribution of single nucleotide polymorphisms within genes of the folate/homocysteine pathway metabolism // Genes Nutr. 2014. Vol. 9 (5). P. 421.
43. Сандакова Е.А. Гостева Е.О. Препараты фолиевой кислоты и беременность у женщин с врожденными пороками развития плода в анамнезе // StatusPraesens. 2013. №4 (15). С. 48–52.
44. Спиричев В.Б. Научное обоснование применения витаминов в профилактических и лечебных целях. Сообщение 1: Недостаток витаминов в рационе современного человека: причины, последствия и пути коррекции // Вопросы питания. 2010. Т. 79. №5. С. 4–14.
45. Гинекология. Учебник / Под ред. В.Е. Радзинского, А.М. Фукса. М.: Гостар-Медиа, 2014. 1000 с.

«Время собирать камни» Радзинский В.Е., Галина Т.В., Костин И.Н., Гагаев Ч.Г.

1. Alfirevic Z., Allen Coward F., Molina F. et al. Targeted therapy for threatened preterm labor based on sonographic measurement of the cervical length: a randomized controlled trial // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2007. Vol. 29. P. 47–50.
2. Slattery M.M., Morrison J.J. Preterm delivery // Lancet. 2002. Vol. 360. P. 1489–1497.
3. Alfirevic Z., Allen Coward F., Molina F. et al. Targeted therapy for threatened preterm labor based on sonographic measurement of the cervical length: a randomized controlled trial // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2007. Vol. 29. P. 47–50.
4. Ходжаева З.С., Сидельникова В.М. Эффективность применения новых диагностических тестов для определения начала родовой деятельности и несвоевременного излития околоплодных вод // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2007. Т. 6. №1. С. 47–51.
5. Doyle L.W., Crowther C.A., Middleton P. et al. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009. Iss. 1. CD004661.
6. Grant A., Penn Z.J., Steer P.J. Elective or selective caesarean delivery of the small baby? A systematic review of the controlled trials // Br. J. Obstet. Gynaecol. 1996. Vol. 103. P. 1197–2000.
7. Effer S.B., Moutquin J.M., Farine D. et al. Neonatal survival rates in 860 singleton live births at 24 and 25 weeks gestational age. A Canadian multicentre study // Br. J. Obstet. Gynaecol. 2002. Vol. 109. P. 740–745.
8. Wolf H., Schaap A., Bruinse H.W. et al. Vaginal delivery compared with caesarean section in early preterm breech delivery: a comparison of long term outcome // Br. J. Obstet. Gynaecol. 1999. Vol. 106. P. 486–491.
9. Rabe H., Reynolds G.J., Diaz-Rosello J.L. Early versus delayed umbilical cord clamping in preterm infants // Cochrane Library. 2009. Vol. 1.
10. Ventura S.J., Martin J.A., Taffel S.M. et al. Advance report of final natality statistics, 1993 // Monthly Vital Statistics Report from the Centers For Disease Control and Prevention. 1995. Vol. 44 (3S). P. 1–88.
11. Schrag S., Gorwitz R., Fultz-Butts K., Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC // MMWR Recomm. Rep. 2002. Vol. 51 (RR-11). P. 1–22.



Нам пишут

В начале декабря в адрес редакции поступило письмо от читательницы, где она указала на неточности в журнале SP#22. Мы провели редакционное расследование.

Действительно, в статью «Вагинальные выделения: когда в товарищах согласие... есть» вкралась досадная ошибка (см. с. 73–74). Доксициклина моногидрат в самом деле не имеет отношения к фторхинолонам, это антибиотик тетрациклинового ряда. В остальном же — рекомендация применять доксициклин в случае неэффективности джозамицина в отношении *M. genitalium* — верна.

Второе замечание нашей читательницы о том, что опубликованная в вышеуказанной статье рекомендация применять доксициклин в качестве средства для лечения микоплазменной инфекции у беременных, не соответствует истине. Подобное утверждение касалось лишь джозамицина, а в абзаце в целом идет речь о препаратах для лечения микоплазменной инфекции.

Большое спасибо за внимание к нашему журналу и за неравнодушие.

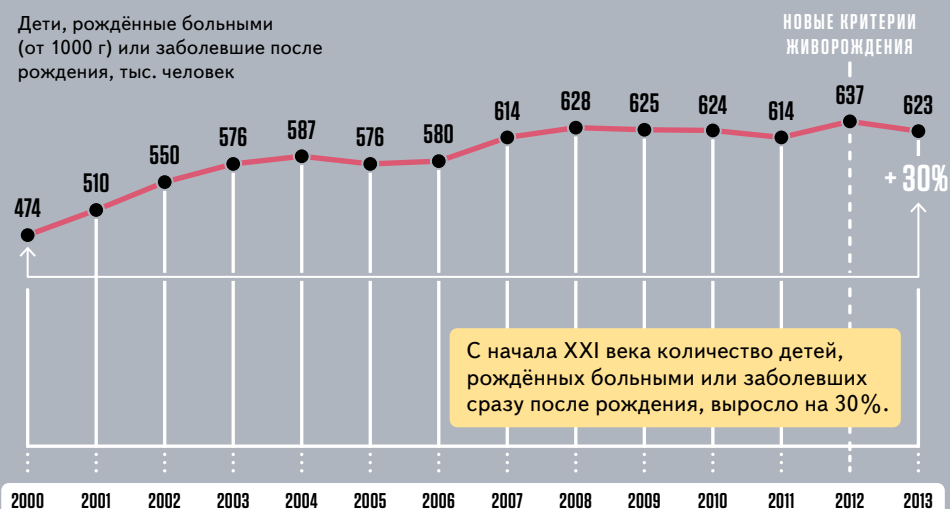
ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ И НЕДОНОШЕННЫЕ ДЕТИ: ВЕК НЕЗДОРОВЬЯ? *



ДЕТСКАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ РАСТЁТ

Увеличение количества преждевременных родов — одна из причин растущей детской заболеваемости: 75–90% недоношенных детей вынуждены «идти по жизни» с различными болезнями.

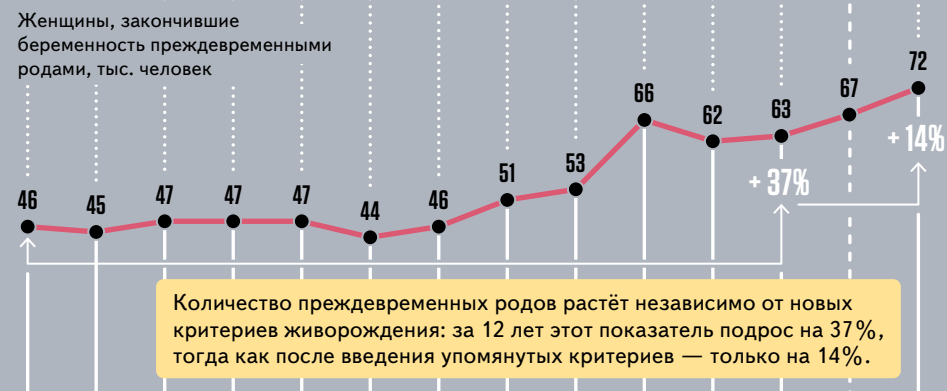
Дети, рождённые больными (от 1000 г) или заболевшие после рождения, тыс. человек



ЧАСТОТА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ РАСТЁТ

При рождении недоношенного ребёнка с массой тела менее 999 г выживают в среднем 50% из них.

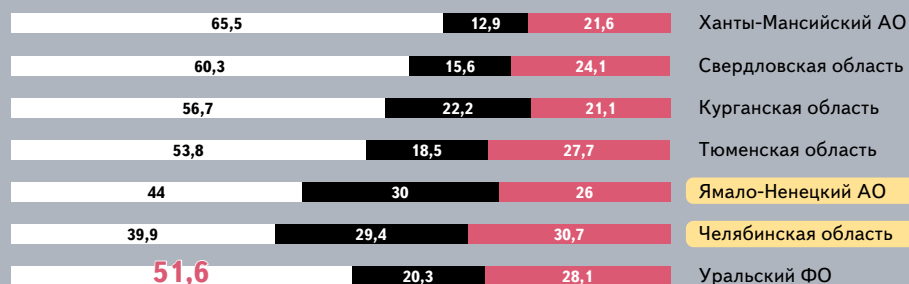
Женщины, закончившие беременность преждевременными родами, тыс. человек



ВЫЖИВАЕТ КАЖДЫЙ ВТОРОЙ МАЛОВЕСНЫЙ НОВОРОЖДЁННЫЙ

В аутсайдерах по перинатальным исходам при преждевременных родах регионы, где отсутствуют перинатальные центры и не налажена маршрутизация.

Перинатальные исходы для родившихся с экстремально низкой массой тела, % (по данным Уральского федерального округа в 2013 году)



* Состояние здоровья беременных, рожениц, родильниц и новорождённых. Росстат, 16.02.2014. — URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/#.