

АКУШЕРУ-ГИНЕКОЛОГУ – ВРАЧУ И ЧЕЛОВЕКУ

StatusPraesens

гинекология акушерство бесплодный брак

#1 [24] 04 / 2015 / StatusPraesens

ISSN 2074-2347
9 772074 234773
15001



тема
No
номера

Scientia unescamus*

знанием объединимся

РУДН 55 лет: Репутация, Уверенность, Динамика, Наука • Глобальный консенсус по эндометриозу 2013 года как «дорожная карта» лечебного воздействия • «Эпидемия» ВПР: меняем изменяемое • ВЗОМТ и постантибиотиковая эра • Папилломавирусная инфекция: опасный микровраг • КТГ-мониторинг: единый знаменатель клинических трактовок • Держите матку в тонусе: новый токолитик • Пероральные пробиотики: вопросы и ответы • Клинический случай: типичный, незаурядный, наглядный

* девиз РУДН



Дорогие коллеги!

Понятие «реформы» уже прочно вошло в нашу повседневность. Местами спорное, реформирование далеко не в последнюю очередь коснулось акушерско-гинекологической службы. Несмотря на некоторые сложности, главный результат этих изменений достигнут: показатели материнской и перинатальной смертности в России снизились. В сравнении со статистикой 2000 года в 2013 году материнская смертность сократилась почти в 3,5 раза, а младенческая — в 1,9. Таким образом, наша страна выполнила четвертую и пятую цели развития тысячелетия. И это действительно огромное достижение, которым по праву может и должна гордиться акушерско-гинекологическая служба страны. Главную роль здесь сыграли, безусловно, перинатальные центры. Эта новая для России организационная форма чрезвычайно быстро накопила практический опыт и взяла на себя ответственность за наиболее тяжёлые клинические случаи в акушерстве и неонатологии. Сегодня уже очевидна безальтернативность внедрения маршрутизации и мощного переосмысления принципов работы амбулаторного звена службы.

Учитывая вызовы времени, у нас нет иного пути, кроме самосовершенствования. Врачебная профессия — одна из немногих, где образование должно быть непрерывным, где успешные наработки необходимо как можно шире внедрять в практику и где «репродуктивное завтра» — это не просто слова, а цель ежедневного, кропотливого и высокопрофессионального труда.

Консультант группы советников и консультантов
ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии
и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова»,
докт. мед. наук, проф. **О.Г. Фролова**

status

гинекология акушерство

#1 [24]

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



Главный редактор: засл. деятель науки РФ, проф. Виктор Евсеевич Радзинский

Директор журнала: канд. мед. наук Светлана Александровна Маклецова

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

Арт-директор: Алиса Володина

Руководитель редакции: канд. мед. наук Игорь Александрович Алеев

Заместитель руководителя редакции: Ольга Александровна Катаева

Ответственные редактора номера: Татьяна Анатольевна Добрецова,
Ольга Александровна Катаева.

Выпускающие редакторы: Наталья Лёвкина, Чулпан Даянова

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

Сергей Александрович Князев, Ольга Дмитриевна Руднева

Вёрстка: Юлия Скучоткина, Роман Рябов. **Инфографика:** Вадим Ильин, Александр Киреев,
Лина Разгулина. **Корректор:** Елена Сосегова

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

Медицинские и литературные редакторы: Татьяна Добрецова, Ольга Катаева, Татьяна
Рябинкина, Юлия Бриль, Хильда Симоновская, Ирина Ипастова, Татьяна Рыжова,
Мargarита Труш, Елена Акуленко

Отдел подписки: Ирина Митрошенкова

Учредитель журнала 000 «Медиабюро Статус презенс» (121615, Москва, Рублёвское шоссе, д. 14, корп. 3, оф. 64). Торговая марка и торговое имя StatusPraesens являются исключительной собственностью 000 «Статус презенс» / Издатель журнала. Журнал печатается и распространяется 000 «Медиабюро Статус презенс» (105082, Москва, ул. Большая Почтовая, д. 26в, стр. 2, оф. 618) / Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций (свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ №ФС 77-34773 от 23 декабря 2008 г.) / Тираж 5000 экз. Цена свободная / Подписано в печать — 30 марта 2015 г. / Адрес и телефон редакции: 105082, Москва, ул. Большая Почтовая, д. 26в, стр. 2, бизнес-центр Post&Plaza, 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. Шоккеевская, 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. Обложка: Алиса Володина. В журнале использованы фотоматериалы фотобанков: Shutterstock, iStock, Лори.

© 000 «Статус презенс»

© 000 «Медиабюро Статус презенс»

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

raeSen

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Радзинский Виктор Евсеевич

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Оразмурадов Агамурад Акмамедович (Москва)
Ордянец Ирина Михайловна (Москва)
Пасман Наталья Михайловна (Новосибирск)
Пекарев Олег Григорьевич (Новосибирск)
Пенжоян Григорий Артёмович (Краснодар)
Пестрикова Татьяна Юрьевна (Хабаровск)
Подзолкова Наталия Михайловна (Москва)
Посисеева Любовь Валентиновна (Москва)
Прилепская Вера Николаевна (Москва)
Протопопова Наталья Владимировна (Иркутск)
Рыжков Валерий Владимирович (Ставрополь)
Рымашевский Александр Николаевич (Ростов-на-Дону)
Савельева Галина Михайловна (Москва)
Савельева Ирина Сергеевна (Москва)
Салов Игорь Аркадьевич (Саратов)
Семятов Саид Дмитриевич (Москва)
Серов Владимир Николаевич (Москва)
Серова Ольга Фёдоровна (Москва)
Сидорова Ираида Степановна (Москва)
Сичинава Лали Григорьевна (Москва)
Табакман Юрий Юрьевич (Москва)
Ткаченко Людмила Владимировна (Волгоград)
Тотчиев Георгий Феликсович (Москва)
Трубникова Лариса Игнатьевна (Ульяновск)
Туманова Валентина Алексеевна (Москва)
Уварова Елена Витальевна (Москва)
Фаткуллин Ильдар Фаридович (Казань)
Федорович Олег Казимирович (Краснодар)
Фролова Ольга Григорьевна (Москва)
Фукс Александр (Нью-Йорк, США)
Хамадянов 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

11 УНИВЕРСИТЕТ

РУДН 55 лет: Репутация, Уверенность, Динамика, Наука

Интервью с ректором РУДН, докт. физ.-мат. наук, проф., акад. РАН В.М. Филипповым

22 НОВОСТИ

26

Имплантационная контрацепция — долгожданное решение

Заведующим кафедрами акушерства и гинекологии медицинских вузов о расширении программы вузовского и последиplomного образования

29 АНАТОМИЯ ДОСТОВЕРНОСТИ

Держите матку в тонусе

Резервы снижения кровопотери при абдоминальном родоразрешении: результаты рандомизированного многоцентрового исследования

Радзинский В.Е., Галина Т.В., Кирбасова Н.П., Маркарян Н.М.

39 CONTRA-VERSION

ИППП: зачем нужны новые схемы лечения?

Противомикробная терапия ИППП: от новостей к решениям

Бриль Ю.А.

48 CONTRA-VERSION

Эндометриоз и беременность: время на вес золота

Дидрогестерон в комплексной терапии бесплодия при лёгких формах эндометриоза

Леваков С.А., Шешукова Н.А., Большакова О.В.

57 VIA SCIENTIARUM

Эндометриоз: эмпирическая терапия?!

Глобальный консенсус по эндометриозу 2013 года: пересмотр диагностических и лечебных стратегий

Бриль Ю.А.

64

«Суррогатные» колонизаторы: эффект троянского коня

Пероральные пробиотики в коррекции вагинальных дисбиозов

Радзинский В.Е., Добрецова Т.А.

73 дискуссионный
клуб

Не обороняться — атаковать!

Папилломавирусная инфекция: возможности комбинированного лечения

Маклецова С.А., Рябинкина Т.С.

80

Витамины и репродукция: шквал новых данных

Обогащение рациона беременных микронутриентами: обзор новых данных

Маклецова С.А.

status Praesens

гинекология акушерство бесплодный брак

СОДЕРЖАНИЕ НОМЕРА

88

Интернет-ледокол

93

РАБОТА НАД
ОШИБКАМИ

SOS! «Эпидемия» ВПР!

Врождённые пороки развития: возможности профилактики и реальная практика

Рябинкина Т.С.

Одна из самых сложных в современном российском акушерстве проблем — недостаточная эффективность пренатального скрининга ВПР в первой половине гестации. Несмотря на заявленную точность большинства скрининговых программ (около 85%), на деле во многих российских регионах положительный результат скрининга получают едва ли у половины плодов с ВПР.

103

РОДЗАЛ

Единый знаменатель клинических трактовок

КТГ-мониторинг: от субъективного к достоверному

Гагаев Ч.Г., Рябинкина Т.С., Добрецова Т.А.

113

CASUISTICA

Обманчивая простота

Разбор клинического случая. Вторичная брюшная беременность

Оразмурадов А.А., Дёмина О.А., Ковалёв В.А., Алаев Д.С.

119

КЛИНИЧЕСКИЙ
ПРОТОКОЛ

Анестезия беременных с ожирением

Национальные клинические рекомендации по анестезиологическому обеспечению беременных с ожирением

Маршалов Д.В., Шифман Е.М., Петренко А.П., Куликов А.В., Заболотских И.Б.

126

ЛИТЕРАТУРА И ИСТОЧНИКИ

учиться, учиться и ещё раз учиться...

О необходимости непрерывного последипломного образования
и возможностях его получения сегодня



Главный редактор
проф. Виктор Радзинский

Совсем недавно завершились торжества, посвящённые 55-летию Российского университета дружбы народов. Это очередной этап в жизни уникального учебного заведения, где впервые в Советском Союзе университетобразующим стал именно **медицинский факультет**. Подробное интервью ректора университета, председателя Высшей аттестационной комиссии РФ, проф. Владимира Михайловича **Филиппова** (см. на с. 11) освещает путь, который был пройден университетом и медицинским факультетом.

Кратко подведя итог уже сделанному, обозначив **приоритеты** вуза на будущее, ректор чётко указал на немыслимость существования социума без **интеграции в мировую систему**, и прежде всего — в систему образования.

Это было ярко подтверждено на прошедшей 2–3 апреля VI Общероссийской конференции с международным участием «Медицинское образование — 2015», где министр здравоохранения проф. В.И. Скворцова ясно обозначила вектор радикальных изменений, которые коснутся в первую очередь **последипломного образования**.

С моей точки зрения, самым существенным будет появление с 2016 года **образовательных сертификатов**, сформированных по образцу и подобию родовых сертификатов. Этот документ, включающий 3–4 модуля для освоения теории и практики, обучения на симуляторах, получения практических навыков, врач сможет направить в тот вуз, который он выберет сам.



Именно поэтому учебным заведениям, осуществляющим последипломное, а ныне — **непрерывное медицинское образование**, придётся всерьёз задуматься о качестве предоставляемых образовательных услуг. Современное последи-

[Подавляющее большинство ошибок, исков к врачам, жалоб на них в Росздравнадзор связаны с дефектами **должного образования**: недостаток знаний, недостаток предвидения того, к чему может привести то или иное действие.]

пломное образование в России будет вынуждено отвечать всем аккредитационным требованиям, в том числе весьма затратным (например, симуляционные центры).

Причём, по мнению министра здравоохранения, самое главное — это то, что врачи будут «голосовать ногами», когда понесут талоны своих образовательных сертификатов в то или иное учебное заведение. Ведь именно сертификаты по своей сути — те деньги, за счёт которых и сможет существовать (или, увы, не сможет) в будущем тот или иной вуз. А вузов сегодня в стране много: 42 в системе Министерства здравоохранения и 35 в системе Министерства образования и науки.

пускников и вообще для всех, кто хочет попробовать легализовать свой диплом за границей.

В упомянутом учебнике нет никаких хитростей; тематика практически традиционна. Все, кто бывает на международных конгрессах, видят, что мировое акушерско-гинекологическое сообщество интересуют те же проблемы, что и российских специалистов. Однако возникают вопросы в подходах к решению клинических задач: какие-то определённо лучше за рубежом, однако есть целый ряд таких, в которых в России достигнуты лучшие результаты. И чтобы после окончания университета в России нашим выпускникам-иностранцам не надо было перечувствовать себя дома, в этом учебнике приведены

чаще — в случае не-лечения тех заболеваний, которые не имеют доказанных методов оздоровления пациентов.

Как найти золотую середину? Вероятно, у нас нет иной альтернативы, кроме качественного непрерывного медицинского образования как нового этапа в развитии отечественной медицины, о чём и шла речь выше. Отрадна мысль об уже достигнутых успехах на пути регионализации и особенно маршрутизации, которые уже дали весьма значимый эффект. Этих результатов не было бы, если бы в своё время не были построены перинатальные центры и не была организована правильная работа в большинстве из них. К сожалению, все возможности реализованы не везде, и об этой проблеме мы будем говорить и на страницах журнала, и на ближайшем семинаре в Сочи. Поднимем вопрос и о том, что же остаётся уделом I этапа, в ЦРБ. Все учреждения этого уровня не могут быть ликвидированы: страна большая, дороги плохие, зачастую их вообще нет, особенно в труднопроходимых местностях. Санитарная авиация не всесильна из-за погодных ограничений. По этим причинам мысль о I этапе и ляжет в основу будущей общественной дискуссии.

А впереди новое обсуждение революционного, замечательного в момент выхода 572-го приказа (продолжателя №808). В течение 5 лет мы уже воочию наблюдаем его достоинства (их очень много) и недостатки — их тоже хватает. Это замечают, об этом говорят врачи, работающие на передовой, на I–II уровнях, что, в свою очередь, требует общественной оценки положительных и отрицательных моментов «Порядка оказания акушерско-гинекологической помощи».

[Врач должен чётко представлять себе, что есть сегодня, что может случиться завтра в случае лечения одним или другим способом, а ещё чаще — в случае не-лечения тех заболеваний, которые не имеют доказанных методов оздоровления пациентов.]

Это большой полигон для конкуренции, а также повод для достижения лучших результатов, а самое главное — для привлечения врачей, которые не должны выслушивать лекции вчерашних аспирантов, а будут получать практические навыки в соответствии с новыми технологиями, действующим законодательством и нормативными актами. Именно такая концепция в настоящее время является собой передовой рубеж отечественной медицины и уже практически нивелировала различия между зарубежными и российскими аналогами.

необходимые англоязычные термины, даны те подходы, которые могут различаться в нашей стране и за рубежом. Как показано в интервью В.М. Филиппова, эта практика имела место даже в советские годы, когда зарубежным студентам помимо политэкономии социализма преподавали и политэкономии капиталистических стран, в условиях которой предстояло работать выпускникам.

Мы знаем, что подавляющее большинство ошибок, исков к врачам, жалоб на них в Росздравнадзор связаны с дефектами должного образования: недостаток знаний, недостаток предвидения того, к чему может привести то или иное действие. Сквозь эту призму ярче видится необходимость системы стратификации любых рисков — акушерских, перинатальных, гинекологических, рисков репродуктивных технологий для различных контингентов. Врач должен чётко представлять себе, что есть сегодня, что может случиться завтра в случае лечения одним или другим способом, а ещё

На уже упоминавшейся конференции министр В.И. Скворцова вручила кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН премию за лучший учебник («Гинекология» под ред. В.Е. Раззинского (РФ) и А.Фукса (ША)) (см. с. 20), созданный в содружестве с кафедрой акушерства и гинекологии Нью-Йоркского университета. Учебник отвечает образовательным стандартам РФ и англоязычных стран. Это принципиально важно для наших вы-

На этом пути редакция журнала желает всем подписчикам и тем, кто ещё только планирует подписаться, но уже читающим наш журнал (а это почти половина акушеров-гинекологов страны), больших творческих успехов и крепкого здоровья для преодоления того негативного, что ещё сохраняется в нашей жизни. **SP**



V Конгресс с международным участием
«Ранние сроки беременности:
от прегравидарной подготовки к здоровой
гестации. **Проблемы ВРТ»**

21–23 мая 2015 года • Москва • РУДН



В НАУЧНОЙ ПРОГРАММЕ

- Ранние сроки беременности: эволюция знаний.
- Прегравидарная подготовка: обсуждаем стандарты, расставляем акценты.
- Болезни XXI века: реалии коррекции до и во время гестации.
- Беременность и вагинальный биоценоз: проблема на пике актуальности.
- Пренатальная диагностика: новые горизонты и перспективы.
- Реабилитация и прегравидарная подготовка после прерывания беременности как обязательный элемент сохранения здоровья женщины.
- Бесплодный брак и ВРТ: новости, стандарты, алгоритмы, подробности и нюансы [для специалистов-репродуктологов и акушеров-гинекологов обучающий семинар 2 дня (16 академических часов)].

МАРС



StatusPraesens

university

Для библиографических ссылок
• Интервью с ректором РУДН, докт. физ.-мат. наук, проф.,
акад. РАН В.М. Филипповым // StatusPraesens. —

М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2015. — №1 (24). — С. 11–19.

РУДН 55 лет: Репутация, Уверенность, Динамика, Наука

Интервью с ректором РУДН, докт. физ.-мат. наук,
проф., акад. РАО В.М. Филипповым

Беседовала: Ольга Катаева,
StatusPraesens (Москва)

В стенах РУДН учебный процесс не прекращается больше полувека: 5 февраля 2015 года вуз отметил своё **55-летие**. Можно долго рассуждать о том, много это или мало, но неоспоримо одно — здесь зарождается будущее. Иное определение трудно подобрать, ведь в самом деле **будущее любой страны** — за людьми образованными, умеющими преодолевать языковые и межэтнические барьеры, со студенческой скамьи понимающими, что такое настоящая дружба народов.

У РУДН есть все основания для гордости: это уникальный университет, где десятилетиями формировались традиции взаимного уважения, дружбы, поддержки и, конечно, образования высочайшего уровня. Наш журнал не мог пройти мимо столь значительного события и не поздравить вуз с юбилеем. Безусловной журналистской удачей стала возможность взять интервью у ректора РУДН, акад. РАО, проф. В.М. Филиппова, бесконечно увлечённого своей работой и легендарным вузом.

SP Владимир Михайлович, от лица редакции и наших читателей поздравьте ваш коллектив и студентов с юбилеем. Знаменитый лозунг РУДН — «Мы готовим мировую элиту!». Кого из выпускников РУДН, представителей врачебной профессии, вы могли бы особенно отметить?

Владимир Филиппов (В.Ф.): Спасибо за поздравление. Да, говоря так, мы в большей степени имеем в виду, что в стенах РУДН идёт подготовка профессиональной элиты. Хотя справедли-

вости ради стоит отметить, что многие наши выпускники **занимают руководящие посты** в своих государствах — становятся министрами, премьер-министрами. Однако если непосредственно касаться вопроса врачебной профессии, то рудэновцы здесь тоже на высоте: выпускник медицинского факультета — бывший президент и нынешний министр здравоохранения южноамериканской Республики Гайана; из стен РУДН вышел также и посол Республики Панама в Российской Федерации.

[РУДН — уникальный университет, где десятилетиями формировались традиции взаимного уважения, дружбы, поддержки и образования высочайшего уровня.]



Владимир Михайлович Филиппов

Совсем несложно понять причину настоящей гордости ректора РУДН, проф. В.М. Филиппова за свой вуз, когда узнаёшь, как сильно переплетены их истории. Владимир Михайлович в 1973 году с отличием окончил факультет физико-математических и естественных наук РУДН, и уже потому университет для ректора — не просто место работы, а alma mater. И в этих словах всё: любовь к университету, желание сделать его ещё лучше, понимание всех нужд студентов и преподавателей. Быть ректором — это как управлять огромным кораблём, когда нужны твёрдость, вера в успех, собственные знания. Вот лишь некоторые этапы долгого профессионального пути акад. РАО В.М. Филиппова.

- 1993–1998 годы — ректор РУДН.
- 1998–2004 годы — министр образования Российской Федерации.
- С 2004 года — зав. кафедрой сравнительной образовательной политики РУДН (кафедра ЮНЕСКО).
- 2004–2005 годы — помощник Председателя правительства Российской Федерации (в области образования и культуры).
- С 2005 года — ректор РУДН (избран в 2005 году, переизбран в 2010 году).
- С 2013 года — дополнительно председатель Высшей аттестационной комиссии Российской Федерации (ВАК РФ).
- Автор более 240 научных и научно-методических работ.

Вообще достаточно сильны позиции наших выпускников-медиков в странах Латинской Америки, на Шри-Ланке, в Африке... В частности, в Маврикии наш бывший студент не просто стал известнейшим врачом, но и организовал в этом регионе свой институт. А каждый четвёртый акушер-гинеколог этой страны — тоже выпускник РУДН и кандидат наук. Сильны наши позиции и в арабском мире, и не случайно уже дважды (в ноябре 2014 и феврале 2015 года) по просьбе правительств их стран декан медицинского факультета специально выезжал в Ливан, где проводил курсы повышения квалификации врачей, выпускников нашего вуза, собиравшихся со всего региона.

Однако не только иностранные выпускники с честью представляют наш вуз за рубежом. Выпускник РУДН, зав. кафедрой глазных болезней медицинского факультета, проф. Николай Васильевич Душин вот уже 10 лет руководит одной из клиник Китая, где внедряет передовые наработки офтальмологии. Оценивая вклад нашего специалиста в здравоохранение Китая, правительство этой страны вручило проф. Н.В. Душину высшую награду для иностранцев — орден Дружбы.

Подытоживая этот вопрос, хочется вспомнить слова министра иностранных дел РФ Сергея Викторовича Лаврова, который однажды сказал мне: «...Ваши выпускники — лечащие врачи, в том числе и первых лиц в своих государствах, — настоящая элита этих стран. Они порой, выполняя свои профессиональные обязанности, для политики делают гораздо больше, чем наши послы». И в этом суть работы университета — готовить профессионалов, не просто умеющих делать своими руками чистое и благородное дело, делать его на высоком уровне, но и смотреть на свою работу сквозь призму мировых тенденций.

SP 55-летняя история РУДН — это в первую очередь непростой путь классического университета к всемирной известности и заслуженному авторитету, стабильно высокому рейтингу в числе лучших российских вузов и на международном уровне. Однако за этим стоит огромный труд всего коллектива университета. Какие вехи истории университета особенно значимы?

В.Ф.: За 55-летнюю историю РУДН я — третий ректор университета. Так совпало, что мы, сменяя друг друга на этом посту, приносили что-то новое, что позволяло вузу подняться на ещё более высокую ступень. И каждый из этих этапов в развитии исключительно важен.

Например, первый — момент создания университета с такой структурой, когда у нас впервые появились медицинский и другие факультеты. Эта структура на тот момент была уникальной для нашей страны (в отличие, например, от привычных многим медицинских институтов) и остаётся таковой же по сей день. До сих пор в современной России среди 1100 университетов такого же многопрофильного нет. И это была огромная заслуга первого ректора **Сергея Васильевича Румянцева**, внедрившего опыт классических университетов западного типа с их многопрофильностью.

Второму ректору, **Владимиру Францевичу Станису**, в своё время пришлось преодолеть немалое сопротивление тогдашнего министра образования В.П. Елютина, который утверждал, что дело РУДН — «печь» кадры для развивающихся стран мира и для этого наука особенно не нужна. Скорее всего такое мнение министерства было связано с нежеланием финансировать создание научной базы университета буквально с нуля, ведь это и кадры, и оборудование, и деньги. Однако Владимир Францевич занимал твёрдую позицию, что без прогрессивной науки хорошего качественного образования не может быть. И университета с образованием должного уровня (хотя в то время о рейтингах никто не думал) без признания науки не может быть. По счастью, этой твёрдости убеждений ректора оказалось достаточно, чтобы привлечь в вуз много действительно талантливых учёных — докторов наук, профессоров, которые позже стали академиками, и в РУДН появилась **собственная серьёзная научная школа**, о которой заговорили не только в стране, но и за её пределами.

В 90-е годы прошлого века университет вместе со всей страной переживал труднейший период своей истории. В 1992 году, когда в стране заговорили о реформах Гайдара, Ельцин озвучил мысль, которая в тот период едва не

стала причиной реорганизации университета: «...Зачем нам РУДН, учить иностранцев, когда своих студентов кормить нечем». Именно в этот период руководство, да и весь педагогический коллектив университета приложили колоссальные усилия, чтобы показать не просто научную, образовательную, но и **геополитическую значимость** вуза.

Тяжёлые времена проходят, а геополитика для страны — остаётся. И миром, по большому счёту, будут править те, чьи выпускники (неважно, речь о вузе или о государстве в целом) **окажутся у власти в своих странах**. А ведь в стенах РУДН обучаются представители сотен стран мира. По счастью, и эту трудность вузу удалось пережить без потерь.

О том, что нам есть что сказать и каким опытом поделиться, по-моему, наглядно свидетельствует тот факт, что меня пригласили в 1998 году в правительство Е.М. Примакова на должность министра образования. Тогда же из уст Б.Н. Ельцина появилась шутка: «...Хорошо, что ректор РУДН будет министром образования: если заболит министр иностранных дел, он его сможет замещать». Конечно, шутка, но это своего рода свидетельство признания значимости университета для страны в целом. И в том, что у нашего вуза есть своё лицо, что у нас есть международное признание, — заслуга и огромная работа всего коллектива университета.

SP Не каждый вуз России может похвастаться правом на разработку **собственных образовательных программ**. У РУДН такое право есть. Расскажите, пожалуйста, подробнее об этом.

В.Ф.: Чтобы ответить на этот вопрос, нужно немного коснуться истории. РУДН изначально создавался по инициативе Н.С. Хрущёва для обучения иностранцев. Уже тогда было понятно, что учить иностранных студентов так, как принято в советских вузах, нельзя — хотя бы потому, что после окончания учёбы они возвращаются к себе, в другое общество, к иной экономической модели и учить их нашей экономике бессмысленно.

Именно поэтому у нас на протяжении 10 лет, помимо марксистско-ленинских теорий, в рамках экономических дисциплин **специально для иностранных студентов** преподавали антимарксистские учения. Конечно, даже в этом случае оставалась традиционная для политики нашей страны линия, что марксистско-ленинская теория всё же лучше, однако уже то, что допускалось преподавание иного рода подходов, для того времени было прогрессом.

Не менее важно и то, что существовало понимание необходимости подготовки иностранных студентов к **рыночной экономике**, в которой находятся их страны. И это направление РУДН начал осваивать гораздо раньше других вузов страны.



© Markus Pfaff / Shutterstock.com

[Руководство и весь педагогический коллектив университета приложили колоссальные усилия, чтобы показать не просто научную, образовательную, но и геополитическую значимость вуза. Тяжёлые времена проходят, а геополитика для страны — остаётся. И миром будут править те, чьи выпускники окажутся у власти в своих странах.]

Кстати, при подготовке дипломных работ выпускники опираются на практику общества и экономики своих стран, чтобы впоследствии не испытывать трудности адаптации. Вот почему **собственные программы** подготовки студентов у нас существуют довольно давно и их необходимость продиктована жизнью.

Ещё один важный нюанс, также лёгший в основу собственных стандартов вуза, — возможность получения нашими выпускниками **нескольких дипломов переводчика**, поскольку иностранные языки занимают одно из важнейших мест в программе. В РУДН восемь кафедр иностранных языков, почти 300 педагогов, преподающих многие дисциплины непосредственно на иностранном языке. В обычные образовательные стандарты это не впишешь. Именно поэтому мы получили право создавать **собственные** стандарты, чем сейчас **пользуемся** в полном объёме.

Например, мы адаптируем обучающие программы университета таким образом, чтобы они были не просто интересны и полезны учащимся, но и чтобы в конечном итоге

знания, полученные у нас, оказались актуальными и востребованными современным работодателем, т.е. в **практической деятельности**. Как, например — ваш журнал, который занимает очевидную позицию практико-ориентированного. И это абсолютно верно.

Такую линию мы сейчас проводим по всем университетским направлениям; у нас есть крупные корпоративные заказчики, которые понимают, что мы можем гибко подстроиться под их кадровые потребности. Как пример — соглашение с **Роскосмосом**, в рамках которого у нас создано девять кафедр и есть даже дублёр Центра управления полётами. Или крупнейший в стране частный **аэропорт Домодедово**, для которого по контракту мы ежегодно выпускаем более 500 специалистов — переводчиков, менеджеров, математиков, агрономов и других. И такого рода взаимодействие не предел: мы умеем подстраивать обучающие программы под любые современные требования не только российских, но и зарубежных работодателей.



РУДН: история в фактах

5 февраля 1960 года решением правительства СССР был основан один из легендарных российских вузов — Университет дружбы народов. Ровно через год университету было присвоено имя Патриса Лумумбы, первого премьер-министра Демократической Республики Конго и символа борьбы африканских народов за независимость. В 1975 году за большой вклад в развитие образования и подготовку специалистов, в том числе зарубежных, вуз был награждён орденом Дружбы народов.

Сегодня РУДН — один из ведущих вузов страны, традиционно занимающий высокие места не только в российских, но и в международных рейтингах; он входит в TOP-100 университетов стран БРИКС; в Национальном рейтинге российских вузов РУДН занимает 5-е место. Ежегодно в стенах университета проходят обучение представители 152 стран мира. В 2010 году за вклад в подготовку кадров для развивающихся стран мира РУДН был награждён Золотой медалью ЮНЕСКО.

SP Подготовка будущих медиков в целом находится в ведении **двух министерств** — Министерства здравоохранения и Министерства образования и науки. Так повелось, что Минздрав управлял образованием в медицинских институтах (теперь многие из них переименованы в академии и университеты), а Минобрнауки — факультетами при классических университетах. В чём отличия этих двух подходов?

В.Ф.: На примере нашего университета эти отличия как раз очень заметны. Однако начать ответ хочу с некоторых фактов.

Когда медицинский факультет заканчивают студенты-иностранцы, они проходят ординатуру, однако до конца они не представляют, по какой точно специальности им придётся работать у себя на родине, в каких условиях им предстоит трудиться, поскольку, как правило, это будут частные клиники. Таким образом, им, возможно, предстоит ещё переориентироваться, пройти переподготовку. Значит, наша задача — **готовить специалиста чуть более широкого профиля**, чем традиционно для России, когда выпускник, как правило, знает, по какой специальности он будет трудиться.

Или вот ещё факт. В свою бытность президентом Д.А. Медведев собрал на базе РУДН совещание **всех министров, у кого в ведении есть собственные вузы**. И там же, на совещании, министр здравоохранения Т. Голикова сказала президенту, что хотя РУДН не в ведении её министерства, но она точно знает, что медицинский факультет тут очень хороший. И это было приятно слышать от министра другого министерства. Однако основная цель совещания тогда была в обсуждении процесса **объединения вузов**, который стартовал в этот период. Именно на примере РУДН президент решил продемонстрировать действующую модель такого объединения.

Возвращаясь к заданному вопросу, хочу сказать, что практически в любом областном центре сегодня можно найти немало образовательных учреждений: классический университет, политехнический, инженерно-строительный, сельскохозяйственный, медицинский и другие институты. Например, в моём

родном Волгограде есть девять вузов, и в каждом из них своя кафедра философии, химии и др. Зачастую преподают эти науки люди, далёкие от науки как таковой, они занимаются преподаванием, не принимая участия в серьёзных исследованиях. В то же время в классическом университете, например в нашем, математику и физику преподают **настоящие** профессора из физмата; гуманитарные дисциплины (философию, культурологию, историю) преподают профессора с кафедры гуманитарно-социальных наук. Причём они занимаются большой наукой и дают своим ученикам **фундаментальное** образование, и в этом наше значительное преимущество.

[Мы адаптируем обучающие программы таким образом, чтобы они были не просто интересны и полезны учащимся, но и чтобы знания оказались актуальными и востребованными современным работодателем.]

Тем не менее есть и проблемы. В частности, Министерству здравоохранения, которому непосредственно подчиняются медицинские институты страны, легче контактировать с **клиническими базами**, которые ему также подконтрольны.

При этом у Министерства образования (а именно оно курирует классические университеты) в сметах расходов нет даже статьи на лечение — лишь на медицинское образование. Надеюсь, что это временные трудности, поскольку всё же мне видится будущее за классическими университетами, которые и у нас, и в абсолютном большинстве развитых стран мира имеют в своей структуре медицинские факультеты.

Уверен, что **альтернативы фундаментальному образованию** в ближайшем будущем нет. И особенно это очевидно в медицине: в России студент-медик в среднем учится около 8 лет (а за рубежом ещё больше), и предположить, какие технологии будут господствовать в его специальности через 10 лет, чрезвычайно сложно. Значит, будущему врачу уже сейчас надо дать такое образование, чтобы он легко шагнул в ногу со временем.

SP Как в современных условиях удаётся сохранить баланс качества образования в соответствии с Федеральным государственным стандартом высшего профессионального образования **при академической мобильности студента?**

В.Ф.: К сожалению, в области медицины академическая мобильность пока развита недостаточно. Хотя на эту проблему можно посмотреть и с другого ракурса: студент уезжает на семестр в другой университет, по возвращении оттуда предъявляет документ об изучении там определённых дисциплин. А здесь ему это отказываются засчитывать просто по причине того, что ни у кого нет информации о том, каково

там качество преподавания подобной дисциплины.

Медицина консервативна, именно поэтому у нас сегодня **нет практической возможности** активно развивать академическую мобильность студентов. Однако я сторонник **мобильности преподавателей**, в связи с чем активно поддерживаю общение профессорско-преподавательского состава РУДН с другими вузами, в том числе с зарубежными — мои коллеги активно посещают конференции и дружественные кафедры, принимают на своих базах представителей других учебных заведений, обмениваются опытом и информацией. Такое сотрудничество чрезвычайно важно для поднятия качества обучения, оно держит в тонусе.

SP Не секрет, что настоящим врачом можно стать лишь у постели больного. Как в современных условиях вам удаётся обеспечить взаимодействие медицинских факультетов с **клиническими базами** лечебно-профилактических учреждений?

В.Ф.: Вы знаете, когда-то мне сказали фразу, что у нас странное название — «Университет дружбы народов», ведь у нас нет понятия дружбы народов, есть

С ОБРАЗОВАНИЕМ ПЕРЕСТАРАТЬСЯ НЕЛЬЗЯ



MAPC



2014 ИННОВАЦИОННО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА РУДН ПОД ЭГИДОЙ ПРИОРИТЕТНОГО НАЦИОНАЛЬНОГО ПРОЕКТА «ОБРАЗОВАНИЕ» В СОТРУДНИЧЕСТВЕ С МЕДИАБЮРО StatusPraesens

Цикл
ФПК
РУДН

500

При общей численности акушеров-гинекологов в России около **40 тыс. человек**

Более **500 курсантов** посетили выездные циклы ФПК РУДН в **девяти городах**. Продолжительность каждого цикла — **72 ч**

11 254

человека всего посетили крупные форумы и конференции

5 390

человек посетили однодневные образовательные семинары



ИНФОРМАЦИОННО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ РАССЫЛКИ:

15

Разослано **15 выпусков** ИОП №1

17

17 печатных брошюр во всех выпусках (информационные бюллетени, пост-релизы конференций и семинаров)

224 000

Суммарный тираж писем составил **224 000 экземпляров**

340 000

Электронная рассылка по **20 тыс. адресов**, то есть за год акушеры-гинекологи получили **340 000 брошюр** (электронный формат)

71 000

Журнал «StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак» — **6 выпусков**, более **100 публикаций**, за год разослана **71 тыс. журналов**

43,4%

По версии исследовательской компании «КОМКОН-ФАРМА» (май 2014 года), журнал занимает **2-е место из 42 изданий** для акушеров-гинекологов. Нас читают **43,4%** российских специалистов.

Более **20** учебно-методических пособий



Впервые! Учебник «Гинекология» под ред. проф. В.Е. Радзинского (РУДН, Москва) и проф. А.М. Фукса (Госпитальный центр Квинса, Нью-Йорк), полностью адаптированный под образовательные стандарты России и программы США и Великобритании.

А также с 2006 по 2014 год:



Научно-практическое издание «Ранние сроки беременности» под ред. В.Е. Радзинского



Научно-практическое издание «Акушерская агрессия» под ред. В.Е. Радзинского



Научно-практическое издание «Перинеология» под ред. В.Е. Радзинского



Руководство для практикующих врачей «Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция» под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой



Научно-практическое издание «Молочные железы и гинекологические болезни» под ред. В.Е. Радзинского



150 УЧАСТНИКОВ
Образовательный семинар*
31 МАЯ

ИРКУТСК

ЮЖНО-САХАЛИНСК
Цикл
ФПК
РУДН

320 УЧАСТНИКОВ
Образовательный семинар*
20 СЕНТЯБРЯ

ВЛАДИВОСТОК

Цикл
ФПК
РУДН

*Образовательный семинар
«Инновации в акушерстве и гинекологии
с позиций доказательной медицины»

SP

взаимный интерес. Вот мне кажется, что и с клиниками у нас должен быть скорее **взаимный интерес**.

Исходя из этой позиции, мы создаём такие условия, чтобы клинические базы имели возможность предоставить своим пациентам **лечение у врачей высочайшего уровня**, кандидатов и докторов наук. В Москве это уже работает. Надеюсь, что не за горами время, когда мы сможем на таком же уровне организовывать кадровый состав районных больниц. Также мы сегодня можем предоставить своим студентам-медикам **практику у постели больного**. В условиях страховой медицины западных стран это практически нереально, потому что сам пациент скорее всего возмутится такой перспективой. А у нас тесное взаимодействие с клиническими базами позволяет будущему врачу поэтапно осваивать практическую часть медицины, в результате чего выпускники получают колоссальное преимущество, возвращаясь к себе на родину.

Мы разрабатываем ещё одно направление взаимодействия с клиниками — **повышение квалификации лечащих врачей**. Для этого заключаем с лечебным учреждением договор, в рамках которого разрабатываем программу обучения специалистов с учётом потребностей конкретной клинки, зная её оснащение и кадровый состав. Кстати, в скором времени мы планируем открыть факультет повышения квалификации преподавателей. И это особый вопрос, ведь если ты берёшься учить практических врачей, то и сам обязан быть на должном уровне как специалист и учёный.

SP Сегодня занятые в сфере здравоохранения люди имеют хороший шанс добиться больших успехов. Какие перспективы открываются перед выпускниками вашего вуза? Какова степень доверия **потенциальных работодателей** к диплому выпускника РУДН?

В.Ф.: Это очень широкий вопрос. Дело в том, что сейчас на самом деле наступила эпоха понятия «**массовое высшее образование**», и в том числе в медицине. Стали готовить больше специалистов. Конечно, нехватка высококвалифицированных кадров особенно ощущается в развивающихся странах. Не случайно на медицинский факультет большой



наплыв желающих из арабских и африканских стран, из Юго-Восточной Азии — люди понимают, что профессия врача им гарантирует достаточно обеспеченное будущее на многие-многие годы.

Однако в этих условиях у работодателей возникает вопрос, какова степень доверия к медицинским дипломам из разных вузов в условиях массового высшего образования. Здесь, конечно, играет важную роль **имидж вуза**. Ты что окончил? К примеру, мы хорошо знаем Тверской медицинский институт. Но пока в Африке объяснишь, что такое Тверь, какова её история и история её медицинского вуза... А РУДН выпускает студентов для 100 стран мира, и наших выпускников можно встретить в любом уголке планеты, поэтому подобного вопроса не возникает.

Когда наши студенты сказали, что им важно для дальнейшей работы вместе с дипломом кандидата наук получить **международный диплом PhD**, он был введён в университете. Мы его выдаём, и этот диплом принимают во всём мире, поскольку уровень РУДН позволяет обеспечить высокое доверие к своему диплому. Подчеркну, что имидж института играет колоссальную роль.

SP Насколько реально в рамках Болонского процесса признание обычного медицинского диплома, полученного в вашем университете, **на международном уровне**?

В.Ф.: Такого понятия не существует. Есть признание вуза в целом. Нельзя говорить, что диплом по лечебному делу будет признан, а по стоматологии

[В скором времени мы планируем открыть кафедру повышения квалификации преподавателей. Ведь если ты берёшься учить практических врачей, то и сам обязан быть на должном уровне.]



или инженерной специальности нет. Я хочу подчеркнуть, что РУДН был пионером этого процесса в стране. Я был ещё деканом физмата, когда ввели такие понятия, как бакалавриат и магистратура. Мы раньше других на эту систему перешли: все 15 лет существования в России этой системы наш представитель отстаивает интересы вуза в совете по Болонскому процессу.

SP Кафедра акушерства и гинекологии РУДН — самая большая профильная кафедра в стране. Это налагает большую ответственность. Какие задачи вы ставите перед кафедрой сегодня?

В.Ф.: То, что самая большая, — это хорошо и помогает решать разного масштаба задачи по разным направлениям. Однако для меня более важны другие прилагательные: не самая большая, а **одна из самых активных в научном плане**. Второе — это признанная школа. Третье — это **востребованная** кафедра со стороны студентов, аспирантов, врачей. Вот эти прилагательные говорят о роли кафедры. На базе кафедры проводятся крупнейшие научно-образовательные мероприятия. Это даёт возможности для кафедры проявить себя и в международном плане, растёт авторитет, а вместе с ним и ответственность. И если кафедру допускают в различные клиники Москвы, это тоже своего рода признание.

SP Врачебная специальность — одна из немногих, представители которой должны **учиться постоянно**. И для этого в РУДН тоже есть условия: создан факультет повышения квалификации медицинских работников. Расскажите об этом.

В.Ф.: Фундамент для факультета повышения квалификации в нашем вузе был заложен около 20 лет назад, хотя только сейчас в обиход вошло понятие **«непрерывное медицинское образование»**. Уже сегодня, обучая студентов или ординаторов, мы должны предвидеть будущее, в котором возможны другие технологии, программное обеспечение. Необходимо уже на первоначальном этапе подготовки будущих специалистов из числа иностранных студентов и ординаторов планировать, где они будут проходить квалификационные экзамены. Отучились в России, а уезжают на квалификационные экзамены во Францию или Германию? Тогда логично развивать в этом направлении наши собственные ресурсы.

Идеология создания системы обучения, требований и стимулов — одна из важнейших задач современного образования.

SP Во все времена наивысшее звание, которое мог получить доктор среди пациентов и коллег, — «врач от бога». Вы согласны с этим?

В.Ф.: Как пациент, конечно, согласен, но, как ректор и человек конструктивный, я должен понимать, что за этим стоит. В первую очередь, как и для любого специалиста, для врача важны знания, качественное базовое образование. А далее — уже вопрос **собственного развития**. В каждой профессии есть люди, которые на порядок превосходят остальных при прочих равных условиях. Да, никто не отменял такого понятия, как врачебная интуиция, однако я уверен, что и она зиждется на **хорошей образовательной основе**. Можно хорошо выполнить какую-то работу один раз, а нужно, чтобы это стало системой.

SP Чем сегодня живёт ваш вуз, как развивается, каковы его перспективы в сфере медицинского образования в масштабах России и мира?

В.Ф.: Сегодня Минздрав декларирует серьёзный **практический** подход к вопросу образования врачей: финансовый поток будет направлен туда, где создают реальные и **конкурентоспособные** условия для повышения квалификации медицинских специалистов. И это стимулирует наш вуз к созданию подобных условий — мы заинтересованы в том, чтобы врачи шли на обучение к нам. Для этих целей мы уже увеличили площадь, которую занимает медицинский факультет, переходим на новые технологии в оборудовании и системе преподавания, расширяем своё информационное представительство в интернете, размещая на сайте материалы о наших возможностях.

Не менее важно понимать потребности в знаниях всех студентов, ординаторов и врачей не только из России, **но и из зарубежных стран**, ведь в каждом регионе есть собственная картина заболеваемости и преобладающих нозологий. И здесь многолетний опыт РУДН — одно из безусловных преимуществ, позволяющих нам с уверенностью смотреть в завтрашний день.

SP Большое спасибо за содержательную беседу. **SP**



Учебник, объединяющий страны и континенты





В наш век, уже очень зависимый от электронных средств связи и информационных носителей, сложно удивить читателя. Нагляднее всего это демонстрирует учебная литература, в большинстве своём содержащая уже давно известные факты в привычном сухом изложении. Однако в 2014 году увидел свет учебник, который сумеет изменить мнение многих и многих скептиков: удобный формат, высококачественные иллюстрации, схемы и специально выделенные, приковывающие взгляд читателя ключевые мысли и формулировки. Учебник «Гинекология» под ред. проф. В.Е. Радзинского (РУДН, Москва) и проф. А.М. Фукса (Госпитальный центр Квинса, Нью-Йорк), полностью адаптированный под образовательные стандарты России и программы США и Великобритании. Теперь все студенты-иностранцы, обучающиеся медицине на русском языке, а также отечественные специалисты, планирующие работать за рубежом и нострифицировать свой диплом, могут получить все знания по гинекологии без языковых барьеров и терминологических сложностей.



SP Принимайте поздравления!

Редакция StatusPraesens от всей души поздравляет авторский коллектив учебника с этим знаменательным событием. Желаем вдохновения к созданию новых учебных пособий. И с удовольствием делимся новостью, что труды авторов учебника уже высоко оценены координационным советом по высшему медицинскому образованию Минобрнауки и Минздрава РФ, который 2 апреля 2015 года в рамках VI Общероссийской конференции «Медицинское образование — 2015» в торжественной обстановке вручил одному из авторов — проф. В.Е. Радзинскому — почётную награду за вклад в обучение будущих врачей.

Н О В О С Т И

Год отчётности по случаям несостоявшейся материнской смерти

Материнская смертность в России в 2014 году достигла своего исторического минимума — 11,3 на 100 000 живорождённых (чем почти приблизилась к европейскому показателю — 10,5). Немало для этого уже было сделано, однако многое ещё только предстоит осуществить — с начала 2015 года во всех регионах страны должны будут вести мониторинг случаев несостоявшейся материнской смерти. Зачем? Всё просто: каждый случай

регионов по вопросу состояния службы родовспоможения в стране от 23 сентября 2014 года №15-4/3727-08.

Достойный пример исполнения распоряжений на региональном уровне являет собой приказ Департамента здравоохранения Ханты-Мансийского автономного округа—Югры «Об организации мониторинга случаев несостоявшейся материнской и поздней материнской смерти» (№1230 от 5 декабря 2014 года)¹. Документом утверждён перечень состояний, относящихся к предотвращённой материнской смерти и, следовательно, требующих оформления карты донесения о случае near-miss (форма к приказу прилагается).

Согласно приказу, критериями включения в группу пациенток с несостоявшейся материнской смертью служат следующие.

болевание в стадии декомпенсации с полиорганной недостаточностью, атипичное течение вирусной инфекции.

6. Послеродовой сепсис с полиорганной недостаточностью.

Следует также отметить, что, по данным ВОЗ, несостоявшуюся материнскую смерть определяют по наличию органных дисфункций, когда в отсутствие перевода больной в реанимационное отделение она бы погибла. ВОЗ выделяет следующие критерии несостоявшейся материнской смерти.

- Дисфункция сердечно-сосудистой системы: шок, сердечный приступ, тяжёлая гипоперфузия (лактат — более 5 ммоль/л, или 45 мг/дл), тяжёлый ацидоз (рН менее 7,1), продолжительное использование вазоактивных препаратов, сердечно-лёгочная реанимация.
- Дисфункция дыхательной системы: острый цианоз, затруднённое дыхание, тяжёлое тахипноэ (более 40 в минуту), тяжёлое бради-пноэ (менее 6 в минуту), тяжёлая гипоксемия (О₂-сатурация — менее 90% за 60 мин), интубация и вентиляция, не связанные с анестезией.
- Почечная дисфункция: олигурия, сохраняющаяся при введении жидкости и диуретиков, тяжёлая острая азотемия (креатинин — более 300 мкмоль/мл, или 3,5 мг/дл), диализ для острой почечной недостаточности.
- Дисфункция коагуляции: неспособность образовывать тромбы, тяжёлая острая тромбоцитопения (менее 50×10⁹/л), массивная трансфузия крови или эритромаcсы (более 5 единиц).

[С начала 2015 года во всех регионах страны должны будут вести мониторинг случаев несостоявшейся материнской смерти. Каждый из них — ценнейший материал для анализа причин возникновения критических состояний, а также для эффективности оказания помощи.]

near-miss — ценнейший материал для анализа причин возникновения критических состояний, а также для эффективности оказания помощи.

Основанием для распоряжения стал протокол видеоселекторного совещания под председательством директора Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава РФ проф. Е.Н. Байбариной с главами

1. Общий объём кровопотери свыше 2000 мл.
2. Акушерская эмболия.
3. Эклампсия.
4. Тяжёлая преэклампсия в сочетании с полиорганной дисфункцией (в том числе с атипичными формами — HELLP-синдромом, жировым гепатозом) и пребыванием на ИВЛ более 24 ч.
5. Тяжёлые экстрагенитальные за-

Главным врачам медицинских организаций, согласно приказу, необходимо организовать мониторинг случаев несостоявшейся и поздней материнской смерти (от 42 дней послеродового периода до 1 года со дня родов), в том числе обеспечить проведение заседания врачебной комиссии, отправку отчётов в местный департамент здравоохранения, анализ случаев по итогам года. В свою очередь начальнику отдела организации акушерско-гинекологической помощи местного департамента здравоохранения следует позаботиться о ежегодном проведении анализа случаев несостоявшейся материнской смерти в регионе с предоставлением отчёта в Департамент медицинской помощи детям и службы родовспоможения Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В Великобритании узаконили генетическую модификацию эмбриона

Буквально взорвала СМИ и схлестнула между собой обладателей противоположных точек зрения новость о том, что в феврале 2015 года в Великобритании была узаконена процедура ЭКО с **генетической модификацией** эмбриона: 99% ДНК он получает от двух родителей и 1% —

в виде митохондриальной ДНК от третьего человека. Уже с октября 2015 года такое искусственное оплодотворение, названное **Three Parent In-Vitro Fertilization** (ЭКО от трёх родителей), или TPIVF, станут проводить на территории этого государства².

Следует оговориться, что митохондриальные ДНК, расположенные в цитоплазме клеток плода, не определяют ни личностные характеристики будущего ребёнка, ни его внешность, однако с дефектами митохондриальных ДНК могут быть связаны серьёзные наследственные неизлечимые заболевания, передаваемые исключительно по материнской линии: мышечная дистрофия, сахарный диабет, сопровождающийся глухотой, оптическая нейропатия, сердечная недостаточность, нарушение функции мозга и некоторые другие. Именно в этих случаях для предотвращения передачи смертельных митохондриальных заболеваний от матери ребёнку как раз и планируют проводить ЭКО с модификацией генетического материала, точнее, с **заменой** материнских дефектных митохондриальных ДНК **на здоровые** донорские.

Кстати, первый опыт рождения здорового ребёнка при помощи вспомогательных репродуктивных технологий с изменением генетического материала эмбриона был получен в США в 2001 году (сейчас же FDA яро противоборствует внедрению этой процедуры на территории страны). Напомним предысторию этого уникального случая: семейная пара перенесла четыре традиционные процедуры ЭКО, но все они оказались безуспешными. И лишь пятый раз, когда перед



оплодотворением яйцеклетки цитоплазму заменили на другую от донорской яйцеклетки, увенчался рождением здоровой девочки. Сегодня она уже достигла подросткового возраста и, по словам её родителей, по состоянию здоровья ничем не отличается от своих сверстниц.

Правда, сегодня, в отличие от первого успешного опыта рождения ребёнка с помощью ЭКО с заменой дефектных митохондриальных ДНК, технологию процедуры несколько изменили. Вместо того чтобы удалять цитоплазму материнской яйцеклетки и вводить в неё донорскую со здоровыми митохондриями, английские репродуктологи разработали другой способ — пронуклеусы оплодотворённой яйцеклетки, несущие материнские и отцовские хромосомы, имплантируют в донорскую яйцеклетку с удалённым ядром. Именно эта технология составит **основу** процедуры TRIVF, которую **станут проводить** в клиниках Великобритании, практикующих экстракорпоральные методы оплодотворения, с октября 2015 года.

К слову, планируемая к внедрению в клиническую практику в Великобритании процедура TRIVF противоречит многим международным **договорам** и не одобрена больше **ни в одной стране**.

Более того, легализация процедуры встречает **противоборство** со стороны многих общественных компаний. В частности, по словам руководителя организации по контролю за генетическими и репродуктивными технологиями CGS (Center for Genetics and Society), доктора М. Дарновски (Marcy Damovsky), «...Общественное мнение, политики и учёные **всего** мира решительно против изменения генома, передаваемого нашим детям и будущим поколениям. Это крайне безответственно. Модифицируя генетический материал, мы выпускаем джинна из бутылки! Более того, этим мы своими руками сеём новые виды неравенства в обществе: могут ли быть эмоционально благополучны дети, знающие о том, что их гены были изменены?..»³

Организация CGS уже в ближайшее время планирует введение моратория на процедуру модификации генетического материала человеческих эмбрионов. Нам же пока остаётся только гадать, как долго человеческая мораль сможет противостоять силе научного прогресса.

Трансплантированный пенис работает

В марте 2015 года на новостном портале BBC появилась любопытная и вместе с тем весьма многообещающая новость: сообщается о первой успешной трансплантации пениса — пересаженный орган **полностью функционирует**⁴. И это при том, что со всем «функционалом обязанностей» — мочеиспусканием, эрекцией, оргазмом и эякуляцией — приживлённый половой член справляется уже спустя три месяца после операции. По словам од-



[Сегодня людям, потерявшим пенис из-за рака или в результате осложнений обрезания, может быть оказана посильная помощь (а таких немало, к примеру, в некоторых южноафриканских районах, где эту процедуру проводят в качестве ритуала вступления во взрослую жизнь).]

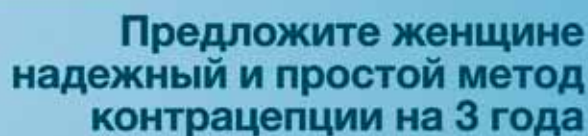
ного из хирургов, проф. Андре ван дер Мерве (Andre Van der Merwe, Кейптаун, ЮАР), этот случай пересадки пениса первый в истории, когда пациент может вести полноценную сексуальную жизнь.

Эта операция, ставшая настоящим **прорывом** в трансплантологии, была выполнена 11 декабря 2014 года командой южноафриканских хирургов Стелленбосского университета (Stellenbosch University) и Тайгербергского госпиталя (Tygerberg Hospital, Кейптаун). Пациентом стал 21-летний мужчина, которому в год его 18-летия в результате осложнений неудачно выполненного удаления крайней плоти практически полностью ампутировали половой член — сохранили лишь 1 см от его первоначальной длины. Операция по пересадке затянулась на 9 ч, в течение которых в результате кропотливой работы бригады хирургов были воссоединены сосуды и нервы. И хотя на полное восстановление ощущений, по мнению доктора, проф. А. Мерве, должно уйти не менее 2 лет, сам пациент уже через 3 мес после операции сообщил о том, что счастлив и чувствует себя вполне здоровым.

Кстати, до этого уникального случая успешной пересадки полового члена был ещё один, произошедший в 2006 году в Гуаньчжоуском военном госпитале в Китае. Тогда, несмотря на успешную операцию и последующую нормализацию кровоснабжения пересаженного органа с восстановлением мочеиспускательной функции, через 14 дней пенис был всё-таки ампутирован. Причина до обидного тривиальна — об удалении попросил сам пациент из-за психологического неприятия чужого органа⁵.

Как бы то ни было, первый случай успешной пересадки полового члена с **восстановлением всех его функций** запечатлён в истории трансплантологии, и это позволяет надеяться, что сегодня людям, потерявшим пенис из-за рака или в результате осложнений обрезания (а таких немало, к примеру, в некоторых южноафриканских районах, где эту процедуру проводят в качестве ритуала вступления во взрослую жизнь), может быть оказана посильная помощь. **SP**

Библиографию см. на с. 126—127.



WOLFF-1083623-0000, 04.2013
Für weitere Details:
Bitte unter kontakt@wolff-1083623-0000 kontaktieren



имплантационная контрацепция — долгожданное решение

Заведующим кафедрами акушерства и гинекологии медицинских вузов
о расширении программы вузовского и последипломного образования

Уважаемые коллеги!

Один из важнейших факторов в снижении материнской и младенческой смертности и сохранении здоровья женщин — **рациональное планирование семьи и профилактика абортов**. Главной особенностью ситуации, характеризующей современное состояние проблемы планирования семьи в Российской Федерации, выступает высокая распространённость абортов на фоне снижения рождаемости¹. Одной из причин высокой распространённости абортов признано преобладание **малоэффективных** средств контрацепции, что обусловлено негативным отношением населения и некоторых медицинских работников к гормональным контрацептивам, а также несовершенством информационного обеспечения населения в сфере планирования семьи¹.

Концепция развития здравоохранения и медицинской науки в Российской Федерации базируется на обеспечении отрасли **высококвалифицированными кадрами**. Своевременное и качественное **обучение** будущих врачей и постдипломное образование акушеров-гинекологов по вопросам контрацепции и планирования семьи имеет критически важное значение и обеспечивает значительный медико-социальный эффект².

Решение этой проблемы неразрывно связано с постоянным **совершенствованием вузовского и последипломного образования**, его преемственностью и непрерывностью, повышением уровня и качества образования на основе новейших достижений науки, практики и технического прогресса².

Современная гормональная контрацепция представлена различными методами, достаточная информированность врачей о которых выступает основой их успешного применения (оральные контрацептивы, накожный пластырь, вагинальное кольцо и др.). Отдельно следует выделить **длительно действующие обратимые контрацептивы** (ВМК, имплантаты), требующие дополнительной научной информации и отработки навыков их применения (введения и удаления).

Достаточно новое для России контрацептивное средство (в мире его применяют с 1998 года) — **одно-стержневой подкожный имплантат с этоногестрелом**, который обеспечивает эффективную контрацепцию в течение 3 лет и имеет ши-

рокий спектр терапевтического применения. Имплантаты представляют собой одни из наиболее безопасных и эффективных контрацептивов среди всех существующих³.

Расширение применения имплантационной контрацепции в России может оказать положительное экономическое влияние на здравоохранение, сохранение и улучшение женского репродуктивного здоровья.

Методика введения имплантата сравнима с подкожной инъекцией, однако требует **дополнительно-**

го обучения и отработки навыка. В связи с этим мы рекомендуем рассмотреть необходимость включения в тематический цикл лекций по контрацепции и планированию семьи **информационный раздел об имплантационной контрацепции**, в том числе с обучением навыкам введения, удаления и замены имплантата, с целью дальнейшего повышения образовательного уровня практикующих врачей акушеров-гинекологов и овладения ими современными методами контрацепции в полном объеме.

С уважением,

Аганезова Наталия Владимировна, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова



Габидуллина Рушанья Исмагиловна, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии №2 Казанского государственного медицинского университета



Геворкян Марианна Арамовна, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Московского государственного медикостоматологического университета



Дубинин Андрей Анатольевич, канд. мед. наук, зав. гинекологическим отделением многопрофильной больницы «Госпитальный центр» медицинской компании «ИДК»



Мозес Вадим Гельевич, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии №1 Кемеровской государственной медицинской академии



Обоскалова Татьяна Анатольевна, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии Уральского государственного медицинского университета



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



Тихомиров Александр Леонидович, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Московского государственного медикостоматологического университета



Анатомия
**ДОСТО
ВЕРНО
СТИ** ✱

Для библиографических ссылок

• Рагзинский В.Е., Галина Т.В.,

Кирбасова Н.П., Маркарян Н.М.

Резервы снижения кровопотери
при абдоминальном родоразрешении:
результаты рандомизированного
многоцентрового исследования //

StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала

StatusPraesens. — 2015. —

№1 (24). — С. 29–36.

StatusPraesens

держите матку в тонусе

Резервы снижения кровопотери при абдоминальном родоразрешении:
результаты рандомизированного многоцентрового исследования



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. той же кафедры; Нина Петровна **Кирбасова**, докт. мед. наук, проф. кафедры организации и информатизации здравоохранения, профилактики неинфекционных заболеваний Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; Нара Мхитаровна **Маркарян**, ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН (Москва)

Копирайтинг: Татьяна Рябинкина, Татьяна Добрецова

Увеличение общей продолжительности жизни и повышение её качества — результаты завоеваний медицинской науки, безусловные достижения современного человечества. Однако в разных регионах мира здравоохранение находится на разных ступенях развития. Динамику этого процесса международное сообщество **мониторит** по вполне конкретным показателям, и один из наиболее важных — материнская смертность, которая постепенно снижается во всём мире и на сегодняшний день не превышает 300 тыс. в год.

В нашей стране, по данным Росстата, с 1990 года этот нелицеприятный показатель сократился более чем в 4 раза¹. Тем не менее, как показывают исследования, ещё не весь резерв в этом направлении исчерпан — есть возможности добиться лучших результатов. Один из них — дальнейшее расширение арсенала **действенных утеротоников**. Новый препарат **карбетоцин** прошёл многоцентровую апробацию в лучших российских родовспомогательных учреждениях. Результатам этого рандомизированного исследования и посвящена настоящая публикация.

Если обобщать статистику развитых и развивающихся стран, то в структуре материнской смертности в мире **второе место** после экстрагенитальных заболеваний уверенно занимают кровотечения. В России на их счёт

в течение последних 7 лет приходится 18% материнских потерь, причём без очевидной тенденции к дальнейшему снижению показателя². И наибольшая часть кровотечений — 70% — гипотонические³.

[В России на кровотечения приходится 18% материнских потерь без очевидной тенденции к снижению. У 70% пациенток это гипотонические и атонические кровотечения.]

Кстати, весомости проблеме добавляет повсеместный рост частоты кесаревых сечений: при этом вмешательстве массивные кровотечения случаются в 4–5 раз чаще, чем при родах *per vias naturales*⁴.

Неидеальный идеал

Последние полвека во всех родах без исключения для профилактики послеродового гипотонического кровотечения традиционно применяют почти идеальный утеротоник с максимально высоким уровнем доказательности — окситоцин, полный аналог натурального гормона задней доли гипофиза. Сегодня это общепризнанный во всём мире «золотой стандарт» акушерской тактики^{5,6}, тем не менее поиски ещё более действенного препарата, который ещё лучше и безопаснее предотвращал бы кровопотерю в родах и спасал женщинам жизнь, не прекращаются. В своё время был создан метилэргометрин, и хотя он действительно лучше усиливал сократительность матки, его использование сопровождалось большой частотой побочных эффектов, и метилэргометрин практически «вылетел из обоймы» утеротоников⁷.

Для дальнейших поисков утеротонического идеала, безусловно, существуют вполне реальные причины — окситоцин всё же имеет некоторые неудобства. Например, короткий период полувыведения (1–6 мин) заставляет вводить препарат инфузионно; при суммарной длительности инфузии более 4 ч доза окситоцина может составить до 40 МЕ⁸, что чревато побочными эффектами (в том числе антидиуретическим воздействием, приводящим к гипергидратации, влиянием на ритм сердца и т.д.). Ещё одно «слабое место» окситоцина — нестойкость вещества при комнатной температуре и дневном освещении: в течение 1 ч оставленный на подоконнике окситоцин может утратить свои фармакологические свойства⁹.

Эврика!

Таким образом, при поиске нового «агента влияния» (который был открыт в 1987 году¹⁰) исследователи были ориентированы на его «идеальные» чер-

ты¹¹: действенная профилактика гипотонических кровотечений, длительный период полураспада и высокая биодоступность¹². У аналога окситоцина утеротоника карбетоцина продолжительность периода полураспада составляет 40 мин, а биодоступность — 80%, и это уже весомые аргументы в пользу большей приближённости нового средства к идеалу¹³. Карбетоцин уже в течение нескольких лет применяют более чем в 20 странах мира^{14–16}. Вот лишь некоторые из публикаций, свидетельствующие о клинической эффективности новой молекулы.

Кокрейновский систематический обзор 2012 года объединил результаты 11 рандомизированных исследований (n=2635)¹⁷. Эксперты оценивали эффективность карбетоцина по сравнению с другими утеротониками в профилакти-

ке кесарева сечения. В работе участвовали 388 женщин группы риска послеродовых кровотечений. Специалисты оценивали потребность в дополнительном назначении утеротоника, разницу до- и послеоперационных уровней гемоглобина, объём кровопотери, необходимость гемотрансфузии и частоту побочных эффектов. Как оказалось, разницы между сравниваемыми группами не было: карбетоцин подтвердил более чем достойную выраженность своего действия¹⁸ и сопоставимость с окситоцином.

Австрийские специалисты провели двойное слепое рандомизированное исследование (2011) с участием 56 пациенток, перенёсших плановое кесарево сечение. С целью профилактики послеродового кровотечения роженицам вводили 100 мкг карбетоцина или 5 МЕ

[Поиск нового эффективного «агента влияния» (открытого в 1987 году) был ориентирован на его «идеальные» черты: действенная профилактика гипотонических кровотечений, длительный период полураспада и высокая биодоступность.]

окситоцина. В течение 500 сек после введения препарата отслеживали гемодинамические параметры. Утеротоническое действие и профиль безопасности препаратов оказались сопоставимыми, хотя у получавших окситоцин наблюдали неярко выраженную брадикардию в течение 200 сек, а у тех, кому вводили карбетоцин, сердечный ритм не замедлялся⁷.

Врачи из Италии тоже внесли свою лепту в доказательную базу карбетоцина (2012). По 55 пациенток хотя бы с одним фактором риска послеродового кровотечения во время планового кесарева сечения получали по одной дозе утеротонического средства: либо карбетоцина, либо окситоцина. Авторы обращали особое внимание на потребность женщин в обезболивающих препаратах после операции. Как выяснилось, в течение 3 сут родильницы, которым вводили карбетоцин, значительно меньше нуждались в анальгезирующих препаратах, чем пациентки, получавшие окситоцин¹⁹.

В 2013 году группа египетских авторов опубликовала исследование, в котором сравнивала внутривенное введение карбетоцина с таким мощным сочетанием, как 400 мкг мизопростола сублингвально до операции и 20 МЕ окситоцина после извлечения ребёнка

Российское исследование: стартовые условия

В середине 2013 года карбетоцин* был зарегистрирован в России и Приказом Минздрава №583н вошёл в «Стандарт специализированной медицинской помощи при родоразрешении посредством кесарева сечения»²⁰.

На восьми разных клинических базах по всей стране (см. инфографику; ведущие учреждения родовспоможения, авторитетные руководители) по единому утверждённому протоколу с марта по

* Торговое наименование — «Пабал», раствор 100 мкг/мл, ампулы по 1 мл, окситоциновая активность около 50 МЕ на 1 мл.

сентябрь 2014 года проходило двойное проспективное рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование. Участницами клинического испытания стали 343 пациентки, которым предстояло абдоминальное родоразрешение, имеющие **высокий риск** гипотонических кровотечений. **Критериями включения** послужили следующие состояния.

- Рубец на матке после предыдущего кесарева сечения.
- Многоплодная беременность.
- Предлежание плаценты.
- Крупный плод.
- Миома матки, при которой одновременно с кесаревым сечением запланирована консервативная миомэктомия.
- Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.

■ Наличие гипотонического кровотечения в анамнезе (см. инфографику).

Из исследования были **исключены** пациентки с планируемой гистерэктомией во время родоразрешения (врастание плаценты), с коагулопатическими кровотечениями при приобретённых или врождённых дефектах системы гемостаза, с какими-либо другими причинами послеродовых кровотечений, с декомпенсированными заболеваниями печени и почек, артериальной гипертензией (с преэклампсией и эклампсией), повышенной чувствительностью к карбетоцину или окситоцину, эпилепсией и сахарным диабетом.

Рандомизацию проводили методом конвертов. В первую группу вошли 163 пациентки — во время кесарева сечения им ввели одну дозу карбетоцина (1 мл, 100 мкг) сразу после извлечения



© Mliberra / Shutterstock.com

[Введение карбетоцина у пациенток с предлежанием плаценты достоверно снизило кровоточивость плацентарной площадки (что в целом вдвое чаще, чем в группе контроля) и позволило отказаться от превентивной управляемой баллонной тампонады и наложения компрессионных швов на область нижнего маточного сегмента.]

КАРБЕТОЦИН: ИТОГИ РОССИЙСКОЙ АПРОБАЦИИ

ГЕОГРАФИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ И ВЕДУЩИЕ СПЕЦИАЛИСТЫ НА КАРТЕ



Дизайн:

двойное
проспективное
рандомизированное
многоцентровое
сравнительное
исследование

Цель исследования:

сравнение эффективности
и безопасности утеро-
тонических препаратов
(окситоцина и карбе-
тоцина) для профилактики
гипо- и атонических
кровотечений у пациенток
высокого риска при
кесаревом сечении

Сроки:

март—сентябрь
2014 года

Участницы:

(n=343)
пациентки высокого
риска гипо- и атонических
кровотечений при
абдоминальном
родоразрешении

СНИЖЕНИЕ ОБЪЁМА КРОВОПОТЕРИ

Основания для включения в группу высокого риска

Доля участниц, % выборки

Средняя кровопотеря у участниц исследования, мл

Рубец на матке
после кесарева сечения

Окситоцин

Карбетоцин

Окситоцин

Карбетоцин

Достоверность*

61

42

678

592

p=0,026

Многоплодная
беременность

5

17

878

687

p=0,02

Предлежание плаценты

5

14

1361

837

p=0,008

Крупный плод

9

14

694

559

p=0,016

Кесарево сечение
с консервативной
миомэктомией

10

5

972

1125

p=0,25

Преждевременная
отслойка нормально
расположенной плаценты

5

4

1478

1757

p=0,53

Гипотоническое
кровотечение

5

4

1778

1757

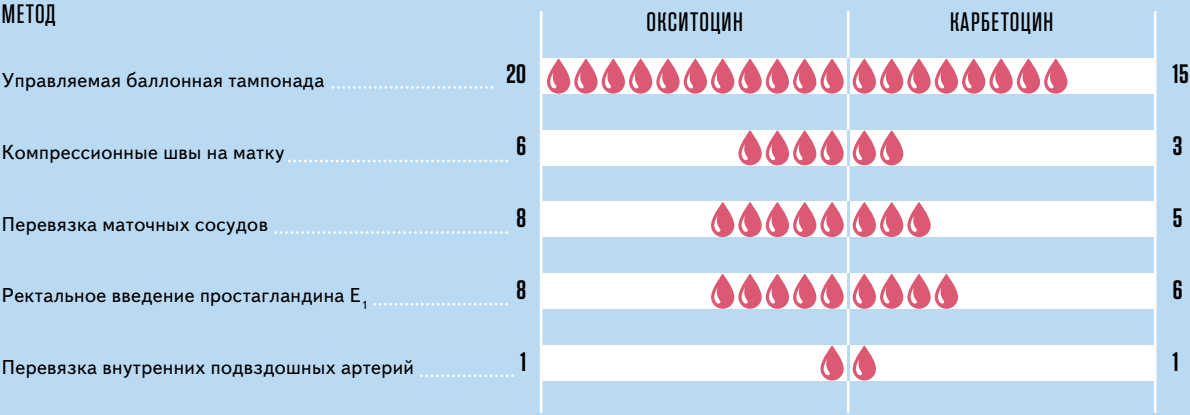
p=0,95

* Критерий Манна—Уитни

ВЫВОД:

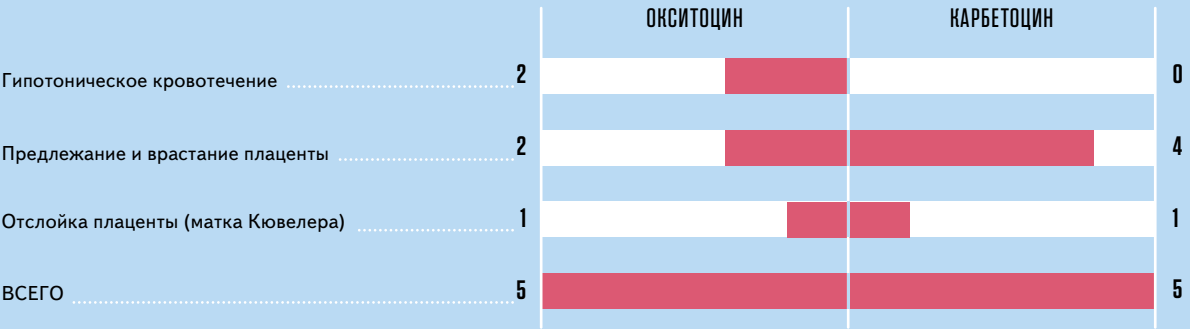
У женщин с рубцом на матке, многоплодной беременностью, предлежанием плаценты и крупным плодом при использовании карбетоцина объём кровопотери был достоверно ниже, чем при введении окситоцина, — **в среднем на 236 мл**

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ОСТАНОВКИ КРОВОТЕЧЕНИЯ У УЧАСТНИЦ ИССЛЕДОВАНИЯ, %



ВЫВОД: После инъекции карбетоцина дополнительные методы остановки кровотечения потребовались 30% рожениц, тогда как инъекция окситоцина была менее эффективной — дополнительные методы были использованы у 43% женщин.

ПРИЧИНЫ ГИСТЕРЭКТОМИИ У УЧАСТНИЦ ИССЛЕДОВАНИЯ, АБС



ВЫВОД: Ни у одной пациентки, получавшей карбетоцин, по показанию «гипотоническое кровотечение» матку не удалили, тогда как у рожениц, которым был введён окситоцин, выполнено две гистерэктомии по этому поводу. У остальных пациенток матка удалена по абсолютным комплексным показаниям, повлиять на которые утеротонический препарат не мог.



При абдоминальном родоразрешении клиническая эффективность карбетоцина выше, чем окситоцина, в следующих ситуациях.

- 1 Рубец на матке.
- 2 Многоплодная беременность.
- 3 Крупный плод.



© Sjeeto / iStock

ребёнка. Вторую группу составили 18♀ женщин, им проводили внутривенную инфузию окситоцина в дозе 5 МЕ. У 66% пациенток было выполнено плановое кесарево сечение, у остальных 34% — экстренное. Дополнительные методы профилактики кровотечения не применяли.

Сроки родоразрешения

Большую часть (42% получавших карбетоцин и 61% — окситоцин) принимавших участие в испытании составили пациентки с рубцом на матке после предыдущего кесарева сечения, причём большинство (77 и 74% соответственно) — не с одним. Все женщины с рубцом на матке были родоразрешены в сроке 38–39 нед.

Участниц исследования с предлежанием плаценты родоразрешали примерно в сроке 36 нед. Интересно, что после введения карбетоцина у них отмечали снижение кровотока в области нижнего маточного сегмента, и это вдвое чаще, чем в группе контроля, позволило отказаться от превентивной управляемой баллонной тампонады и наложения компрессионных швов на область нижнего маточного сегмента. У пациенток, получавших карбетоцин, в случаях, когда во время кесарева сечения выполняли также миомэктомию, отмечено снижение кровотока в области ложа узлов; при этом дополнительный гемостаз не потребовался.

Срок родоразрешения у пациенток с многоплодной беременностью варьировал в пределах 36–36,5 нед. Плановое кесарево сечение выполняли при поперечном положении плодов, экстренное — в случаях преждевременного излития околоплодных вод при неправильном положении плодов. У одной участницы исследования с тройней карбетоцин был применён при родоразрешении в сроке 34 нед; общая кровопотеря составила 800 мл.

Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты выступила показанием к кесареву сечению у 16 рожениц в группе окситоцина (в первом периоде родов — у трёх; у двух роды произошли преждевременно в сроке

33 и 35 нед). В их числе три были с рубцами на матке и одна — с многоплодной беременностью. В группе, где вводили карбетоцин, преждевременная отслойка стала причиной абдоминального родоразрешения у семи пациенток (в первом периоде родов — у двух, у одной — при родовозбуждении путём амниотомии в сроке 41 нед). Две из них имели рубец на матке, столько же — многоплодную беременность. В обеих группах пациенток введение утеротоника сопровождалось снижением кровотока плацентарной площадки.

После кесарева сечения по причине **крупного плода** у 22 пациенток из группы карбетоцина и у 17 — из группы окситоцина дополнительное введение утеротонических препаратов не потребовалось.

В целом хирурги отмечали, что через 1–2 мин после введения карбетоцина обычно развивалось сильное сокращение матки: интраоперационно они наблюдали картину резкого сосудистого спазма — матка приобретала характерный «**мраморный**» вид. Через 2–3 мин обычная окраска миометрия восстанавливалась, однако повышенный тонус матки сохранялся до 40 мин.

Результаты исследования: кровопотеря — меньше

Статистическая обработка полученных данных* позволила сделать очень важный клинический вывод: при использовании карбетоцина **объём кровопотери был достоверно ниже в среднем на 236 мл**, чем при введении окситоцина, причём наиболее заметной разница была при четырёх клинических ситуациях.

1. Рубец на матке — на 86 мл.
2. Многоплодная беременность — на 191 мл.
3. Крупный плод — на 145 мл.
4. Предлежание плаценты — на 524 мл.

Почти 250 мл непотерянной крови следует расценивать как серьёзное клиническое преимущество карбетоцина, поскольку именно этот объём позволяет не превысить физиологическую кровопотерю в родах (до 500 мл) и непосредственно предотвратить акушерское кровотечение, диагноз которого устанавливают при потере крови в объёме свыше 500 мл.

Важно оговориться, что, несмотря на довольно впечатляющее количество участниц клинического испытания, в соответствии с коэффициентом ранговой корреляции Спирмена в трёх клинических ситуациях — при многоплодной беременности, предлежании плаценты и рубце на матке — между введением карбетоцина и снижением объёма кровопотери выявлена не вполне достаточная корреляция. По всей видимости, для получения более наглядных с точки зрения статистики результатов всё же необходимы более масштабные исследования.

Как бы то ни было, по U-критерию Манна–Уитни **снижение кровопотери** при введении карбетоцина **достоверно**:

* Проведена с помощью пакета Statistica 10.0 (StatSoft) с расчётом средней величины и ошибки ($M \pm m$); оценка достоверности различий между группами выполнена при помощи U-критерия Манна–Уитни, корреляционный анализ — при помощи коэффициента ранговой корреляции (r) Спирмена.

[После введения карбетоцина происходит сильное сокращение матки: интраоперационно визуальная картина выглядела как резкий сосудистый спазм («мраморная» матка). Через 2–3 мин окраска миометрия восстановилась, а повышенный тонус матки сохранялся до 40 мин.]

Клинические базы и исследователи

- Кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН: засл. деятель науки РФ, зав. кафедрой — докт. мед. наук, проф. Виктор Евсеевич **Рагзинский**; докт. мед. наук, проф. Татьяна Владимировна **Галина**.
- Кафедра акушерства и гинекологии Красноярского ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого: зав. кафедрой — докт. мед. наук, проф. Виталий Борисович **Цхай**.
- Кафедра акушерства и гинекологии №1 Ростовского ГМУ: зав. кафедрой — канд. мед. наук Александр Николаевич **Рымашевский**.
- Кафедра анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки Уральского ГМУ (Екатеринбург), на базе областной ДКБ №1: докт. мед. наук, проф. Александр Вениаминович **Куликов**; главный врач, канд. мед. наук Сергей Разумович **Беломестнов**; зам. главного врача по акушерству и гинекологии, руководитель областного перинатального центра, канд. мед. наук Андрей Владимирович **Жилин**.
- Кафедра организации и информатизации здравоохранения, профилактики неинфекционных заболеваний Первого Московского ГМУ им. И.М. Сеченова: докт. мед. наук, проф. Нина Петровна **Кирбасова**.
- Областной перинатальный центр Томской области: зам. главного врача по лечебной работе Елена Михайловна **Козыренко**, начальник Департамента здравоохранения Томской области, канд. мед. наук Александр Владимирович **Холопов**.
- Кафедра анестезиологии и реаниматологии Московского областного НИИ клинического института им. М.Ф. Владимирского (Москва): докт. мед. наук, проф. Ефим Муневич **Шифман**.
- Кафедра акушерства и гинекологии №2 Казанского ГМУ: зав. кафедрой — докт. мед. наук, проф. Ильдар Фаридович **Фаткуллин**.

- при многоплодной беременности ($p=0,03$);
- в ситуации предлежания плаценты ($p=0,004$);
- при рубце на матке ($p=0,026$).

Результаты: дальнейший гемостаз

После инъекции карбетоцина **дополнительные методы** потребовались 30% родильниц, тогда как после введения окситоцина необходимость в дальнейшем гемостазе возникла у большего количества пациенток — 43% (см. инфографику). Таким образом, карбетонин оказался более удачным и с точки зрения «исчерпывающей профилактики» кровотечений.

В числе дополнительных методов остановки кровотечения были применены такие:

- управляемая баллонная тампонада;
- компрессионные швы на матку;
- перевязка маточных сосудов;

- ректальное введение простагландинов E_1 ;
- перевязка внутренних подвздошных артерий.

Особый интерес представляют **причины гистерэктомий** у пациенток, которым вводили карбетонин либо окситонин. В каждой группе было по **пять родильниц** с развившимся массивным кровотечением. Как видно из инфографики, ни у одной пациентки, получавшей карбетонин, по показанию «гипотоническое кровотечение» матку не удалили, тогда как у двух родильниц группы окситоцина была выполнена гистерэктомия. У остальных пациенток удаление матки было выполнено по абсолютным комплексным показаниям, повлиять на которые утеротонический препарат не мог (предлежание и вращение плаценты, отслойка плаценты [матка Кювелера]).



Результаты этого проспективного рандомизированного многоцентрового сравнительного исследования можно

кратко резюмировать в виде следующих положений.

- Карбетонин — эффективное утеротоническое средство, достоверно лучше снижающее объём кровопотери в сравнении с окситонином при абдоминальном родоразрешении в трёх клинических ситуациях: рубец на матке, крупный плод, многоплодная беременность.
- При использовании карбетоцина необходимость в дополнительных методах остановки кровотечения возникает значительно реже.
- Однократность применения и продолжительный эффект карбетоцина определяют его преимущества в сравнении с инфузией окситоцина для эффективной профилактики послеродовых кровотечений, связанных с нарушением тонуса матки.
- В сложных клинических ситуациях, когда нарушение тонуса матки сочетается с аномалиями расположения плаценты, назначение карбетоцина в составе комплекса мероприятий при органосохраняющих операциях может обеспечить надёжный гемостаз и уменьшить объём кровопотери.
- Побочных и нежелательных эффектов при использовании карбетоцина не выявлено.

В заключение — несколько практических выкладок об экономической выгоде карбетоцина. Профилактическое применение этого препарата в родах у женщин из группы риска акушерских кровотечений позволит существенно экономить на гемотрансфузии, реже использовать дополнительные методы остановки кровотечения, например баллонную тампонаду матки. А между тем стоимость баллона в 4 раза превышает таковую карбетоцина. Более того, у женщин группы риска акушерских кровотечений он позволяет также уменьшить частоту гистерэктомий. Стоимость такой операции выше, чем карбетоцина — правда, уже в 20–25 раз.

И последнее. Экономическая выгода от сокращения количества гистерэктомических операций — всего лишь маленький бонус к главному: сохранению женского здоровья и благополучия. **SP**



[Эффективность карбетоцина у женщин с рубцом на матке, многоплодной беременностью, крупным плодом и предлежанием плаценты выше, чем у окситоцина.]

Библиографию см. на с. 126–127.

Пабал®

карбетоцин

FERRING
PHARMACEUTICALS

Обе жизни
в надежных
руках



Показания для применения

Предупреждение атонии матки после рождения ребенка при помощи кесарева сечения,
Предупреждение атонии матки для женщин, у которых наблюдается риск кровотечения
после родов через естественные родовые пути.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к карбетоцину, окситоцину или к одному из
компонентов препарата,
Период беременности и родов до рождения ребенка,
Заболевания печени или почек,
Серьезные нарушения сердечно-сосудистой системы,
Эпилепсия,
Пабал не применяется для индуцирования родов.

Способ применения и дозы

Пабал вводится один раз внутривенно или внутримышечно только после рождения
ребенка. Не следует применять препарат повторно. Не следует смешивать Пабал с
другими препаратами в одном шприце. Не следует применять препарат, если в
растворе наблюдаются нерастворимые частицы или раствор изменил цвет.
Неиспользованный препарат подлежит уничтожению.
После кесарева сечения одна доза Пабала (100 мкг/мл) вводится внутривенно как
можно быстрее после родов, желательно до отделения плаценты.
После рождения через естественные родовые пути одна доза Пабала (100 мкг/мл)
вводится внутримышечно в верхнюю часть бедра как можно быстрее после отделения
плаценты.

Побочные действия

Характер и частота развития побочных эффектов при применении карбетоцина
схожими с побочными эффектами окситоцина. Нарушения со стороны нервной
системы: головная боль, тремор; Нарушения со стороны сердечно-сосудистой
системы: повышение артериального давления, гиперемия лица; Нарушения со
стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, боль в животе.

Форма выпуска

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения

100 мкг/мл.

По 1 мл раствора в ампуле объемом 1 мл из бесцветного стекла типа I, с возможным
цветным кодированием в виде цветной точки и/или одного или нескольких колец.

По 5 ампул в пластиковой яичковой упаковке в картонной пачке с инструкцией по
медицинскому применению.

Условия хранения

При температуре 2-8°C. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять после истечения срока годности.

Производитель

Ферринг ГмбХ, Витланд 11, 24109 Киль, Германия
Или Ферринг Инк., 200 Йоркленд бульвар,
800 Северный Йорк, M2J5C1 Онтарио, Канада

На правах рекламы.

Литература:

Инструкция по применению препарата Пабал.

Рег.уд. №ЛП-001424 от 12.01.2012 г.

Перед применением препарата, пожалуйста,

ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

Информация для специалистов здравоохранения.

ООО «Ферринг Фармасетикалз»

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

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

www.ferring.ru

Contra- version

Для библиографических ссылок

- Брилль Ю.А. Противомикробная терапия ИПП: от новостей к решениям // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2015. — №1 (24). — С. 39—46.
- Леваков С.А., Шешукова Н.А., Большакова О.В. Дигростерон в комплексной терапии бесплодия при лёгких формах эндометриоза // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2015. — №1 (24). — С. 48—54.

ИППП: зачем нужны новые схемы лечения?

Противомикробная терапия ИППП: от новостей к решениям

По материалам выступлений: докт. мед. наук, проф. Наталья Игоревна Тапильской (Санкт-Петербург), канд. мед. наук, доц. Надежды Ивановны Черновой (Москва), докт. мед. наук, проф. Светланы Ивановны Роговской (Москва), докт. мед. наук, проф. Алексея Алексеевича Хрянина (Новосибирск)

Автор-обозреватель: Юлия Брилль (StatusPraesens)

Сомневаться, конечно, не приходится: ИППП — прерогатива врачей-дерматовенерологов. Однако, протекая бессимптомно в течение длительного времени (и бесконтрольно распространяясь), эта группа инфекций всё чаще манифестирует хроническим воспалением тазовых органов, становясь настоящей «головной болью» для акушеров-гинекологов и андрологов из-за упорного течения и тяжёлых последствий для репродуктивного здоровья. Автоматически возникающее «междисциплинарное взаимодействие» ввиду несколько различных лечебных подходов всегда порождало и порождает до сих пор **противоречия** между гинекологами и дерматовенерологами.

И хотя сегодня противоречий всё меньше (помогают общие почти для всех международных клинические протоколы и рекомендации), поспорить всё же есть о чём. Особенно в ситуации, когда текущие схемы лечения стремительно сдают свои позиции перед напором взрывной антибиотикорезистентности бактерий, столь характерной для начала XXI века. Нужны новые схемы противомикробной терапии — это бесспорно, но какие? Ударные дозы? Новые сочетания? Длительные курсы? Ответ на этот вопрос искали ведущие специалисты страны в рамках Сочинских контраверсий 2014 года*.

Итак, потребность в новых схемах противомикробной терапии ИППП очевидна. Причин для этого несколько. **Во-первых**, растущая антибиотикорезистентность бактерий всё более уверенно «укладывает на лопатки» достижения фармакологической отрасли. И реагировать на это врачебному сообществу нужно быстро и результативно.

Во-вторых, акушеры-гинекологи и дерматовенерологи, действуя «вразнобой» при подготовке клинических протоколов (в том числе мировых), достигают порой результата, сходного с сюжетом известной басни Крылова. Препараты назначают или в недостаточных дозах, или, наоборот, слишком длинными курсами.

В-третьих, лечение некачественными, но, к сожалению, официально зарегистрированными в России дженериками может свести к нулю эффективность любой современной схемы, поскольку одна из причин формирования антибиотикорезистентности — использование недостаточных доз препаратов, а как раз по количеству действующего вещества к дженерикам и предъявляют основные претензии.

Именно вокруг этих трёх факторов и шло обсуждение в рамках симпозиума «Спор гинекологов и дерматовенероло-

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

гов о лечении ИППП» 8 сентября 2014 года в Сочи. И хотя спорить было почти что не о чем, некоторые линии разлада всё же были довольно заметны.

[новой эрой?

Согласно данным ВОЗ, более 1 млн человек ежедневно заражаются ИППП. *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum* и *Trichomonas vaginalis* — возбудители, которых ранее называли «специфическими», — повинны в половине случаев от общей заболеваемости ИППП. Однако и среди них есть свои лидеры.

Так, хламидию по праву считают самым распространённым бактериальным инфектом сексуально-трансмиссивных заболеваний, а в 2013 году CDC присвоила **гонококковой инфекции** высо-

тодика «сдерживания» была известна всем «вовлечённым в тему» советским врачам — женщинам с клиническими признаками воспаления недельным курсом назначали сначала «Трихопол» (метронидазол), а с 4-го дня лечения добавляли эритромицин на 12 дней по 500 мг 3 раза в сутки. Это было исключительно не сложно, если не сказать примитивно, и фантастически действенно!

Однако этой простой схеме, даже несмотря на политические перестройки, суждено было потерпеть крах вслед за идеей строительства коммунизма — эритромицин, родоначальник группы макролидов, уже к середине 1990-х начал **сдавать свои позиции**: бактерии становились к нему всё менее и менее чувствительными. Уже в 2006 году он был официально исключён из рекомендаций CDC по лечению хламидийной инфек-

в том виде, в котором мы её знаем). «...Не только эндопротезирование, трансплантация органов или химиотерапия рака станут невозможны, но и поцарапанное колено ребёнка или ангины начнут снова убивать»¹.

В 2012 году в США вышел по-настоящему пугающий отчёт CDC о бактериальной угрозе: к списку superbug с каждым годом причисляют всё больше и больше микробных агентов. Сегодня это, кроме гонококка, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Clostridium difficile*, *Acinetobacter baumannii* и многие другие. Супербактериям не нужна виза для пересечения границы, и в России врачи принимают те же самые вызовы.

Например, за последние 4 года устойчивость «российской» *Neisseria gonorrhoeae* к фторхинолонам возросла в 10 раз, и сегодня отечественные врачи в роли «палочек-выручалочек» при лечении гонореи используют цефтриаксон и спектиномицин. Вопрос «Надолго ли?» остаётся открытым.

Согласно отчёту ДАРМИС (Смоленского НИИ антимикробной химиотерапии), 13,3% представителей семейства *Enterobacteriaceae* (в том числе почти 10% штаммов *E. coli*) начали продуцировать β -лактамазы, выбив, таким образом, из седла пенициллины и цефалоспорины². По данным Европейского центра по профилактике и контролю за заболеваниями (ECDC), 71% госпитальных штаммов *E. coli* резистентны к фторхинолонам, 66,4% — к цефалоспорином³. Это более чем тревожный показатель.

Бактерии при каждом столкновении с противомикробным средством обретают новое умение защищаться от действия применённых антибиотиков. И пусть штамм болезнетворных микроорганизмов в результате недостаточной элиминирующей терапии потеряет даже 99% своих представителей, выжившего 1% (всего лишь!) будет достаточно для воспроизводства нового сверхустойчивого клона микробных агентов.

Именно поэтому нельзя обходиться без постоянного обновления знаний о механизмах тех или иных противомикробных средств, чтобы при необходимости действовать по эмпирическим схемам и при этом сразу мощным ударом поражать цель, в нашем случае — возбудителей ИППП.

[В 2013 году CDC присвоила гонококковой инфекции высочайший «красный уровень тревоги» из-за стремительно растущей во всём мире лекарственной устойчивости этой бактерии.]

чайший «красный уровень тревоги» из-за растущей во всём мире лекарственной устойчивости этой бактерии — сегодня по опасности гонококк сопоставим с суперустойчивой *Klebsiella pneumoniae* и *E. coli*. **Умереть от гонококковой инфекции** — эта перспектива в наши дни всё более реальна.

Итак, мир столкнулся с нешуточной угрозой — с начала 2010-х годов всё чаще в литературе, сначала научной, а потом научно-практической, стал звучать термин «супербактерия», она же — superbug. Бактерии, в том числе возбудители ИППП, феноменально быстро приспосабливаются к новым антибиотикам и даже схемам противомикробного лечения. Почему это происходит?

Проф. Виктор Евсеевич **Радзинский** (Москва), модератор заседания, привёл в ходе дискуссии интересную историческую справку: в последние 17 лет существования СССР в женских тюрьмах фактически была искоренена такая серьёзная проблема, как ИППП. Ме-

дици у беременных в 2006 году. Причин было две: большое число побочных эффектов (желудочно-кишечные расстройства, аритмогенное действие) и растущая устойчивость к нему бактерий (кстати, не только хламидий, но и *Streptococcus pyogenes* — частого сапрофита человеческого организма и инфекта при болезнях верхних дыхательных путей).

Проф. Наталья Игоревна **Тапильская** (Санкт-Петербург), открывшая заседание с докладом «Растущая антибиотикорезистентность — причина неэффективного лечения воспалений», именно **в лекарственной устойчивости** возбудителей ИППП видит главную причину неудач в терапии воспалительных заболеваний гениталий.

Эксперты ВОЗ с 90-х годов прошлого века неустанно рисуют апокалиптические картины «мира без антибиотиков». И в этом мире, по мнению председателя ВОЗ Маргарет Чен (Margaret Chan), не будет места современной медицине (во всяком случае,

Возбудители ИППП и все-все-все

В ходе своего выступления проф. Н.И. Тапильская отметила, что возбудители ИППП, закрепившись в человеческом организме, создают условия для сдвига соотношения между представителями условно-патогенной микробиоты (естественно, не в сторону усиления лактобактериального пула), что, в свою очередь, облегчает массовое заселение половых путей анаэробами⁴. В дальнейшем болезнетворные и условно-патогенные микроорганизмы, создав между собой «опасные связи», не только усиливают болезнетворное действие друг друга, но и помогают в защите от действия лекарств. Таким образом, если говорить об этиологии ВЗОМТ даже при наличии возбудителей ИППП, следует признать, что одного лишь устранения хламидий и гонококков будет недостаточно — слишком много «прихлебателей» они тянут за собой.

Например, как отметила доц. Надежда Ивановна Чернова (дерматовенеролог, Москва), известно, что кроме четырёх самых распространённых возбудителей ВЗОМТ женскую репродуктивную систему атакуют *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, *M. hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Streptococcus agalactiae*, *Haemophilus influenzae*, виды

Enterobacteriaceae (в том числе кишечная палочка), и, как правило, «целой компанией». Моноинфекция гениталий в целом — практически казуистика, чаще всего клиницисты имеют дело с микст-инфекцией. Таким образом, врачи в своём стремлении провести узконаправленную этиотропную терапию средствами, неактивными в отношении части компаньонов (несомненно, из самых благих побуждений), обрекают своих пациенток на длительное вялотекущее воспаление в органах малого таза. А каким же может быть воспаление, вызванное условно-патогенной микрофлорой? *M. hominis*, например?

Проф. Н.И. Тапильская, развивая тему полиэтиологичности любого ВЗОМТ, привела такие данные: на Конгрессе по ИППП и СПИД в 2013 году (STI&AIDS World Congress, Vienna, Austria) Ш. Хиллер и соавт. (S. Hillier et al.) сообщили о результатах своей работы по изучению микробного заселения эндометрия у женщин с ВЗОМТ и без них⁵. Они доказали, что эндометрит часто связан не только с наличием хламидийной и микоплазменной инфекций (29 и 14% соответственно по сравнению с 4 и 1% у женщин без воспаления), но и с *G. vaginalis* и *Atopobium vaginae*: 30 и 18% соответственно по сравнению с 21 и 7% у женщин без эндометрита⁵.

[Врачи в своём стремлении провести узконаправленную этиотропную терапию средствами, неактивными в отношении части компаньонов (несомненно, из самых благих побуждений), по сути обрекают своих пациенток на длительное вялотекущее воспаление в органах малого таза.]

ВЗОМТ И РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ — ГОНКА НА ВЫБЫВАНИЕ



40%

У 40% ПАЦИЕНТОК
С НЕЛЕЧЕНОЙ ХЛАМИДИЙНОЙ
ИЛИ ГОНОКОККОВОЙ
ИНФЕКЦИЕЙ РАЗВИВАЕТСЯ
ВЗОМТ



ОДНА
ИЗ ЧЕТЫРЁХ
ПАЦИЕНТОК С ВЗОМТ
ОСТАЁТСЯ
БЕСПЛОДНОЙ



ВЗОМТ
ПОВЫШАЕТ
РИСК ВНЕМАТОЧНОЙ
БЕРЕМЕННОСТИ
В 6–10 РАЗ



ПОЛОВИНА
ВСЕХ СЛУЧАЕВ
ЭКТОПИЧЕСКИХ ГЕСТАЦИЙ
ОБУСЛОВЛЕНА
ВЗОМТ

Одним из важных инструментов такого мощного взаимовыгодного соседства, безусловно, служит биоплёнообразование⁶, в котором «замечены» в первую очередь не облигатные патогены, а как раз условно-патогенные бактерии. Один из мировых лидеров изучения микробных плёнок, Александр Свидзинский (Берлин), в 2013 году сообщил ещё об одном неприятном следствии бактериального вагиноза⁷. Оказывается, *G. vaginalis*, обладая уникальными адгезивными способностями,

устойчивых к лекарственным влияниям, но не менее болезне-творных. Однако самое важное и клинически значимое, что А. Свидзинский обнаружил гарднереллёзные биоплёнки **у всех пациенток с замершей беременностью**.

Так стоит ли наносить сверхточные и **чрезмерно** избирательные удары по возбудителям ИППП? Совершенно очевидно, что нет, ведь к моменту манифестации ВЗОМТ бактериальный пейзаж гениталий изменён настолько, что и без участия сексуально-трансмиссив-

Она же бедсония...

И тем не менее в списке этиологических факторов ВЗОМТ на фоне ИППП первым номером значится, безусловно, **хламидийная инфекция** по причине своего бессимптомного течения у 70% мужчин и женщин. Именно с этим фактом связаны её широкое распространение и частая реинфекция. По разным данным, от 5 до 15% молодых сексуально активных людей поражены *S. trachomatis*, у пациентов дерматовенерологических диспансеров России хламидийную инфекцию выявляют в 2–3 раза чаще, чем гонорею.

С момента открытия в 1907 году *S. trachomatis* неоднократно меняла названия — гальпровия, миагаванелла, бедсония. Однако не только лиричными названиями и умением долго скрывать своё пребывание в организме интересны хламидии, но и широким расселением по разным органам и системам. Редкий возбудитель может похвастаться навыком **одновременно** поражать наружные и внутренние гениталии, дыхательные пути и даже сердечно-сосудистую систему (эндотелий сосудов и сердце), синовиальную оболочку суставов, органы зрения и слуха. При этом хламидия вырабатывает резистентность с не меньшим воодушевлением, чем гонококк.

Начиная с 1990 года инфицированность *S. trachomatis* во всём мире росла как снежный ком. Однако в 2005 году в Швеции выявление новых случаев хламидийной инфекции неожиданно «сократилось» на целых 25% — вдруг резко упало число положительных анализов ПЦР. Изучив причины такого неожиданного «падения заболеваемости», Т. Рипа и П. Нильссон (Т. Ripa, P. Nilsson)⁸ в 2006 году сообщили о **новом варианте хламидий**, ускользающем из-под лабораторно-диагностического «ока». Оказалось, что так называемый «шведский» штамм возбудителя в процессе своей изменчивости под прессом антибиотиков утратил сегмент генетического кода из 377 последовательностей в **плазмиде** — кольцевой ДНК за пределами хромосомы. Именно на эти части плазмид был нацелен тест МАНК, признанный «золотым стандартом» для выявления хламидий. Для обнаружения таких «тайных агентов»



© Gurnell / Shutterstock.com

[*G. vaginalis*, обладая уникальными адгезивными способностями, не ограничивает своё местожительство одним лишь влагищем, а весьма успешно заселяет верхние отделы генитального тракта.]

не ограничивает своё местожительство одним лишь влагищем, а заселяет верхние отделы генитального тракта, покрывая биоплёнками и эндометрий, и фаллопиевы трубы. Женщины с бактериальным вагинозом имеют 50-процентный риск поражения эндометрия гарднереллой. Но не только ради себя «старается» пресловутая *G. vaginalis*: она «крышует» других представителей микробного сообщества — менее

ного зачинщика заболевания распоясавшиеся условно-патогенные симбионты прекрасно справляются с поддержанием воспалительного процесса на уровне «едва тёплого», но горения. И этот факт также заставляет клиницистов **искать новые схемы** лечения ВЗОМТ на фоне ИППП. Причём не только в отношении «специфических» возбудителей, но и всего спектра вовлечённой в процесс микрофлоры.

был разработан метод ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ)⁹, и выявляемость хламидий вернулась к популяционной норме.

Более поздний анализ показал, что «шведский вариант» бактерии редко обнаруживали за пределами скандинавских стран. Однако сегодня ситуация изменилась, и новые формы *C. trachomatis* расселились далеко за пределами Швеции. Именно поэтому лабораториям следует выбирать МАНК, которые способны определить скандинавский штамм.

Одной из самых спорных тем, как и следовало ожидать, стали реальные **схемы** лечения хламидийной инфекции. Доц. Н.И. Чернова (дерматовенеролог!) представила слушателям Федеральные клинические рекомендации по ведению больных хламидийной инфекцией Российского общества дерматовенерологов и косметологов*. Согласно им, при поражении **верхнего отдела мочеполовой системы** (восходящая инфекция, в том числе ВЗОМТ), органов малого таза длительность курса терапии может варьировать **от 14 до 21 дня**. Препаратами выбора служат:

- доксициклина моногидрат по 100 мг 2 раза в сутки перорально в течение 14–21 дня;
- джозамицин в дозе 500 мг 3 раза в сутки перорально в течение 14–21 дня.

При лечении хламидийной инфекции **нижнего отдела мочеполовой системы**, аноректальной области в качестве схемы выбора назначают менее длинные курсы.

- Доксициклина моногидрат по 100 мг 2 раза в сутки перорально в течение 7 дней.
- Азитромицин 1 г перорально однократно.
- Джозамицин по 500 мг 3 раза в сутки перорально в течение 7 дней.

Как альтернативное средство можно использовать офлоксацин по 400 мг 2 раза в сутки перорально: при поражении верхнего отдела — в течение 14–21 дня, нижнего — 7 дней.

При лечении беременных общество также рекомендует отдавать предпочтение **джозамицину** (по 500 мг 3 раза в сутки перорально в течение 7 дней) или азитромицину (1 г перорально однократно). О том же упоминала в своём докладе проф. Н.И. Тапильская. Говоря о джозамицине, она сообщила слушателям, что этот препарат сегодня фигурирует в Европейских рекомендациях по лечению хламидийной инфекции у беременных**.

Безусловно, азитромицин с однократным приёмом подкупает удобством и, как результат, высочайшей комплаентностью. Однако сегодня следует помнить о высокой частоте микст-инфекции («моноинфекция — скорее редкость»), а также о превалировании в числе микст-инфектов *M. genitalium*, *M. hominis* и *Ureaplasma urealyticum*, поэтому лучше назначить средство с более длительным курсом приёма, но при этом действенное в отношении «второстепенных» возбудителей¹⁰. Для эрадикации последних Российское общество дерматовенерологов и косметологов рекомендует также использовать джозамицин (500 мг 3 раза в сутки перорально в течение 10 дней), в том числе и у беременных, или доксициклина моногидрат (100 мг 2 раза в сутки перорально в течение 10 дней).

* http://www.cnikvi.ru/files/ipp_p_patients.pdf.

** http://www.iusti.org/regions/europe/pdf/2010/Euro_Guideline_chlamydia_2010.pdf.

Оборотная сторона макролидов

Для лечения хламидийной инфекции в качестве первой линии терапии часто применяют азитромицин (самостоятельно или в комбинации с доксициклином) в дозе 1 г однократно. Проф. Н.И. Тапильская привела данные, которые должны заставить врачей задуматься о рациональности привычных схем. Так, Дж. Хоккинг и соавт. (J. Hocking et al.) в метаанализе 2013 года оценили результаты 23 научных работ с участием 2059 пациентов и сравнили итоги лечения доксициклина моногидратом (в дозе 200 мг в сутки в течение 7 дней) и азитромицином (1000 мг однократно). Метаанализ показал большую клиническую значимость доксициклина в лечении хламидийных уретритов и цервицитов¹¹. Аналогичные результаты получены при 19-летнем ретроспективном когортном исследовании по изучению терапии хламидийного поражения аноректальной области. Эти данные также продемонстрировали превосходство доксициклина над азитромицином¹². Не менее важный факт, произведший эффект сенсации: лечение «ударной дозой» азитромицина (1 г) у 90% больных сопровождается развитием резистентности *M. genitalium* к этому препарату **в режиме реального времени** в масштабах организма одного человека. А сочетание хламидии и *M. genitalium* — более чем вероятная ситуация.

В качестве ещё одного ограничения при использовании азитромицина часто приводят его аритмогенное действие. Недавние исследования доказали, что применение этого макролида у лиц с высоким кардиоваскулярным риском может таить в себе опасность развития осложнений сердечного ритма^{13,14}. К примеру, 5-дневная терапия этим препаратом достоверно повышала частоту фатальных сердечных аритмий в 1,48–2,88 раза.

Тем не менее справедливости ради стоит сказать, что в абсолютных цифрах всё выглядит далеко не так устрашающе. Так, частота фатальных аритмий при назначении азитромицина составила лишь 7,5:10 000 (амоксциллин стал причиной тех же осложнений в 4,5 случая из 10 тыс.), а смерть от других сердечно-сосудистых причин наступила в 0,75 случая из 10 тыс. Как сопоставить такой результат с соотношением риск/польза? Азитромицин достаточно эффективен и труднозаменим в ряде клинических ситуаций. Именно поэтому, раз уж речь идёт о лечении ИППП, этим средством рекомендуют дополнять терапию гонококка с целью замедлить скорость развития резистентности гонококка к цефтриаксону. А при аллергии на пенициллины азитромицин выступает в качестве альтернативного препарата для лечения сифилиса. Так есть ли действительно веская причина заявлять «Остерегайтесь макролидов!»?

Высокую активность этих средств против микоплазм и уреоплазмы отмечает и Европейская ассоциация урологов¹⁵.

Предпочтение, которое отдают джозамицину («Вильпрафен») при урогенитальных инфекциях ведущие европейские общества, объясняют его высокой активностью в отношении хламидий и **всех микоплазм**, включая *M. genitalium*, и хорошей переносимостью. Доксидиклина моногидрат («Юнидокс Солютаб») хорош своей достаточной активностью в отношении тех же возбудителей.

Сторонники или оппоненты?

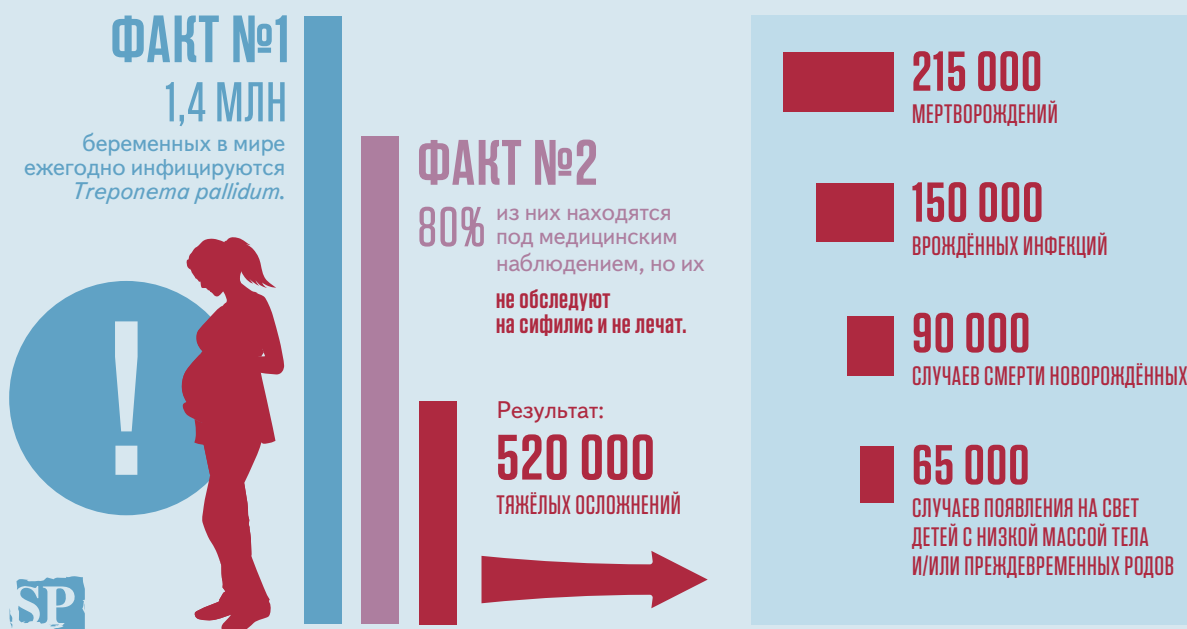
И тем не менее дискуссия всё же разгорелась, поскольку различия в схемах лечения ИППП между представителями разных специальностей действительно могут «лить воду на мельницу» формирования антибиотикорезистентности у бактерий. Доц. Н.И. Чернова привела новую схему Европейского общества урологов по лечению синдрома хронической тазовой боли (2012)¹⁵. Считая потенциальными возбудителями синдрома микоплазм и хламидий, указанное общество рекомендует провести их элиминацию. Но как? На старте терапии в течение 2 нед предписывают использовать джозамицин,

далее, после эрадикации вероятной (!) *M. genitalium*, продолжить антибиотикотерапию другим препаратом — доксициклином, проявляющим наивысшую активность против уреоплазмы. Общая длительность такой терапии, согласно этому авторитетному европейскому руководству, — **4–6 нед.**

Такие непостижимые для понимания акушера-гинеколога сроки лечения — до месяца и даже более, — рекомендованные и Российским обществом дерматовенерологов, и Европейской ассоциацией урологов (2012), уже не смогли оставить равнодушными акушеров-гинекологов. Проф. Светлана Ивановна **Роговская** (Москва) как один из ведущих специалистов страны по вопросам цервикологии и вагинальных инфекций подчеркнула, что столь длительные курсы антибиотикотерапии «больно бьют» по естественной микробиоте организма, а принцип «не навреди» должен касаться и сроков химиотерапии. «...Несколько месяцев лечения антибиотиками не добавляют здоровья нашей пациентке», — убеждена С.И. Роговская.

Модератор заседания проф. В.Е. Радзинский также считает позицию дерматовенерологов спорной и продолжает защищать подходы российского акушерско-гинекологического сообщества. «Венерологам проще, — отмечает профессор, — нашёл *M. hominis* — лечи таким-то антибиотиком. Гинекологам же этого крайне недостаточно — им необходимо убедить-

СИФИЛИС И БЕРЕМЕННОСТЬ — ЗНАТЬ И БОЯТЬСЯ!



[К моменту манифестации ВЗОМТ бактериальный пейзаж гениталий изменён настолько, что и без участия сексуально-трансмиссивного «зачинщика» заболевания условно-патогенные симбионты справляются с поддержанием воспалительного процесса.]

ся в **ВИНОВНОСТИ** конкретного инфекта в воспалении. И это самое трудное при влагалищных выделениях или при хронической тазовой боли — **поставить диагноз!**» С мнением профессора сложно спорить, тем более зная, что акушеры-гинекологи в нашей стране находятся под значительно бóльшим правовым давлением, нежели венерологи. Как правило, пациенты венеролога не спешат привлекать внимание к своим проблемам со здоровьем, обращаясь в судебно-правовые структуры при сомнениях в правильности лечения. Зато «тотальный контроль» со стороны пациенток и членов их семей над лечением акушера-гинеколога уже давно стал обыденным явлением.

Однако и доц. Н.И. Чернова не «осталась в долгу», довольно последовательно обосновав «слабость» позиции гинекологов в одном важном вопросе — **лечении половых партнёров**. Так, действующие ныне приказы предписывают при подтверждённой специфической инфекции у пациентки лечить её полового партнёра «по контакту» независимо от результатов общего и лабораторного обследования, а также невзирая на форму его заболевания. Акушеры-гинекологи, выполняя требования приказа, по сути, «вслепую» назначают лечение мужчинам, как правило, сверхкороткими курсами антибиотиков в «ударных» дозировках. Отчасти недовольство смежных специалистов обоснованно: «...существует немало клинических ситуаций, когда требуется не "ударная терапия", как это принято в случае ИППП с локализацией в нижних отделах урогенитального тракта, а длительное лечение антибактериальными препаратами 2—3 и даже 4—6 нед, поскольку имеет место восходящая инфекция», — аргументировала позицию венерологов доц. Н.И. Чернова. Однако как на практике преодолеть эту пропасть — не ясно, ведь, пока сексуально-го партнёра гинекологической больно́й не беспокоят проявления ИППП, к врачу он не идёт.

Нашествие клонов

Засилье некачественных средств — бич российского лекарственного рынка, ускоряющий развитие устойчивости бактерий к антибиотикам. Этой теме был посвящён доклад проф. Алексея

Такие разные контакты

Учитывая высокую распространённость oro- и аногенитальных половых контактов, излюбленная локализация «специфических» возбудителей отнюдь не ограничена лишь влагалищем и шейкой матки у женщин и уретрой у мужчин. В этой связи чрезвычайно важен многоочаговый забор образцов для исследования. Доц. Н.И. Чернова как дерматовенеролог остановилась на правильности выполнения диагностических процедур, в частности взятия материала.

Помимо материала из традиционных «мест обитания» патогенов, у женщины необходимо получить образцы из уретры и аногенитальной области, из полости рта, а также первую порцию мочи, а у мужчин — первую порцию мочи, секрет предстательной железы и эякулят.

Алексеевича **Хрянина** (Новосибирск), и с ним соглашались все присутствующие — как гинекологи, так и дерматовенерологи.

Дженерики на российском лекарственном рынке занимают, по разным подсчётам, от 78 до 95%. Для сравнения: в Германии — 35%, во Франции — 50%, в Великобритании — 55%,

Проф. Н.И. Тапильская в своём выступлении также затронула тему засилья некачественных препаратов в России и, опираясь на результаты исследований, привела данные статистики. Например, при исследовании 34 дженериков цефтриаксона оказалось, что у 18 из них нарушены стандарты качества, предъявляемые американской

[«...совсем не сложно сделать микробы устойчивыми к пенициллину — для этого нужны небольшие дозы антибиотика, недостаточные для гибели микробов».]

а в США — лишь 12%. Столь малая доля зарегистрированных в США генерических препаратов связана с тем, что для поступления воспроизведённого средства в аптечную сеть необходимо подтвердить его терапевтическую эквивалентность «оригиналу» по критериям FDA и CDC. То есть производитель перед регистрацией дженерика должен продемонстрировать терапевтический эффект от его назначения **у больных**, сходный с таковым при приёме оригинального препарата. Критерии эти очень жёсткие, но даже в США врачи при лечении сталкиваются с нежелательными эффектами из-за терапевтической неэквивалентности¹⁶. В России же производителю генерического препарата для регистрации достаточно лишь доказать биоэквивалентность нового средства — кривые распределения действующего вещества в крови **у здоровых добровольцев**. Понятно, что для лечебного воздействия этого явно недостаточно.

и европейской фармакопеей, а у всех 34 — требования к биоэквиваленту, которые предъявляет сама оригинальная компания. То же исследование показало, что во всех 34 воспроизведённых средствах количество примесей превышено в 3,1–5,2 раза, в том числе неизвестных — в 2–3,5 раза. А при изучении 40 «клонов» кларитромицина оказалось, что, несмотря на наличие у них соответствующих спецификаций, растворимость 24 воспроизведённых средств была значительно хуже, чем у оригинального, у 28 лекарств-копий был превышен допустимый 3-процентный порог примесей, в том числе вещества, ответственного за появление нежелательных эффектов (6,11-ди-О-метил-эритромицина А). По данным К. Найтингейл (С.Н. Nightingale, 2000)¹⁷, у 20% дженериков содержание активного вещества не соответствовало стандартам компании-разработчика, у 70% уровень высвобождения клари-

тромицина был меньше, чем в оригинальном препарате. А ещё Ян Флемминг писал в 1945 году (спустя всего лишь 3 года после своего эпохального открытия): «...Совсем не сложно сделать микробы устойчивыми к пеницилину — для этого нужны небольшие дозы антибиотика, недостаточные для гибели микробов. Такие условия можно воспроизвести не только в лаборатории, но и в теле человека».

В этой связи важно отметить, что **джозамицин** («Вильпрафен») в настоящее время **единственный оригинальный препарат из группы макролидов**, вообще не имеющий генерических копий. Кстати, и доксициклин — компонент всех традиционных средств для лечения ИППП и ВЗОМТ — на рынке представлен в виде двух солей. Доксициклина моногидрат — основное действующее

вещество оригинального препарата «Юнидокс Солютаб» — безусловно, значительно дороже своих «наречённых братьев» на основе доксициклина гидрохлорида, однако доказано, что последний вызывает эрозивно-язвенные поражения ЖКТ¹⁸, в связи с чем его применение в Швеции запрещено с 80-х годов прошлого века.

При этом **преимущества доксициклина моногидрата** также доказаны:

- нейтральная реакция соли минимизирует раздражающее действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, что снижает риск язвенно-эрозивных поражений; наиболее высокая биодоступность (95%) из всех твёрдых лекарственных форм доксициклина;
- уникальная форма «Солютаб» позволяет использовать разные спо-

собы приёма — таблетку можно проглотить целиком, разжевать, приготовить сироп или суспензию.

Из 10 тыс. изучаемых молекул **только одна** становится активной лекарственной субстанцией с доказанным лечебным действием. И все эти риски лежат исключительно на компаниях, производящих оригинальные препараты. Воспользоваться научными достижениями и выпускать лекарства по уже готовой формуле после окончания срока защиты патента могут генерические компании, но недобросовестные производители в целях экономии и увеличения прибыли используют более дешёвые компоненты для изготовления лекарственной субстанции. На выходе их продукты ничем не отличаются от лекарств-подделок. Конечно же, на отечественном лекарственном рынке есть **действительно хорошие** генерические средства, однако российская реальность такова, что качество многих препаратов-копий всё же оставляет желать лучшего.



Как долго клиницисты смогут полагаться на классические схемы лечения ВЗОМТ, неизвестно, но главное сейчас, в постантибиотиковую эру, — досконально соблюдать правила рациональной химиотерапии, чтобы замедлить выработку устойчивости к антибактериальным препаратам у возбудителей заболеваний. В какой-то мере именно врачебное сообщество — **авторы грядущей катастрофы**, поэтому в наших силах отодвинуть её наступление.

Председатель заседания справедливо отметил, что «...сегодня от сепсиса больше людей умирают, чем выздоравливают». Это невесёлое утверждение проф. В.Е. Радзинского ни в коем случае не должно звучать как приговор. Это всего лишь повод к совместному поиску путей выхода из лабиринта антибиотикорезистентности. И современные схемы лечения ИППП, используемые **в равной степени** как гинекологами, так и дерматовенерологами, — один из важных шагов в правильном направлении. **SP**

Скрытая картина

Проф. С.И. Роговская, ведущий российский цервиколог, выразила обеспокоенность насущной проблемой — цервицитами при заболеваниях шейки матки. Сегодня мы знаем, что не бывает РШМ без ВПЧ, однако фоновые воспалительные процессы могут серьёзно затруднить диагностику⁵⁰⁰. Докладчик сопровождала своё выступление большим количеством фотографий с кольпоскопическими картинками. Аудитория сумела убедиться в том, как легко перепутать острый кандидоз и обширную лейкоплакию, проявления папилломавирусной инфекции и цервикальную неоплазию и т.д. Поэтому при любых заболеваниях шейки матки так важно ещё до проведения исследования, до взятия биопсии справиться с воспалением.

Хламидии и гонококки лидируют в этиологии цервицитов. К сожалению, возбудителей не всегда выделяют при лабораторном исследовании — об этом следует помнить при назначении химиотерапии. По мнению докладчика, схемы терапии с включением защищённых пенициллинов (например, амоксициллин/клавулат), доксициклина и джозамицина (особенно при острых процессах) работают и сегодня.

Для лечения цервицитов проф. С.И. Роговская рекомендует одну из доказавших свою действенность лечебных схем в течение 7–10 дней:

- амоксициллин + клавулановая кислота («Флемоклав Солютаб») в сочетании с джозамицином («Вильпрафен»);
- амоксициллин + клавулановая кислота («Флемоклав Солютаб») в сочетании с доксициклином моногидратом («Юнидокс Солютаб»).

Эти препараты имеют широкий спектр действия и высокую активность в отношении условно-патогенной аэробно-анаэробной флоры (возбудителей неспецифического вагинита и цервицита), а также атипичной (внутриклеточной) флоры — хламидий, микоплазм и уреаплазм.

Проф. С.И. Роговская напомнила слушателям, что в рецидивировании инфекции немалую роль играет снижение биодоступности за счёт спаечного процесса и/или формирования бактериальных плёнок. В этой связи целесообразна комплексная терапия с иммуномодулирующим звеном: витаминотерапия, введение протеолитических ферментов и антиоксидантов. А после успешной антибиотико- и иммунотерапии важно восстановить микробиоценоз влагалища.

Библиографию см. на с. 126–127.

Инъекционная эффективность в таблетках*

при ИППП
и уrogenитальных
инфекциях²⁻⁵



№1 в назначениях
антибиотиков¹

Антибиотики Солютаб® в форме диспергируемых таблеток**

обеспечивают создание в крови
концентрации активного
вещества, сопоставимой
с инъекционными формами¹

* С.В. Яковлев, Е.В. Довгань. Аспекты эффективности антибиотиков.
Справочник поликлинического врача. №6, 2014г., стр. 4-6

** Включая Вильпрафен®, который выпускается в таблетках, покрытых пленочной оболочкой.

1. Препараты компании Астеллас занимают первое место по назначениям врачами антибиотиков в крупнейших городах России. Настоящая информация основана на исследованиях, проводимых ООО «Синовейт Комкон», и действительна по состоянию на апрель 2014 года

2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Супракс® Солютаб® (ЛСР-005995/10 от 30.11.2012)

3. Инструкция по медицинскому применению препарата Вильпрафен® (П N012028-231013)

4. Инструкция по медицинскому применению препарата Юнидокс Солютаб® (П N013102/01-120908)

5. Инструкция по медицинскому применению препарата Флемоклав Солютаб® (ЛСР-000392/09-140114)

Для специалистов здравоохранения

Представительство Частной компании с ограниченной ответственностью «Астеллас Фарма Юроп Б.В.»
109147, Россия, Москва, ул. Марксистская, 16. Тел.: +7(495) 737 07 55

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ



Реклама

RUS/WPF,UNI,FLV,SPX/09.2014/-/Kuzn/407



эндометриоз и беременность: время на вес золота

Дигрогестерон в комплексной терапии бесплодия
при лёгких формах эндометриоза



Авторы: Сергей Александрович Леваков, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; Наталья Алексеевна Шешукова, докт. мед. наук, доц. той же кафедры; Олеся Викторовна Большакова, зав. гинекологическим отделением ГКБ №5 (Москва)

Копирайтинг: Хильда Симоновская, Татьяна Рыжова

Сегодня в мире средний возраст деторождения неуклонно отодвигается: ещё в 90-х годах прошлого столетия этот показатель для женщин, рожаящих первого ребёнка, составлял 21 год. Во втором десятилетии XXI века он уверенно перешагнул за 25 лет.

Вполне понятно, почему женщины стремятся, чтобы к моменту появления ребёнка семье был обеспечен надёжный тыл в виде хорошего образования, престижной и адекватно оплачиваемой работы, в идеальном варианте предпочтительно и собственное жильё. Однако к «возрасту стабильности» зачастую накапливается не только материальный достаток, но и **багаж заболеваний**, особенно увесистый у жительниц крупных городов. И одну из главных минорных партий в оркестре репродуктивного нездоровья, затрудняющего продолжение рода, играет, безусловно, **эндометриоз**.

В современном мире прогрессивно растёт ценность каждой беременности, и чрезвычайно острую проблему составляет бесплодие, весьма часто спровоцированное именно эндометриозом (этот диагноз определяют у 20–55% пациенток при лапароскопии, выполняемой для уточнения причин бесплодия^{1,2}). Согласно данным национального регистра ВРТ, в 2012 году в России было проведено 438,7 цикла ВРТ в расчёте на 1 млн человек. Для сравнения: в 2008 году этот показатель был равен 241³, т.е. потребность во вспомогательной репродукции **возросла почти в 2 раза**.

В этой связи чрезвычайно уместно напомнить про феномен **эколого-репродуктивного диссонанса**: репродуктивная система эволюционно не рассчитана на столь длительный, как в наши дни, «холостой ход» с овуляторными менструальными циклами, но без деторождения и полноценного периода грудного вскармливания. Эндометриоз — одно из тех патологических состояний, которые как раз и обусловлены именно нефизиологичным режимом эксплуатации органов репродукции.

Нерадующая статистика вынуждает активно развивать технологии лечения эндометриоза, поскольку цифры весьма броски: заболевание диагностируют у 12–70% женщин репродуктивного возраста^{1,2,4}, именно эта нозология связана с жалобами 17% пациенток, страдающих альгодисменореей, и 52% женщин с хронической тазовой болью. Оперативные вмешательства по поводу эндометриоза составляют приблизительно треть всех проводимых «больших» гинекологических операций⁵. И хотя общемировые данные о распространённости скромны — примерно 2–5%⁶ (это не менее 200 млн!), именно эту невыразительность следует воспринимать критически, поскольку от первых симптомов до окончательного диагноза проходят годы (в среднем 7 лет⁶). К тому же необходимо учитывать, что множество пациенток с данным заболеванием до сих пор не знают, какая именно болезнь вызывает беспокоящие их симптомы⁷.

При этом далеко не всегда у женщины с жалобами, потенциально укладывающимися в клиническую картину эндометриоза, есть время на многолетнюю неспешную диагностику, эмпири-

ческую терапию и т.д. — **репродуктивные планы не любят ждать**. Возможность самостоятельно забеременеть есть лишь у каждой второй женщины **с умеренной формой** этого заболевания⁸, и лишь четверть женщин с тяжёлой формой эндометриоза имеют шанс на спонтанную беременность без предварительного лечения. Именно поэтому любое **решение** проблемы эндометриоза, имеющее качественную доказательную базу, необходимо сразу же запускать в работу.

Бесплодие при эндометриозе: в чём причина?

Способность эндометриoidных очагов к инфильтративному росту с вовлечением окружающих тканей и последующей деструкцией обуславливает ключевой симптом — циклические или постоянные тазовые **боли**, в том числе диспареунию и дисменорею, а также дисфункции соседних органов вследствие спаечного процесса, что негатив-

но влияет на качество жизни женщины. Однако именно **бесплодию** на фоне эндометриоза уделяют особое внимание, поскольку уже открытые патогенетические механизмы репродуктивных нарушений при этом заболевании исчисляются десятками. Ниже приведены лишь некоторые из них.

Вследствие выраженного спаечного процесса в малом тазу организм пытается **отграничить** область асептического воспаления. В случае локализации гетеротопий в области яичников или маточных труб самостоятельное наступление беременности затруднено вследствие изоляции яичников перивариальными спайками, повреждения ткани органа и снижения овариального резерва. При распространении спаек на маточные трубы наблюдают деформацию фимбрий или полную трубную окклюзию. Дополнительно воспалительный процесс на фоне эндометриоза провоцирует утолщение стенки маточной трубы и повреждение реснитчатого эпителия.

Активный **синтез простагландина E₂** дискоординирует перистальтику маточных труб, затрудняя попадание яйцеклетки в полость матки,

Экология ни при чём?

Роль **экологического фактора** до недавних пор исследователи понимали превратно: считали, что резкий рост заболеваемости эндометриозом обусловлен загрязнением атмосферы и другими токсическими воздействиями промышленной деятельности человека.

В наши дни очевидно, что резкий всплеск эндометриоза связан в большей степени с **эколого-репродуктивным диссонансом** — кривая заболеваемости резко пошла вверх после того, как большинство женщин получили шанс повлиять на свою репродуктивную судьбу теми методами, что были в ходу во второй половине XX века. Небезынтересно совпадение дат легализации аборт (в СССР произошла в 1920 году) и исторической публикации Джона Сэмпсона, основоположника теории ретроградной менструации (для ознакомления в библиотеке www.pubmed.com лежит репринт издания 1921 года)⁹. По мере узаконивания искусственного прерывания беременности в других странах на протяжении 50–70-х годов XX века распространённость эндометриоза прогрессивно возрасла.

[Эндометриоз диагностируют у 12–70% женщин репродуктивного возраста; именно эта нозология связана с жалобами 17% пациенток, страдающих альгодисменореей, и 52% женщин с хронической тазовой болью.]

а его прямое влияние на экспрессию ароматазы через цепочку биохимических реакций (синтез эстрадиола из тестостерона и андростендиона) усугубляет локальный гиперэстрогенизм. **Провоспалительные цитокины** (ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6), продукт деятельности перитонеальных макрофагов¹⁰, обуславливают возникновение болевых ощущений, стимулируют ангиогенез и могут оказывать эмбриотоксическое действие¹¹.

[Для пациенток с эндометриозом избыточная экспрессия ICAM демонстрирует то, как эктопированные клетки оказываются притянутыми и фиксированными в нетипичном месте с образованием патологического очага.]

Помимо затруднений, связанных с овуляцией и пассажем яйцеклетки через просвет маточной трубы, патогенез бесплодия у больных эндометриозом подкрепляют **нарушения имплантации**. Для этих пациенток характерно снижение экспрессии α - и β -интегринов, напри-

мер витронектина (специфический интегрин имплантации, рецепторы к нему на поверхности эндометрия обнаруживают после 19-го дня менструального цикла, а экспрессия начинается одновременно с открытием «окна имплантации»). Патологическое отсутствие экспрессии витронектина к 19-му дню менструального цикла наблюдали также у женщин с эндометриоидной болезнью лёгкой и средней форм, что говорит о возмож-

ном нарушении имплантации не только при тяжёлых формах эндометриоза¹².

Ещё один пласт нарушений на фоне эндометриоза — **сниженная рецептивность эндометрия** к стероидным гормонам, что препятствует адекватной васкуляризации и дифференцировке

слизистой оболочки матки и вносит свою лепту в патогенез бесплодия¹³.

Кроме того, у женщин с эндометриозом снижена активность ферментов, участвующих в синтезе эндометриальных лиганд-поверхностных белков трофобласта^{14,15}. Проще говоря, морбидный фон **нарушает клеточные механизмы взаимодействия** между имплантирующимся эмбрионом и иммунологически скомпрометированным эндометрием, снижая вероятность вынашивания беременности.

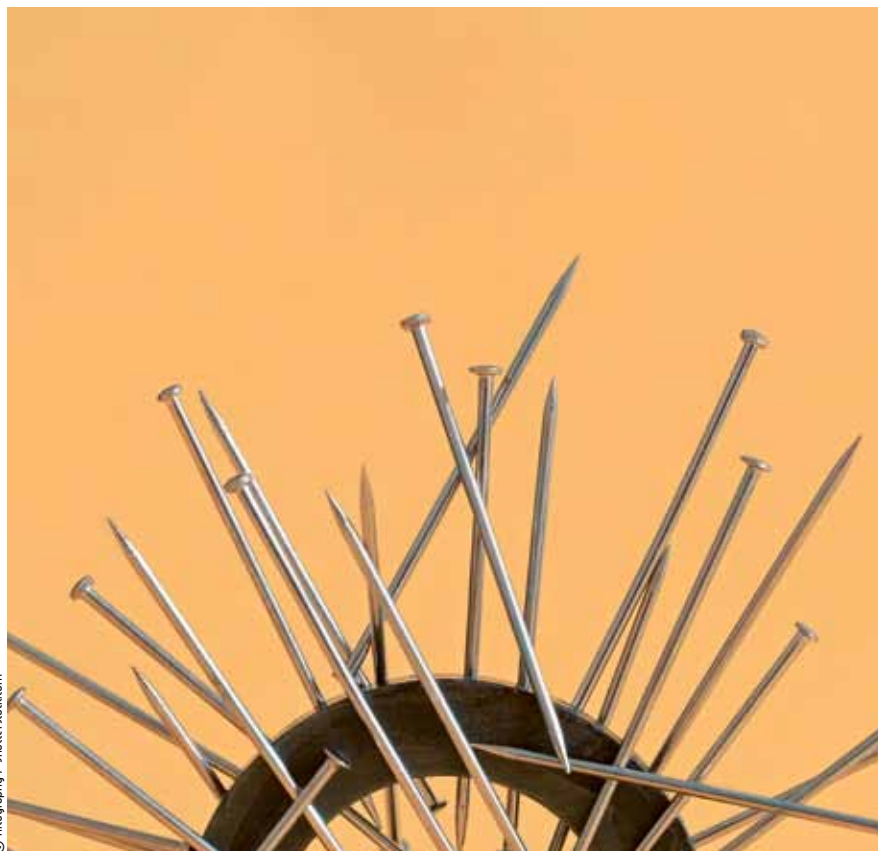
Как ни парадоксально, при этом в самом эндометрии регистрируют избыточно высокую концентрацию белка ICAM¹⁶ (intercellular adhesion molecule). Эта регуляторная молекула обеспечивает **межклеточную адгезию**, пронизывая цитоплазматические мембраны контактирующих клеток и прикрепляясь к их цитоскелетам. Благодаря этим молекулам клетки способны перемещаться во внеклеточном матриксе либо притягивать к себе другие клетки — в зависимости от их величины и прикреплённости. Для пациенток с эндометриозом избыточная экспрессия белка ICAM демонстрирует один из сценариев того, как эктопированные клетки оказываются притянутыми и фиксированы в нетипичном месте с образованием патологического очага.

Новый консенсус...

Бытовавший до позапрошлого года безальтернативный подход к лечению пациенток с эндометриоидной болезнью состоял в **комбинации хирургического метода** (адекватная оценка тяжести процесса и удаление гетеротопий) и **гормональной терапии**, что позволяет взять под контроль даже диссеминированное и хроническое течение процесса. Критериями эффективности до настоящего времени принято считать выполнение трёх условий:

- 1) купирование симптомов заболевания;
- 2) отсутствие рецидивов;
- 3) восстановление детородной функции у пациенток репродуктивного возраста.

Результаты Кокрейновского обзора 2010 года, объединившего два рандомизированных контролируемых



Сложная многофакторность эндометриоза

Этиология и патогенез эндометриоза **окончательно не ясны**, многочисленные теории доказательны с большой относительностью и нередко взаимосвязаны друг с другом, но универсальной логической связи и цельной патогенетической картины до сих пор нет.

Старый багаж теорий

Ещё в конце XIX века была разработана **эмбриональная и дизонтогенетическая теория**, согласно которой эндометриоидные очаги развиваются из остатков мюллера протока (в норме — эмбриональный зачаток женских половых органов). **Метапластическая теория** утверждает, что стволовые клетки эндотелия лимфатических сосудов, мезотелия плевры, брюшины под действием различных нарушений начинают процесс трансформации в эндометриоидоподобную ткань. Широкообсуждаемый рефлюкс менструальной крови (ретроградные менструации) демонстрирует **имплантационную теорию**. Помимо собственно рефлюкса попаданию менструальной крови в полость малого таза способствуют акушерские и гинекологические операции, связанные со вскрытием полости матки и травмой эндометрия.

Теория **диссеминации** основана на поступлении фрагментов эндометрия в кровяное русло и предполагает последующее распространение жизнеспособных клеток в соседние органы (этот механизм считают основным в возникновении экстрагенитальных форм эндометриоза). Зачастую эндометриоидные гетеротопии находят также в просвете лимфатических сосудов, что указывает на возможность лимфогенной диссеминации.

Генетика рулит

Согласно проведённым генеалогическим исследованиям и благодаря открытию биохимических маркеров можно утверждать, что существует связь между локализацией эндометриоидных гетеротопий и **генетическими факторами**. В настоящее время по наличию биохимических генетических маркеров можно не только **диагностировать факт заболевания**, но и определить **предрасположенность** к нему. Анализ семейных случаев заболевания указывает на то, что в патогенезе могут участвовать несколько генов, формирующих комплекс грубых клеточных дефектов в интенсивно обновляющихся тканях. При эндометриозе нарушения работы клеточного и гуморального иммунитета ассоциированы с антигенами HLA (а именно -HA, -A10, -B5, -B27). Цепочка такова: генетические факторы детерминируют иммунные нарушения, тормозящие элиминацию гетеротопированных клеток и тем самым допускающие развитие эндометриоза.

Гормональное кredo эндометриоза

Гормональная теория патогенеза эндометриоза объясняет нарушения разбалансировкой гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси с формированием относительного или абсолютного гиперэстрогенизма. При дифференцировке эндометрия эндогенный прогестерон оказывается не в силах преодолеть влияние эстрогенного избытка и эффективно регулировать экспрессию генов, ответственных за имплантацию.

Описанные события не только способствуют возникновению эндометриоза, но и обеспечивают прогрессирование заболевания на поздних этапах, удлиняя фазу пролиферации¹³. Именно поэтому у женщин с эндометриозом довольно часто отмечают недостаточность лютеиновой фазы (78%), ановуляцию (17%), синдром лютеинизации неовулировавшего фолликула (30%)^{17–19}.

Иммунный след

Иммунологическая теория (1975) рассматривала клетки эндометрия как аутоантигены. Поскольку высокое содержание эстрогенов активирует синтез глюкокортикоидов, угнетающих клеточный и гуморальный иммунитет, это создаёт «благоприятную почву» для формирования гетеротопий. Впоследствии у пациенток с эндометриозом были обнаружены аутоантитела к тканям эндометрия и яичников, притом частота их обнаружения оказалась напрямую связана со стажем эндометриоидной болезни.

Развитию заболевания способствуют Т-клеточный иммунодефицит и активация гиперчувствительности замедленного типа. Поскольку одновременно наблюдают снижение функции NK-клеток (играющих первостепенную роль в элиминации инфицированных вирусом опухолевых и трансформированных клеток), больных эндометриозом можно расценивать как иммунодефицитных пациенток, предрасположенных к развитию дефектных клеток в нетипичных для них местах²⁰.

Как бы ни были многочисленны теории возникновения эндометриоза, каждая из них до сих пор не отвергнута. Более того, **в пользу любой из гипотез** могут быть приведены убедительные научные доказательства, а это означает, что эндометриоз скорее всего **многофакторное** заболевание.

Хотелось бы надеяться на то, что рано или поздно для всего этого патогенетического многообразия будет найден общий знаменатель. Однако пока такого знаменателя нет — эндометриоз и в начале XXI века остаётся той самой «болезнью загадок и предположений».

исследования²¹, показали, что при I—II стадиях эндометриоза удачным выбором может стать абляция и эксцизия эндометриоидных гетеротопий. Эти методики имеют ряд преимуществ перед изолированной диагностической лапароскопией, поскольку они улучшают результат лечения у пациенток, предъявляющих жалобы не только на бесплодие, но и на сопутствующий **болевым синдромом**.

[Ранее безальтернативный подход к лечению пациенток с эндометриоидной болезнью состоял в комбинации хирургического метода и гормональной терапии.]

В 2013 году Всемирным обществом по эндометриозу (World Endometriosis Society) был принят «**глобальный консенсус по ведению пациенток с эндометриоидной болезнью**». Хотя «золотым стандартом» диагностики вполне ожидаемо признали лапароскопическую визуализацию с гистологическим подтверждением, **неожиданно** для многих в документе была пересмотрена **терапевтическая стратегия**, ранее вполне убедительно опиравшаяся на хирургическое удаление гетеротопий как первый этап лечения. Отныне приоритет **на полугода** отдают консервативной тактике лечения эндометриоза, и лишь отсутствие «ожидаемого эффекта» (различного в каждой конкретной клинической ситуации) становится веским поводом к тому, чтобы обсудить с женщиной возможности оперативного вмешательства.

Справедливости ради стоит отметить, что основанием для принятия этой рекомендации всё же стало отсутствие в ряде регионов (**страны с низкими ресурсами здравоохранения**) возможности оказывать хирургическую помощь при эндометриозе всем, кому это показано. Любопытно, что три раздела консенсуса посвящены нюансам лечения бесплодия на фоне эндометриоза, и первый из них описывает хирургическую тактику.

...НОВЫЕ ДИСКУССИИ

Вокруг предложенных схем и методик лечения развернулись масштабные обсуждения. Одним из объектов дискуссии стал вопрос о целесообразности гормональной терапии для реализации репродуктивной функции после оперативного вмешательства **при минимальных формах эндометриоза**. Некоторые авторы полагают, что назначение гормонов в послеоперационный период не имеет преимуществ по сравнению с **выжидательной тактикой** в отношении наступления беременности²².

Немало сторонников оказалось и у тактики **индивидуальных решений**, в целом не поддержанной консенсусом: тема слишком многогранна, чтобы втиснуть её в простой и логичный алгоритм, считают они. Назначение гормональных средств требует внимательного анализа конкретного клинического случая и учёта пожеланий пациентки.

К примеру, эффективность назначения антагонистов ГнРГ **при минимальных формах** эндометриоза неоспорима, однако значительны и побочные эффекты (следствия гипоэстрогенизма: потливость, депрессивные состояния, приливы, снижение либидо, головные боли). Это значит, что приверженность консервативному лечению окажется весьма низкой, что незамедлительно скажется на эффективности терапии. Если же независимо от стадии заболевания пациентку постоянно беспокоят боли, комплаентность наверняка будет высокой, несмотря на возможные побочные эффекты. Однако и в этом случае важно учитывать, что длительные курсы препаратов из группы агнРГ снижают овариальный резерв и могут спровоцировать преждевременную менопаузу³.

Что касается послеоперационной гормональной терапии эндометриоза III—IV стадий, подтверждённой лапароскопически (в контексте лечения бесплодия при эндометриозе), есть результаты плацебо-контролируемого исследования²³: в сравнении с выжидательной тактикой на протяжении 5 лет использование агнРГ не повышает частоту наступления беременности.

Ненужный запрет на овуляцию

На сегодняшний день широко известны схемы лечения гестагенами для приёма внутрь: медроксипрогестерона ацетатом, мегестрола ацетатом, диеногестом, дидрогестероном. Применение этих средств для терапии эндометриоза имеет уровень доказательности Ib², в связи с чем ведущие гинекологические сообщества рекомендуют использовать **именно гестагены в качестве терапии первой линии**.

Эффект гестагенов в целом обусловлен центральным действием на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось: снижение синтеза эстрогенов яичниками, активация фермента 17 β -гидростероиддегидрогеназы типа 2, обеспечивающего превращение эстрадиола в менее активный эстрон, напрямую влияют на эндометриоидные гетеротопии, обеспечивая секреторную и децидуальную трансформацию клеток. Второй механизм действия гестагенов связан с ингибированием синтеза простагландина E₂ и инактивацией провоспалительного каскада, запускающего спайкообразование в малом тазу.

Гестагены также безупречны: на фоне терапии возможны прибавка массы тела, депрессия¹. Пролонгированное назначение сопровождается аменореей, никак не оправдывающей репродуктивные надежды пациенток с эндометриозом.

Один из наиболее удачных вариантов терапии — применение **диеногеста**, прогестагена IV поколения из класса «гибридных», поскольку он сочетает в себе типичные особенности 19-нортестостерона и производных прогестерона. Благодаря своей **селективности** диеногест взаимодействует только с прогестероновыми рецепторами, и терапию не осложняют побочные эффекты, связанные с активацией глюкокортикоидных, андрогенных или эстрогенных рецепторов. Метаболическая нейтральность соединения весьма полезна при назначении длительных терапевтических курсов. Мощное антипролиферативное действие и умеренное снижение синтеза эстрадиола яичниками обеспечивают патогенетическую

направленность лечения, а способность к значительному снижению болевой чувствительности (вследствие угнетения формирования дендритных шипиков на нервном волокне, отвечающих за передачу сигнала) весьма полезна для симптоматической коррекции тазового болевого синдрома.

Применение диеногеста как изолированно, так и в составе комбинированных оральных контрацептивов имеет один большой недостаток, чрезвычайно критичный для преодоления бесплодия, — его **ановуляторный эффект** по вполне понятным причинам препятствует деторождению. Именно поэтому диеногест может быть применён сугубо на этапе лечения эндометриоза; использовать его сразу для «поимки двух зайцев» (лечение эндометриоза и реализация фертильности) не получится.

Безальтернативен?

В Российской Федерации и странах Евросоюза в качестве препарата из группы прогестагенов для лечения эндометриоза в сочетании с бесплодием широко используют **дидрогестерон**. Этот ретропрогестерон, по характеристикам близкий к эндогенному прогестерону, подтвердил в исследованиях свою максимальную селективность²⁴ — **очень высокое сродство** к прогестероновым рецепторам, в 1,5 раза превышающее аналогичный показатель у эндогенного прогестерона. Это свойство избавляет дидрогестерон от груза побочных эффектов, а также придаёт ему метаболическую нейтральность (у него нет даже остаточного воздействия на эстрогеновые рецепторы). Таким образом, в условиях **гиперэстро-**

генизма дидрогестерон эффективнее прочих прогестагенов взаимодействует с оставшимися малочисленными рецепторами к прогестерону²⁴. Кроме того, молекула предотвращает гиперплазию эндометрия и результативна во всех случаях эндогенной недостаточности прогестерона.

В отношении купирования болей — одной из важнейших задач лечения эндометриоза — дидрогестерон убедительно доказал свою способность подавлять процесс воспаления^{25,26}, смещая баланс в сторону противовоспалительных цитокинов^{25,27}, и уменьшать количество рецепторов нейрокинина NK-1, отвечающего за возникновение болевых ощущений^{26,28}. Таким образом, общий вектор действия дидрогестерона благоприятным образом модулирует иммунный ответ у пациенток с эндометриозом,

[Отныне приоритет на полгода отдают консервативной тактике лечения эндометриоза, и лишь отсутствие «ожидаемого эффекта» становится веским поводом к тому, чтобы обсудить с женщиной возможности оперативного вмешательства.]

БЕРЕМЕННОСТЬ ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ: ДОВОДЫ В ПОЛЬЗУ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ



КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ ЧЕРЕЗ 3 МЕС

Уменьшились:



Исчезли:



СПОНТАННАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ В ТЕЧЕНИЕ 6 МЕС



ЛЕЧЕНИЕ, N=38

- Только хирургическое
- I этап — хирургическое, II этап — дидрогестерон (6 мес, 20 мг/день, с 14-го по 25-й день менструального цикла)

ВЫВОД:

Дидрогестерон у женщин с бесплодием на фоне эндометриоза улучшает его клиническое течение и повышает вероятность наступления беременности.

«подстраивая» его к вероятному зачатию и имплантации¹³.

Самое важное, что этот прогестаген при использовании в терапевтических дозах во вторую фазу менструального цикла **не оказывает ановуляторного эффекта**, благодаря чему подходит для пациенток, планирующих деторождение, без риска подавления спонтанного предовуляторного пика лютеинизирующего гормона. Препарат успешен в достижении беременности в программах ВРТ^{29,30}.

Таким образом, малое количество противопоказаний и побочных эффектов делает дидрогестерон **препаратом выбора** у молодых женщин (с сохранённым

вмешательства, но и улучшает клиническое течение эндометриоза.

В работе, выполненной авторами настоящей статьи на базе кафедры акушерства и гинекологии Института последиипломного образования Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, приняли участие **38 пациенток** с бесплодием. В качестве критериев включения были выбраны следующие параметры: впервые диагностированный **эндометриоз** минимальной или лёгкой степени тяжести, репродуктивный возраст, **анамнез бесплодия**, наличие болевого синдрома, исключённый мужской фактор infertility, регулярный ритм менструаций.

[Для лечения бесплодия, связанного с недостаточностью лютеиновой фазы, или при лёгких формах эндометриоза дидрогестерон назначают по 20 мг в сутки с 16-го по 25-й день менструального цикла.]

овариальным резервом и после выполненного хирургического лечения эндометриоза), которые намерены в ближайшее время вступить в беременность. Даже если долгожданное зачатие наступит до завершения терапевтической схемы, медикаментозный фон не скажется на развитии плода и не нарушит течения гестации (более того, окажет процессам имплантации большую поддержку).

Для лечения бесплодия, связанного с недостаточностью лютеиновой фазы, или при лёгких формах эндометриоза дидрогестерон назначают **по 20 мг в сутки с 14-го по 25-й день** менструального цикла в качестве монотерапии или после операции.

Теперь — цифры

Приведённые выше теоретические выкладки и результаты мощных систематических обзоров нашли своё подтверждение и в российских условиях. Клинический опыт позволяет предположить, что применение дидрогестерона у пациенток с бесплодием на фоне эндометриоза не только значительно повышает вероятность наступления беременности вскоре после оперативного

Средний возраст пациенток составил $26,4 \pm 6,3$ года, средний возраст менархе — $13,1 \pm 1,4$ года, длительность бесплодия — от 1 года до 5 лет. Одновременно с бесплодием у 47% женщин присутствовали жалобы на дисменорею, у 63% — на меноррагии, у 53% — на циклические тазовые боли; у 21% пациенток наблюдали сочетание перечисленных симптомов. Все женщины, принявшие участие в исследовании, были сопоставимы по продолжительности бесплодия, гинекологическому и соматическому анамнезу, предъявляемым жалобам.

Все пациентки были прооперированы лапароскопическим доступом: в интересах репродуктивной функции был выполнен сальпингоовариолизис, удалены очаги эндометриоза, проверена проходимость маточных труб. После операции сформировали две группы. В основную группу вошли 20 женщин, начавших принимать дидрогестерон по указанной ранее схеме на 6 мес. Группу сравнения составили 18 пациенток, по тем или иным причинам не получивших реабилитационной терапии.

У всех участниц после оперативного вмешательства наблюдали регулярный менструальный цикл. При этом в группе

дидрогестерона **менструальные кровотечения** продолжались 3—5 дней, тогда как в группе сравнения наблюдали достоверно более долгие менструации — 6—8 дней. Помимо этого у 16,6% пациенток, не получавших гормональной терапии, менструация была обильной.

В ходе лечения дидрогестероном состояние всех женщин основной группы можно было расценивать как удовлетворительное, побочных эффектов от проводимой гормонотерапии не наблюдалось. Через 3 мес у 50% зарегистрировали уменьшение выраженности клинических симптомов, а 35% отметили **полное исчезновение всех клинических проявлений болезни**. В группе сравнения аналогичные изменения в своём состоянии наблюдали лишь 22,2 и 5,5% соответственно.

И тем не менее главной контрольной точкой исследования стало число спонтанных беременностей, поскольку именно эту цель и ставили перед собой авторы работы. После 2—6 мес лечения долгожданный результат был достигнут у 40% основной группы — самостоятельно забеременели каждые **две из пяти женщин**. В группе сравнения результат был гораздо скромнее — беременность возникла у 27% пациенток, т.е. лишь у каждой третьей.



Руководствуясь репродуктивными планами пациентки, врачу в случае такого глобально неудачного сочетания, как эндометриоз и риск бесплодия, нужно проявлять истинную решительность — опираясь на положения консенсуса, **максимально быстро** организовать лапароскопию с гистологическим подтверждением, при необходимости расширить вмешательство до лечебного (разведение спаек, удаление очагов и т.д.).

Для послеоперационной тактики чрезвычайно уместна 6-месячная терапия **дидрогестероном**, и если за этот отрезок времени самопроизвольная беременность не наступит, пациентку следует **также безотлагательно** направлять в клинику ВРТ.

Алгоритм ясен, время — на вес золота. Нужно действовать! 

Библиографию см. на с. 126—127.



Подари свет жизни



На правах рекламы

дюфастон®
дидрогестерон
Созданный светом

ДЮФАСТОН®. МНН: дидрогестерон. **Регистрационный номер:** П N011987/01. **Показания к применению:** прогестероновая недостаточность. Состояния, характеризующиеся дефицитом прогестерона: эндометриоз; бесплодие, обусловленное лютеиновой недостаточностью; угрожающий или привычный выкидыш (при недостаточности прогестерона); предменструальный синдром; дисменорея, нерегулярные менструации; вторичная аменорея (в комплексной терапии с эстрогенами); дисфункциональные маточные кровотечения. Заместительная гормональная терапия: для нейтрализации пролиферативного действия эстрогенов на эндометрий в рамках ЗГТ у женщин с расстройствами, обусловленными естественной или хирургической менопаузой при интактной матке. **Противопоказания:** гиперчувствительность к дидрогестерону или другим компонентам препарата. **С осторожностью:** кожный зуд во время предшествовавшей беременности. В настоящее время нет данных об отрицательном действии дидрогестерона у пациентов с хронической почечной недостаточностью. **Применение во время беременности и лактации:** препарат может применяться во время беременности (см. показания к применению). Дидрогестерон выделяется с материнским молоком. Грудное вскармливание во время приема Дюфастона не рекомендуется. **Способ применения и дозы:** применяется внутрь. Эндометриоз: 10 мг 2-3 раза в день с 5-го по 25-й день цикла или непрерывно. Бесплодие (обусловленное лютеиновой недостаточностью): 10 мг в день с 14-го по 25-й день цикла в течение 6, как минимум, следующих друг за другом циклов. Лечение рекомендуется продолжать в первые месяцы беременности так, как это рекомендовано при привычном abortе. Угрожающий abort: 40 мг однократно, затем по 10 мг через каждые 8 часов до исчезновения симптомов. Привычный abort: 10 мг 2 раза в день до 20-й недели беременности, с последующим постепенным снижением дозы. Предменструальный синдром: 10 мг 2 раза в день с 11-го по 25-й день цикла. Дисменорея: 10 мг 2 раза в день с 5-го по 25-й день цикла. Нерегулярные менструации: 10 мг 2 раза в день с 11-го по 25-й день цикла. Аменорея: эстрогенный препарат 1 раз в день с 1-го по 25-й день цикла вместе с 10 мг Дюфастона 2 раза в день с 11-го по 25-й день цикла. Дисфункциональные маточные кровотечения (для остановки кровотечения): 10 мг 2 раза в день в течение 5 или 7 дней. Дисфункциональные маточные кровотечения (для предупреждения кровотечения): 10 мг два раза в день с 11-го по 25-й день цикла. ЗГТ в сочетании с эстрогенами: при непрерывной схеме приема эстрогенов – по 1 таб. дидрогестерона 10 мг в день в течение 14 дней в рамках 28-дневного цикла. При циклической схеме приема эстрогенов – по 1 таб. дидрогестерона 10 мг в день в течение последних 12-14 дней приема эстрогенов. Если биопсия или ультразвуковое исследование свидетельствует о недостаточной реакции на прогестагенный препарат, суточная доза дидрогестерона должна быть повышена до 20 мг. **Побочное действие:** головная боль/мигрень, повышенная чувствительность молочных желез, аллергические реакции, такие как кожная сыпь, зуд, крапивница. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. Передозировка:** при случайном приеме в дозе значительно выше терапевтической рекомендуется промывание желудка. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** индукторы микросомальных ферментов печени (фенобарбитал, рифампицин) могут ускорять метаболизм дидрогестерона и снижают эффект. **Особые указания:** у некоторых пациентов могут наблюдаться прорывные кровотечения, которые могут быть предотвращены путем увеличения дозы препарата. В случае назначения дидрогестерона в комбинации с эстрогенами (например, для ЗГТ) следует внимательно ознакомиться с противопоказаниями и предупреждениями, связанными с применением эстрогенов. Во время лечения рекомендуется периодически проводить контроль индивидуальной переносимости ЗГТ. Иногда в течение первых месяцев лечения возможно возникновение прорывных кровотечений. Пациентов следует тщательно обследовать при наличии в анамнезе прогестерон-зависимой опухоли (например, менингиомы), а также в случае ее прогрессирования во время беременности или в течение предшествовавшей гормональной терапии. Пациентам с генетически обусловленной непереносимостью галактозы, недостаточностью лактазы или синдромом мальабсорбции не следует принимать данный препарат. **Срок годности:** 5 лет. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Полная информация по препарату представлена в инструкции по применению. ИМГ от 14.02.2012.**

125171, Москва, Ленинградское шоссе, дом 16а, строение 1, бизнес-центр «Метрополис»
Тел.: +7 (495) 258 42 80, Факс: +7 (495) 258 42 81
www.abbott-russia.ru
RUDFS140632 от 11.06.2014

Abbott
A Promise for Life

Для библиографических ссылок

• Бриль Ю.А. Глобальный консенсус по эндометриозу 2013 года: пересмотр диагностических и лечебных стратегий // StatusPraesens. —

М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2015. — №1 (24). — С. 57–62.

• Радзинский В.Е., Добрецова Т.А. Пероральные пробиотики в коррекции вагинальных дисбиозов //

StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2015. —

№1 (24). — С. 64–70.

**via
scien
tia
rum**

Эндометриоз: эмпирическая терапия?!

Глобальный консенсус по эндометриозу 2013 года:
пересмотр диагностических и лечебных стратегий

По материалам выступлений:

Ары Леонидовича **Унаняна**, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; Ольги Анатольевны **Пустотиной**, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства, гинекологии с курсом перинатологии РУДН; Александра Сергеевича **Духанина**, докт. мед. наук, проф. кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва)

Автор-обозреватель: Юлия Альбертовна Бриль
(StatusPraesens)

Выбор оптимальной тактики ведения больной с подозрением на эндо- метриоз подчас ставит клинициста в тупик. Отдать приоритет в диагно- стике и на старте терапии лапароскопии, **как рекомендует последний консенсус** (2013), возможно далеко не всегда, а следовательно, в ряде случаев диагноз так и остаётся предположительным, и врач возлагает надежды лишь на медикаментозное облегчение болей.

Что делать в таких ситуациях? Как построить диагностический и ле- чебный процесс? Стоит ли настаивать на оперативном вмешательстве? Варианты ответов на эти вопросы предлагали ведущие специалисты в области охраны женского здоровья — профессора А.Л. Унанян, О.А. Пустотина и А.С. Духанин — на прошедшем в феврале 2015 года в Новосибирске III Междисциплинарном форуме с международным уча- стием «Шейка матки и вульвовагинальные заболевания».

Казалось бы, эксперты уже расста- вили все точки над «i», возложив всю ответственность за постанов- ку диагноза эндометриоза на эндоско- пическую визуализацию с биопсией (для дальнейшего гистологического подтверждения). Именно это, согласно Глобальному консенсусу по ведению женщин с эндометриозом, — **«золотой стандарт» диагностики**¹.

Однако, к сожалению, российская действительность такова, что лапаро- скопию проходит лишь незначительная часть больных. Это вмешательство входит в программу ОМС, но далеко не все регионы и лечебные учреждения обладают техническим оснащением и располагают обученными кад- рами для 100-процентного охвата всех нуждающихся больных. Кроме того, лапароскопия — процедура инвазив- ная, и даже женщины с сильной болью годами откладывают хирургическое решение проблемы. Однако оставлять

без лечения больную, страдающую та- зовыми болями, нельзя.

Выходом в таких ситуациях может стать **стартовая эмпирическая терапия**. И не только в этих — консенсус в це- лом заметно расширил сферу влияния лекарственных агентов, дополнив ут- верждение «...назначают **после** хирур- гического лечения» предложениями **«до»** и даже **«вместо»**.

Veni, vidi... Vici?

В своих выступлениях проф. Ара Лео- нидович **Унанян** (Москва) и проф. Ольга Анатольевна **Пустотина** (Москва), начав издавека, были единодушны — этало- ном верификации и лечения эндомет- риоза, безусловно, по-прежнему остаёт- ся **лапароскопия**.

Более того, **окончательный** диа- гноз должен быть подтверждён дан- ными **морфологического** исследования,

что возможно только при биопсии в ходе операции. В этой связи спикеры напомнили слушателям, что на 100% доверять диагнозу, поставленному «на глазок», то есть исключительно по визуальной эндоскопической картине, ни в коем случае нельзя. При отсутствии гистологического заключения доля лож- ноположительных результатов может составить 50%, особенно у женщин с I–II стадиями эндометриоза².

Однако всегда ли при соблюдении всех «золотых стандартов» диагности- ки и лечения гарантирован успех? Увы, нет. Хирургическое вмешательство не устраняет причину, не предупрежда- ет формирование новых очагов, а лишь ликвидирует имеющиеся. Именно по- этому неудивительно, что, согласно дан- ным, представленным проф. А.Л. Уна- ньяном, у 10–55% больных в течение первых 12 мес развиваются рецидивы, а каждый последующий год про- грессирование заболевания отмечают



Ара Леонидович Унанян, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва).

у 10% пациенток^{3–5}. При этом риск повторной операции выше у молодых женщин (моложе 30 лет на момент первичного хирургического вмешательства). Проф. О.А. Пустотина в своём выступлении привела такие цифры^{6–12}:

- через 1–2 года после оперативного лечения эндометриоз рецидивирует у 15–21% пациенток;
- через 5 лет — у 36–47%;
- через 5–7 лет — у 50% больных и более.

Сама по себе операция — фактор риска спаечного процесса, формирования новых гетеротопий, а при некорректном удалении эндометриоидных кист яичников чревата утратой овариального резерва. Именно поэтому нужно стремиться к максимально полному удалению очагов эндометриоза при первой лапароскопии, а повторных операций следует избегать. В подтверждение

этой мысли проф. О.А. Пустотина сообщила слушателям, что частота наступления беременности после повторного хирургического вмешательства примерно на 50% ниже, чем после первичного.

Таким образом, одна из важных задач лечебной стратегии при эндометриозе может быть сформулирована как **недопущение повторного оперативного вмешательства** по тому же поводу.

Устраняем боль — лечим?

Задачи лекарственной терапии эндометриоза в целом можно объединить в следующие группы:

- облегчить выраженность симптомов (в первую очередь, боли);
- улучшить качество жизни;
- уменьшить площади очагов поражения;
- предупредить рецидивы заболевания.

Тем не менее на приём к врачу женщины с эндометриозом чаще всего приходят с жалобами именно на **боли**. У трёх пациенток из четырёх хроническая тазовая боль преобладает в клинической картине заболевания, существенно снижая качество жизни больных^{4,14,15}. Именно поэтому ликвидация болевого синдрома необходима **всегда**, даже если верифицированного диагноза эндометриоза нет, — и это одно из сильных заявлений консенсуса¹, о котором напомнил слушателям проф. А.А. Унанян.

Многие эксперты, участвовавшие в разработке Глобального консенсуса, поддержали идею консервативного лечения хронической тазовой боли, предположительно связанной с эндометриозом, **то** его лапароскопического подтверждения либо вообще **без** такового (если медикаментозное лечение окажется эффективным)¹.

Адекватная лекарственная терапия позволяет отложить на время оперативное вмешательство — процедуру инвазивную (следовательно, сопряжённую с риском осложнений) и дорогостоящую. Эмпирические методы, кроме того, могут стать настоящим «спасательным кругом» при ложнонегативном эндоскопическом диагнозе. Тем не менее до начала эмпир-

[Даже «золотой стандарт» диагностики и лечения эндометриоза — «стартовая» лапароскопия — не гарантирует контроль над заболеванием.]

Синдром избыточной пролиферации

Из всех теорий происхождения эндометриоза ни одна не объясняет его природу на 100%. Наиболее известный этиологический фактор — ретроградный заброс менструальной крови, но это явление может быть совершенно безвредным для одних женщин и становиться виновником заболевания у других. Причиной такого феномена проф. А.Л. Унанян назвал **несостоятельность реакций апоптоза**.

Сбалансированность пролиферативной активности и реакций запрограммированной клеточной гибели в тканях и органах служит залогом их анатомической и функциональной сохранности. Если же процессы деления клеток преобладают над апоптозом, реализуется предрасположенность к пролиферативным заболеваниям, в частности к эндометриозу. Последующие молекулярно-биологические реакции, такие как инвазия стромы и железистого компонента клеток и неоангиогенез, присоединяются к уже «запущенной стреле» патогенеза болезни.

Докладчик сообщил слушателям о важной находке научной группы под руководством члена-корр. РАН, проф. И.С. Сидоровой¹³. Оказалось, что «прародителем» эндометриоидных гетеротопий служат **клетки гиперплазированного эндометрия**. Последний, с точки зрения биологической функции, нецелесообразен, а следовательно, при адекватном апоптозе сохранение таких клеток, тем более за пределами нормальной локализации, было бы невозможным. Однако низкая апоптогенная активность предопределяет сохранение ectopированной ткани, а потенциал дальнейшего развития «полноценных» эндометриоидных очагов обеспечивают высокая интенсивность процессов инвазии, пролиферации, неоангиогенеза и экспрессии факторов роста¹³.

рического лечения следует провести максимально полное обследование пациентки для поиска других возможных причин боли, а также для оценки вклада болезни в общее состояние женщины.

Проф. О.А. Пустотина, опираясь на международные рекомендации, отметила, что для купирования боли при эндометриозе показаны препараты следующих групп¹⁶:

- КОК;
- прогестагены (пероральные, внутримышечные, имплантаты, внутриматочная система с левоноргестрелом);
- агонисты ГнРГ (гозерелин, трипторелин, бусерелин);
- антигонадотропины (даназол);
- ингибиторы ароматазы (летрозол, анастрозол);
- НПВС (ибупрофен) и другие анальгетики (в том числе опиоидные!).

Докладчик акцентировала внимание аудитории на том, что не существует доказательств, по крайней мере в настоящее время, что какой-то из видов медикаментозной коррекции превосходит другой в купировании тазовой боли, обусловленной эндометриозом¹⁶.

Лёгкая кавалерия эмпирической терапии

Несмотря на то что эксперты-разработчики консенсуса считают одинаково приемлемыми все категории средств для лечения эндометриоза, для каждой из них существует «своя» **таргетная группа больных**.

Так, для женщин старшего репродуктивного возраста с тяжёлыми формами заболевания идеальным выбором будут аГнРГ с одновременным назначением МГТ в качестве терапии «прикрытия». Прогестиновые средства найдут своё применение у пациенток, в чьи ближайшие планы входит зачатие ребёнка. КОК, в свою очередь, показаны для лечения молодых женщин, пока не планирующих беременность, с начальными или средневыраженными признаками заболевания^{17,18}.

Кстати, именно последние составляют абсолютное большинство среди больных эндометриозом, и помимо собственно лечения они нуждаются ещё

и в **надёжной контрацепции**. Именно в надёжной, так как молодым пациенткам с этим заболеванием особенно опасно **прерывать** нежеланную беременность. Проф. О.А. Пустотина подчеркнула, что аборт — фактор риска прогрессирования болезни.

Докладчик, опираясь на заявления консенсуса, сообщила о первой и второй линии терапии: к первой относят средства, которые возможно назначить эмпирически, а ко второй — только после верификации диагноза⁶. В качестве **первой линии** эмпирического лечения следует рассматривать хорошо переносимые и сравнительно недорогие лекарственные средства, такие как нестероидные противовоспалительные препараты, прогестины и КОК. К препаратам **второй линии** относят аГнРГ (в сочетании с МГТ) или внутриматочную систему с левоноргестрелом.

Впрочем, некоторые специалисты считают, что в редких ситуациях (например, если женщины не получают оптимального результата от эмпирического лечения первой линии) врач до подтверждения диагноза может назначить более «тяжёлую артиллерию» второй линии терапии, однако это слабое заявление консенсуса было поддержано менее чем половиной его экспертов. Оптимальным выходом в подобных ситуациях всё-таки остаётся лапароскопическое вмешательство для верификации эндометриоза и одновременного хирургического лечения.

[Кроме устранения симптомов заболевания, молодым пациенткам с эндометриозом, не планирующим беременность, важна и эффективная контрацепция.]

Справедливости ради стоит отметить, что при выборе противовоспалительных и анальгетических препаратов, в том числе наркотических, для купирования болевого синдрома эндометриозного происхождения следует соблюдать осторожность. Длительный приём этих средств может обусловить риск нежелательных эффектов в виде пептических язв, а применение наркотических анальгетиков несёт с собой опасность злоупотребления и/или зависимости.



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

За двумя зайцами? Легко!

Лекарственная терапия эндометриоза (предполагаемого или подтверждённого) должна быть **длительной** — рассчитанной на годы, поскольку способ окончательного избавления от болезни до сих пор не найден. Хирургическое лечение ни в коем случае не отменяет медикаментозный этап. Именно отсутствие профилактики — грамотной по-

слеоперационной фармакотерапии — объясняет высокую частоту возврата клинических проявлений эндометриоза после вмешательства. По этой причине для успешного лечения эндометриоза категорически необходима разработка **индивидуального плана курации** больных с обязательным включением в него лекарственных средств, тормозящих прогрессирование болезни¹⁶.

Для лечения пациенток молодого возраста с начальными и лёгкими проявлениями эндометриоза, каковых,

как уже было сказано, большинство, препаратами первого выбора признаны КОК^{14,16,19–22}. Они эффективно купируют синдром тазовой боли, дисменореей и диспареунию, а также предотвращают рецидивы заболевания после хирургического лечения^{14,16,19–22}. Для молодых пациенток, не планирующих беременность в ближайшее время, особенно важно **противозачаточное действие** препаратов.

Лечебный эффект КОК при эндометриозе обусловлен устранением эстрогеновых пиков и овуляцией вследствие блокады гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси^{14,16,20,22–24}. Гестагенный компонент КОК, кроме того, способствует децидуализации эндометрия, в том числе эктопированного; он угнетает синтез простагландинов («пробовых» веществ), повышает порог возбудимости миоцитов и уменьшает их сократительную способность, тормозит локальную продукцию эстрогенов в эктопированных очагах. В совокупности эти факторы обеспечивают **атрофию** очагов эндометриоза и приостанавливают прогрессирование болезни, а также устраняют симптомы болезни^{20,22–24}.

Эндометриоз — одна из клинических форм прогрессирующего системного пролиферативного синдрома, и поэтому ещё один важный терапевтический эффект гестагенов, входящих в состав КОК, — **подавление избыточного клеточного деления**. Из всех прогестагенов наиболее активно блокирует избыточную пролиферацию, в том числе в очагах эндометриоза, **диеногест**^{25,26}. Проф. А.А. Унанян, доказавший совместно с коллегами участие гиперплазированного эндометрия в патогенезе эндометриоза (см. плашку), сделал особый акцент на том, что антипролиферативное воздействие при этом заболевании — основополагающее для достижения успеха.

Хорошим лечебным эффектом при эндометриозе^{27–31} обладает, например, комбинированный препарат, содержащий диеногест (2 мг) в сочетании с этинилэстрадиолом (30 мкг), за счёт обоих компонентов^{32,33}. Так, синтетический эстроген, этинилэстрадиол, регулирует продолжительность искусственно создаваемого менструального цикла и потенцирует тормозящий эффект диеногеста на овуляцию на уровне гипоталамо-гипофизарной системы.



Александр Сергеевич Духанин, докт. мед. наук, проф. кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва).

А гестагенное «плечо» препарата, диеногест, оказывает выраженное селективное антипролиферативное влияние на эндометрий. Кроме того, диеногест обладает высокой специфичностью в отношении гестагеновых рецепторов, проявляет антиэстрогенную, антиандрогенную и антигонадотропную активность, оказывает благоприятное действие на ЦНС^{25,26}.

Интересной информацией поделилась с аудиторией проф. О.А. Пустотина. Так, доказано, что для лечения женщин с эндометриозом после хирургического вмешательства целесообразен **непрерывный приём** низкодозированных пероральных контрацептивов¹⁹ — по

пасен, что доказали К. Клиппинг и соавт. (Klipping C. et al.)³⁵. Они изучили лабораторные показатели (в частности, показатели свёртывающей системы крови) в двух группах женщин (n=1067), принимающих КОК в циклическом или непрерывном режиме, и не обнаружили статистически значимых патологических отклонений.

Таким образом, у пациенток с эндометриозом назначение КОК с диеногестом позволяет «убить сразу двух зайцев» — обеспечить мощное лечебное воздействие на патогенез эндометриоза и одновременно удовлетворить контрацептивные потребности женщины, у которой прерывание нежеланной беременности по масштабу вреда для репродуктивной системы следует приравнивать к настоящему теракту.

Дженерик — альтернатива?

Ведение пациенток с эндометриозом требует разработки плана **долгосрочного лечения** для профилактики рецидивов и исключения повторных хирургических вмешательств¹⁶. Не последнюю роль в успехе длительной терапии играют сами больные, а точнее — их **комплаентность** выбранному плану ведения.

Для всех консервативных методов лечения эндометриоза есть одно важное требование — терапия должна быть длительной. А значит, врач, рекомендуя то или иное средство, должен учитывать ещё и материальные возможности паци-

[Эмпирическая терапия эндометриоза — новая стратегия в лечении этого заболевания; она может быть использована в течение 6 мес до операции.]

5 циклов с 4-дневным перерывом между ними (120+4 дня). Стандартная циклическая схема их применения (21/7 или 24+4) признана менее эффективной³⁴. При переходе с циклического на непрерывный режим отмечают снижение выраженности дисменореи через 6 мес на 58%, через 2 года — на 75%.

Важно, что непрерывный режим терапии КОК в течение 5 циклов безо-

пакти. Снизить расходы на приобретение лекарств позволяет использование генерических средств, однако подбор их должен быть очень грамотным и взвешенным. Как отличить качественную копию от лекарства-«подделки»? Отвечая на этот вопрос, проф. Александр Сергеевич Духанин провёл для слушателей настоящий ликбез по фармакодинамике и фармакоэкономике.

Эксперты убеждены, как отметил докладчик, что розничная цена воспроизведённой копии не должна превышать 50–60% от стоимости оригинала. Это позволит при правильном подборе генерического средства как минимум в 1,5–2 раза сократить расходы на лечение. Качественный препарат-копия должен соответствовать оригинальному средству по фармацевтической и биологической эквивалентности. Кроме того, важно, чтобы производитель дженерика имел «хорошую репутацию», а именно обеспечил высокие стандарты качества GMP* при серийном выпуске лекарств, а также был бы «прозрачен» для потребителей, открыв доступ к регламентирующим документам.

Итак, воспроизведённое средство должно качественно повторять оригинальный препарат. Выделяют пять основных категорий сравнения:

* GMP (Good Manufacturing Practice, пер. «надлежащая производственная практика») — система норм, правил и указаний в отношении производства, в том числе лекарственных средств, товаров медицинского и диагностического назначения.

- состав и дозировка активных веществ;
- фармацевтическая эквивалентность;
- биоэквивалентность;
- соответствие производства высокому стандарту качества и контроля GMP;
- «прозрачность» производителя, т.е. его готовность предоставить информацию о препарате, выходящую за рамки официальной инструкции.

«Дорожная карта» лечебного воздействия

Помимо того что **состав и дозировка** активных субстанций во взаимозаменяемых средствах (оригинальном и воспроизведённом) совпадают, действующие вещества внутри организма **должны быть доставлены** в заданное место, в заданное время и в заданной концентрации. Клинические



[У пациенток с эндометриозом назначение КОК с диеногестом позволяет «убить сразу двух зайцев» — обеспечить мощное патогенетическое лечебное воздействие и одновременно удовлетворить контрацептивные потребности женщины, у которой прерывание нежеланной беременности приравнено к настоящему теракту.]

эффекты КОК — контрацептивный, антиандрогенный и антипролиферативный — могут реализоваться лишь после того, как пройден каждый этап «**дорожной карты**».

- **Фармацевтический этап.** Во время срока годности фармацевтического средства (2–3 года) должна сохраниться интактность химических свойств. Лишь в этом случае лекарственное средство, диспергируясь и высвобождая активные вещества, проявляет свои терапевтические свойства.

- **Фармакокинетический этап** начинается после того, как во внутренних средах организма появляются свободные молекулы действующих веществ. Только свободные молекулы могут пройти через эпителиальные клетки, выстилающие желудочно-кишечный тракт, попасть в печень, а далее — в системный кровоток.

- **Взаимодействие с рецепторами.** Важно отметить, что препараты стероидной структуры (такие как КОК) отличаются от многих других лекарственных средств тем, что их активным молекулам (например, этинилэстрадиолу и диеногесту) приходится взаимодействовать с **внутриклеточным рецептором**, обнаружить который значительно сложнее, чем расположенный на поверхности клеточной мембраны. После того как образуется комплекс «гормон—рецептор», он должен найти и занять точно определённое место в молекуле ДНК, так называемую регуляторную область гена (или промоторную область). Причём этот комплекс гормона с рецептором должен просуществовать 24 ч.

Только после того, как все эти три этапа реализованы, можно получить терапевтический эффект от приёма ле-

карственного препарата. А механизм действия КОК весьма сложен, и любое нарушение указанных выше требований далеко не безопасно.

Далее проф. А.С. Духанин провёл экскурс по следующим категориям сравнения оригинальных и генерических препаратов — их фармацевтической и биологической эквивалентности. Так, фармацевтическую эквивалентность определяют по тесту **на растворимость**, а биологическую (или фармакокинетическую) эквивалентность оценивают **по концентрации** в крови активных действующих веществ после приёма оригинальной таблетки или дженерика, используя при этом три параметра — площадь под кривой (Area Under the Curve, AUC), максимальную концентрацию и время достижения максимальной концентрации.



Средство «под копирку»

Сравнивая оригинальный КОК «Валетте» (производитель Jenapharm, Германия) и его воспроизведённую копию «Диециклен» (производитель Liconsa, Испания), проф. А.С. Духанин показал взаимозаменяемость обоих препаратов. Их «дорожная карта» совпадает, а кроме того, результаты сравнительного теста кинетики растворения показали, что препараты имеют идентичный профиль растворимости без существенных различий.

Данные двухфазного перекрёстного рандомизированного исследования биоэквивалентности этих препаратов продемонстрировали полное сходство фармакокинетических и фармакодинамических свойств: степени и скорости всасывания, времени и уровня достижения максимальной концентрации в крови, характера распространения в тканях и жидкостях, а также типа и скорости экскреции.

Промышленное изготовление испанского дженерика соответствует **стандартам GMP**, а производитель открыт для коммуникации с потребителями.

Завершая своё выступление, проф. А.С. Духанин подчеркнул, что «Диециклен» — это КОК, который можно назначать пациенткам для длительного лечения эндометриоза, не опасаясь при этом нежелательных эффектов, связанных с нарушением производства или низким качеством входящих в состав препарата лечебных и вспомогательных субстанций.

[Для всех консервативных методов лечения эндометриоза есть одно важное требование — терапия должна быть длительной. А значит, врач, рекомендуя то или иное средство, должен учитывать ещё и материальные возможности пациентки.]

Диагноз эндометриоза во всём мире ставят с запозданием **на 7–12 лет**^{36–38}. Это означает, что к моменту выявления болезнь обычно уже «зашла» довольно далеко, а значит, лечить её нужно не просто быстро, а немедленно. Эндометриоз не даёт времени на долгие раздумья или «передышки» в терапии — молодые женщины страдают от боли, а патологический процесс, постоянно прогрессируя без лечения, ставит под угрозу их репродуктивную функцию.

Именно поэтому главная задача практикующего акушера-гинеколога при ведении таких больных — быстро избавить их от симптомов и замедлить прогрессирование болезни. Вот почему для постановки диагноза в странах с низкими ресурсами здравоохранения консенсус разрешает опираться лишь **на наличие симптоматики** — хронической тазовой боли и бесплодия, не проводя лапароскопического и морфологического подтверждения. Той же цели — незамедлительному лечебному воздействию — служит и эмпирическая терапия эндометриоза.

И это действительно **сильное** заявление консенсуса. **SP**

Библиографию см. на с. 126–127.

Диециклен®

диеногест 2,0 мг + этинилэстрадиол 0,03 мг

НОВИНКА

Низкодозированный
комбинированный
оральный контрацептив
с диеногестом¹

Управлять
будущим
просто!



- контрацептивная надежность
и контроль цикла¹
- выраженный антиандрогенный
и антипролиферативный эффект¹
- традиционный режим приема 21/7¹

РЕКЛАМА

Информация для специалистов D 17022015

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Диециклен®: РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП001494-100212. ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Диециклен®. МНН: диеногест + этинилэстрадиол. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. СОСТАВ: 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: Активное вещество: диеногест – 2,00 мг, этинилэстрадиол – 0,03 мг. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: пероральная контрацепция, лечение легкой и умеренной степени акне и себореи. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; тромбозы (венозные и артериальные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт, cerebrovasculary нарушения); состояния, предшествующие тромбозу (в том числе, транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе; множественные или выраженные факторы риска венозного или артериального тромбоза, в том числе осложненные поражения клапанного аппарата сердца, фибрилляция предсердий, заболевания сосудов головного мозга или коронарных артерий; неконтролируемая артериальная гипертензия; объемное хирургическое вмешательство с длительной иммобилизацией, курение в возрасте старше 35 лет, ожирение с индексом массы тела > 30 кг/м²; сахарный диабет с диабетической ангиопатией; выявленная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гиперомоцистемия, антитела к фосфолипидам, волчаночный антиген; тяжелые заболевания печени (до восстановления и нормализации лабораторных показателей функции печени); доброкачественные или злокачественные опухоли печени, в т.ч. в анамнезе; тяжелые формы артериальной гипертензии с АД > 160/100 мм.рт.ст.; выявленные гормонозависимые злокачественные заболевания половых органов или молочных желез или подозрение на них, в т.ч. в анамнезе; кровотечения из влагалища неясного генеза; мигрень с очаговой неврологической симптоматикой в настоящее время или в анамнезе; панкреатит, сопровождающийся выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе; тяжелая и/или острая почечная недостаточность; беременность или подозрение на нее; период лактации; наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы или гиперчувствительность к арахису или сое (в связи с наличием в составе препарата лактозы и соевого лецитина). СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: внутрь, ежедневно, желательно в одно и то же время, по порядку, указанному на упаковке, с небольшим количеством воды. Принимают по 1 таблетке в сутки непрерывно в течение 21 дня. Прием таблеток из каждой следующей упаковки начинается после 7-дневного перерыва, во время которого наблюдается кровотечение «отмены» (менструальноподобное кровотечение). При переходе с контрацептивов, содержащих только гестагены прием препарата осуществляется: с «мини-пили» - в любой день (без перерыва), с имплантата - в день его удаления, с инъекционной формы - со дня, когда должна была бы быть сделана следующая инъекция. После аборта в I триместре беременности можно начать прием немедленно. После родов или аборта во II триместре беременности рекомендуется начать прием препарата на 21-28 день после родов или аборта. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: часто (≥ 1/100 и < 1/10): Головная боль; болезненность или боль в молочных железах; нагрубание молочных желез. Нечасто (≥ 1/1000 и < 1/100): мигрень, головокружение; снижение настроения; повышение или снижение АД; боль в животе, дискомфорт в животе, вздутие живота, тошнота, рвота, диарея, изменение продолжительности и объема менструальноподобных кровотечений, включая меноррагии, гипомеорю, олигомеорю и аменорею, ациклические кровотечения, в т.ч.: кровотечения из влагалища и метроррагии; увеличение размеров молочных желез, набухание и расширение молочных желез; отеки молочных желез; дисменорея, выделения из половых путей/выделения из влагалища, кисты яичников; повышение аппетита; вагинит/вульвовагинит, вагинальный кандидоз или другие грибковые вульвовагинальные инфекции; повышенная утомляемость, астения, плохое самочувствие, изменение массы тела, УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. СРОК ГОДНОСТИ: 3 года. Не использовать препарат по истечении срока годности, УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК: По рецепту. НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ЮРИДИЧЕСКОГО ЛИЦА, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ: «Би-Си Фарма Б.В.» (Нидерланды). ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: Лаборатории Леон Фарма С.А., Провинция Леон, г. Виллавиламбре 24008, ул. Ла-Валлиа, индустриальный полигон Наватегра, Испания.

¹ Инструкция по применению препарата Диециклен®

Перед использованием необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Диециклен®.

Все вопросы по обращению лекарственного препарата на территории РФ следует направлять в Московское представительство компании «Би-Си Фарма Б.В.» по адресу: 119435, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 16, офис 61, тел./факс: + 7 (495) 648 3947. www.bc-pharma.ru



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



«суррогатные» колонизаторы: эффект троянского коня

Пероральные пробиотики в коррекции вагинальных дисбиозов



Авторы: Виктор Евсеевич Радзинский, засл. деятель науки РФ, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН; Татьяна Анатольевна Добрецова, StatusPraesens (Москва)

То, что люди живут не только в окружении, но и в содружестве с миллионами микроорганизмов, — уже доказанный и всеми признанный факт. В природе нет «стерильных» (т.е. лишённых симбионтов) организмов, а потому человек и населяющие его бактерии, грибы, вирусы метаболически интегрированы в качественно новую систему — суперорганизм¹. Именно поэтому терапевтический вектор в лечении различных дисбиозов направлен на **обязательное** восстановление естественного микробного компонента посредством пробиотических препаратов. Однако если польза **вагинальных** форм для коррекции баквагиноза не вызывает сомнений, то дискуссии об эффективности **пероральных пробиотиков** ещё не окончены.

По убеждению клиницистов, не признающих целесообразность **препаратов per os** в лечении вагинальных дисбиозов, лактобациллы из ЖКТ никак не могут мигрировать в гениталии женщины — слишком много препятствий предстоит им преодолеть. Тем не менее исследование 2013 года показало, что бактерии, вовлечённые в инфицирование плаценты, вовсе не представители аномальных вагинальных сообществ, а соответствуют микроорганизмам **ротовой полости**². Каким же образом бактерии, обитающие в естественных экологических нишах человеческого тела, преодолевают барьеры между органами и системами? По всей видимости, существуют «скрытые» пути.

В 1900 году французский педиатр Анри Тиссье (Henry Tissier) заявил, что плод стерилен и получает будущие эндогенные бактерии только при рождении³, и его слова более чем на 100 лет стали непреложной истиной, поскольку до XXI века в медицине господствовала парадигма, что в замкнутых полостях тела человека среда гнобиологическая, т.е. **безмикробная**.

Тем не менее сегодня многочисленные исследования показывают обратное — плод и окружающие его экстраэмбриональные структуры (амнион, околоплодные воды и плацента) **вовсе не стерильны**^{4,5}. На поверку оказалось, что каждый участок человеческого организма населяют различные микроорганизмы. Международный консорциум «Микробиом человека» в 2012 году не только представил ошеломляющие данные о микробиоме «населении» человека, но и дал пищу как для переосмысления патогенеза многих заболеваний, так и для пересмотра терапевтических возможностей.

того, чтобы, попав в новое экологическое сообщество, «навести» порядок в **разбалансированной** вагинальной среде и устранить патогены? Вот лишь часть вопросов, на которые многие врачи хотели бы получить ответы.

Упрямые факты

С другой стороны, **клиническая** эффективность пероральных пробиотиков убедительно доказана, и даже мировой лидер по проблеме бактериального вагиноза проф. Гилберт Дондерс (Gilbert G.G. Donders) пишет в своём систематическом обзоре о том, что пероральные пробиотики при бактериальном вагинозе к настоящему моменту располагают хорошей доказательной базой⁶.

Один из самых изученных пероральных пробиотических препаратов содержит в своём составе штаммы *L. rhamnosus GR-1* и *L. reuteri RC-14**. Результат его **20-летнего изучения** группой канадских учёных Грегора Рейда (Gregor

Reid) и Эндрю Брюса (Andrew Bruce) был удостоен в 2007 году престижной Международной премии им. И.И. Мечникова в области питания и здоровья (премия Российской академии наук). Как отметили эксперты комитета, «...это открытие оказало огромное влияние на поддержание и улучшение здоровья женщин и девушек во всём мире»⁷.

Если говорить об историческом аспекте проблемы, то первое сообщение об успешном пероральном использовании пробиотиков в лечении бактериального вагиноза появилось в **2001 году**⁸. Если вагинальные патогены (непатогенные для желудочно-кишечных биоценозов) могут каким-то образом проникать из ЖКТ во влагалище, то почему этого не смогут сделать лактобациллы? Главное — нужно найти такие штаммы бацилл, которые способны создать стойкую конкуренцию инфектам. После изучения адгезивных свойств многочисленных се-

* За рубежом представлен препарат «Lactogyn», в России — «Вагилак».

Сомнительная логика

Бесспорно, устранять дисбиозы, будь то кишечный или вагинальный, можно и нужно. Однако именно у **пероральных форм пробиотиков** для коррекции баквагиноза есть как сторонники, так и противники. Одна из граней проблемы: многие практикующие врачи до сих пор сомневаются, что пробиотики *per os* «работают».

Действительно, далеко не всем акушерам-гинекологам понятно, как бактерии, поступающие перорально, минуют кислую среду желудка, выдерживают конкуренцию с миллиардами кишечных микроорганизмов и затем, после всех этих «приключений», **эффективно колонизируют** половые пути женщины. Более того, сам путь миграции из желудочно-кишечного тракта вызывает множество дискуссий.

Ещё один вопрос — каким образом пробиотические лактобациллы **выживают** во влагалище, тогда как предыдущие их «сородичи» погибали? Реально ли рассчитывать, что количества прибывших *per os* микроорганизмов хватит для



© ThankU / Shutterstock.com

[Мировой лидер по проблеме бактериального вагиноза проф. Гилберт Дондерс в систематическом обзоре указал: пероральные пробиотики сегодня уже располагают хорошей доказательной базой.]

мейств *Lactobacillus spp.* выбор пал на *L. rhamnosus GR-1* и *L. reuteri* (ранее известную как *fermentum*) RC-14. В течение 14 дней 10 пациенток с диагнозом рецидивирующего кандидозного вульвовагинита, бактериального вагиноза и мочевого инфекции принимали дважды в день указанные штаммы лактобактерий (растворённых в молоке). У шести участниц исследования в течение 1 нед терапии восстановился **вагинальный микробиоценоз** (ранее у них по шкале Ньюджента был выявлен бессимптомный или малосимптомный бактериальный вагиноз). Однако самое любопытное, что морфологическое исследование, проведённое через 1 нед терапии, **обнаружило во влагалище именно перорально принятые лактобактерии**.

То, что оба штамма были выделены из урогенитального тракта здоровых женщин, свидетельствует об их высокой тропности к вагинальному эпителию⁹. Мощный адгезивный потенциал *L. rhamnosus GR-1* и *L. reuteri RC-14*, который стал ключевым критерием выбора, позволил им составить достойную конкуренцию другим бактериям¹⁰. Кста-

ти, выбранные лактобациллярные штаммы до их использования *per os* были **апробированы ещё в 1988 году** в составе вагинальных капель. Как показали результаты исследования, «суррогатные» колонизаторы **сохранялись во влагалище до 19 дней**¹¹, **впоследствии исчезая**.

В течение последующих лет эффективность использования пероральных форм была показана неоднократно. В исследовании 2003 года 64 пациентки с подтверждённым диагнозом бактериального вагиноза принимали *per os* пробиотики с содержанием *L. rhamnosus GR-1* и *L. reuteri RC-14* в сравнении с группой плацебо. Восстановление вагинального биоценоза произошло **у 37% женщин**, принимавших лактобациллы, **против 13% из группы плацебо**¹².

Таким образом, целесообразность назначения пероральных пробиотиков в коррекции дисбиозов влагалища регулярно подтверждалась результатами качественных исследований в течение целого десятилетия. Однако точка в дискуссиях между сторонниками и противниками этого способа лекарственной доставки лактобацилл так и не была поставлена.

[Оба штамма лактобацилл с самыми мощными адгезивными свойствами были выделены из урогенитального тракта здоровых женщин, что свидетельствует об их высокой тропности к вагинальному эпителию.]

Рождение голобионта

Традиционное мнение, что в момент оплодотворения мать передаёт эмбриону только наследственный материал в виде ядерных и митохондриальных генов, получило новое направление. Оказывается, есть и третий участник — микробы матери, которые также передаются как часть «приданого»¹³, поскольку сама беременная — **симбиотический суперорганизм**, иначе именуемый голобионтом, состоящий из многочисленных микробных видов, большинство из которых бактериальные¹⁴. Плод **не свободен** от симбиотических ассоциаций матери, потому что её микробы взаимодействуют с ним уже на этапах эмбриогенеза.

Когда младенец рождается, весь микробиомный набор переходит в новую жизнь вместе с ребёнком и формирует уже новое сообщество. Ни новорождённый, ни сами микробы никогда не будут самостоятельными организмами. Свою свободу они отдали в добровольное «рабство» и стали **единым целым** — голобионтом. Именно поэтому сторонники симбиотической теории эволюции предлагают рассматривать роды как рождение нового симбиотического индивидуума¹⁵.

По сути, так и остался до конца **не понятым** механизм миграции бактерий из кишечника во влагалище, что и vystупает до настоящего момента главным камнем преткновения. А между тем даже сам Г. Рейд в одном из интервью признался, что «...**эффекты пероральных пробиотиков** на вагинальный биотоп до конца не объяснены», но совершенно ясно, что «...мы мертвы без наших микробов»¹⁶.

Homo bacteriens

Предположительно на этапе зарождения жизни на Земле различные виды микроорганизмов **объединились**, чтобы сформировать новый тип организма. Мелкие микробы были поглощены более крупными бактериями, вступив в симбиотические, то есть во взаимовыгодные отношения¹⁷. Польза от такой связи состояла в том, что один нашёл прибежище, а другой получал взамен необходимые вещества (например, кислород, вырабатываемый некогда самостоятельной митохондрией). Так древнейшие организмы — прокариоты и эукариоты — **«заключили пакт о ненападении»**. Начало истории многоклеточных организмов было положено, и дальнейшее развитие органического мира шло именно по типу укрепления симбиотических отношений¹⁸.

Роль симбиоза в эволюционном развитии любого вида современными учёными выведена на первый план как основной двигатель биологического прогресса. Доказано, что ни один организм не может выжить без участия микробов. Даже у человека **30–35% метаболитов** имеют бактериальную природу¹, а это означает, что роль эндогенной микробиоты выходит далеко за рамки «просто взаимовыгодных» отношений. Присутствующим в различных участках человеческого тела бактериям вменено в обязанности самое непосредственное участие в жизненно важных физиологических процессах, а потому человек — это нечто большее, чем совокупность органов и систем. Среднестатистический *Homo sapiens* состоит не только из «своих» клеток, но и из микробных, количество которых **в 10 раз превосходит** человеческие. Если бы три века назад Карл Линней знал об этом,

то, вполне возможно, дал бы человеческому роду совершенно другое название — *Homo bacteriens*.

В теле человека обитают по меньшей мере 1000 отдельных видов бактерий, которые постоянно взаимодействуют как между собой, так и с человеком-хозяином, и наибольшая их концентрация обнаружена именно в ЖКТ — общим весом **более 1,5 кг**. Присматривать за бактериальной ордой должен суперпрофессиональный «надсмотрщик», функцию которого выполняет иммунная система, поэтому не удивительно, что в кишечнике обитает **более 70% иммунокомпетентных клеток**¹⁹, а связь симбиотической микробиоты с **иммунитетом** более тесная, чем считали ранее.

Выяснилось, что некие иммунные взаимодействия (неминуемо возникающие!) с бактериальной микрофлорой в составе пероральных пробиотиков действительно могут дать ответ на вопрос о путях поступления пероральной микрофлоры в органы репродуктивной системы.

Старый друг лучше?

Эндогенные бактерии человека выступают **мощным модулятором** иммунной системы. К такому заключению в 1989 году пришёл Дэвид Страчан (D. Strachan), исследователь и основатель **«гигиенической гипотезы»**²⁰ аллергических реакций. По его мнению, именно от бактериального состава зависит, каким в конечном счёте будет иммунный ответ — полезным для макроорганизма или, наоборот, вредным. В качестве

объяснения своей гипотезы британский учёный предлагал обратную зависимость между размером (и, следовательно, обеспеченностью) семьи и развитием atopических реакций у детей.

Согласно «гигиенической гипотезе», встреча с инфекционными агентами в первые 2 года действует на формирование человеческих микробиоценозов по принципу естественного отбора — выживают самые «умелые». Однако это вовсе не означает, что поселившиеся в человеке микроорганизмы будут приносить пользу. Д. Страчан полагал, что **улучшение** (!) санитарных условий ограничивает возможности заселения именно **«старыми знакомыми»** (в эволюционном смысле) бактериями, которые оказывают **протективное** действие на аллергические заболевания*. В поддержку своим доводам автор приводил результаты коллег-исследователей: дети, выросшие в тесном контакте с сельскохозяйственными и домашними животными, реже имеют сенсibilизацию к пыльцевым и другим аллергенам в сравнении с детьми, выросшими в иной среде²¹.

В конце XX века сторонники «гигиенической концепции» не смогли привести убедительные данные в её защиту, однако после открытия микробиома человека идеи Д. Страчана получили новую жизнь. Различные дисбиозы есть не что иное, как **утрата** «старых знакомых» — микроорганизмов, с которыми у человека сложились коэволюционные,

* Комментарий SP. В свете сказанного редакция не смогла удержаться от цитирования широко известной поговорки: «Больше грязи — толще <лицо>...»

[Среднестатистический *Homo sapiens* состоит не только из «своих» клеток, но и из микробных, количество которых в 10 раз превосходит человеческие. Если бы три века назад Карл Линней знал об этом, то, вполне возможно, дал бы человеческому роду совершенно другое название — *Homo bacteriens*.]



© Thinker / Shutterstock.com



[Важно, что принятая перорально лактофлора действительно достигает влагалища. Каким бы экзотическим ни был её путь из ЖКТ к половым путям женщины, лактобактерии из пробиотиков в капсулах впоследствии находят в составе вагинального биотопа.]

проверенные веками отношения. Именно поэтому заселение «неправильными» микробами приводит к нарушению **иммунного гомеостаза**²². Не стоит сбрасывать со счетов тот удивительный факт, что формирование бактериальных сообществ происходит у новорождённого внутриутробно, задолго до его появления на свет.

Таким образом, связь корректной работы иммунной системы с микробиомом человека становится ещё более несомненной. Полностью справедливо и обратное утверждение: иммунная система готова и даже жаждет принимать **активное** участие в формировании нормоценозов всех локусов человеческого организма.

Бактериальные первопроходцы

Первые поселенцы «новоиспечённой» территории (эмбриона) — **бактерии-колонисты матери**. Новейшие методы полногеномного секвенирования открыли великую тайну плода — его микробиом. Обнаружено, что микроорганизмы, **проникая в развивающийся эмбрион**, заселяют не только плаценту, но и пуповину и амниотические воды. Бактерии были обнаружены даже в меконии^{23,24}, и это указывает на то, что они появились у плода ещё до его рождения. Таким образом, сегодня мы совершенно уверенно можем вводить в практику

новый термин, казавшийся ранее немыслимым, — **«микробиом эмбриона и плода»**.

Так, первая колонизация плаценты (и развивающегося эмбриона), по всей видимости, происходит за счёт бактерий, мигрирующих в матку из полости рта. К таким выводам пришли учёные, исследовавшие меконий, околоплодные воды и плаценту. Качественный состав экстраэмбриональных структур в корне **отличается от биоценоза влагалища** и по своему содержанию похож на микробиом ротовой полости²⁵.

Впервые о связи микроорганизмов матери и плода задумались учёные из Испании ещё 2008 году, когда провели исследование на мышах²⁶, которые при беременности получали молоко с генномодифицированными штаммами *Enterococcus faecium*. Для исключения обсеменения при естественных родах все мышата появились на свет путём кесарева сечения. Изучая меконий «новорождённых», исследователи обнаружили в нём транскгенные микроорганизмы — именно те, что входили **в рацион** мышей.

Однако большинство работ было направлено на изучение таких осложнений, как преждевременные роды, задержка роста плода, преждевременное излитие околоплодных вод. Многие исследователи считают, что именно дисбиозы влагалища приводят к этим крайне нежелательным последствиям, исключая тот факт, что «возможности» симбиотических бактерий выходят далеко **за пределы занимаемой экологической ниши**. К примеру, не всегда деятельность микробиоты, например, ЖКТ ограничивается биологическими барьерами (стенками органов). Как показывают исследования последних пяти лет, микробы-симбиоты вполне **способны мигрировать между органами разных систем**.

Весьма интригующие выводы были опубликованы в 2013 году²⁵. По мнению авторов исследования, бактерии поступают к плоду **гематогенным** путём либо по **лимфатическим** сосудам. В другой работе учёные, изучив 195 гистологических образцов плаценты, показали, что источником микробов служит базальная мембрана плаценты²⁷.

В своих многочисленных работах Грегор Рейд неоднократно высказывал мнение о механистическом пути транс-

локации лактобацилл — из прямой кишки во влагалище^{28,29}. Однако сегодня ряд учёных говорят о дополнительных (или даже об альтернативных) механизмах миграции бактерий из ЖКТ.

Иммунный принцип перископа

Помимо того что человек населён миллионами бактерий, его атакует извне ещё большее количество патогенов, для которых многоклеточное тело — лакомый кусочек. Однако эволюция на каждое действие «находит» противодействие, а для высших организмов «создала» самое **совершенное оборонительное оружие** — специфический (адаптивный, приобретённый) иммунитет. Каким образом функционирует адаптивный иммунитет? Ответ на этот вопрос был удостоен в 2011 году Нобелевской премии («За открытие дендритных клеток и изучение их значения для приобретённого иммунитета»)³⁰.

Всё дело в том, что главным **инспектором** в распознавании «свой—чужой» выступают дендритные клетки (дендроциты), открытые ещё в 1973 году Ральфом Штейнманом (Ralph Steinman)³¹. Дендроциты можно встретить в любом уголке органов и тканей, но особенно их много на участках, граничащих с внешней средой, — в коже и слизистых оболочках. Ранее дендритные клетки кожи были известны как **клетки Лангерханса** (не путать с островками Лангерханса поджелудочной железы!). Однако для понимания истинных механизмов формирования адаптивного иммунитета понадобилось почти 40 лет. В 2011 году снова Р. Штейнман представил убедительные данные, проливающие свет на приобретённые иммунные реакции.

Основная функция дендроцитов — захватывать антигены для последующей презентации их Т- и В-лимфоцитам³². Для этого и нужны древовидные отростки клеток — словно **щупальцами** дендроциты инспектируют поверхность кожи и слизистых оболочек, отсортировывая «старых знакомых» от патогенов. Такой способ наблюдения был красочно назван **принципом перископа**³³.

«Взяв» пробу в виде белков с мембран бактерий, дендритные клетки **сверяют** информацию с имеющейся «библиотекой» антигенов. Если «образ врага» опознан, дендроциты «вывешивают флаг» тревоги — формируется атака «боевыми клетками» иммунной системы.

Кроме презентации антигена, «на плечи» дендритных клеток ложится ряд регуляторных функций. Наибольший интерес среди них представляет собой функция, противоположная индукции иммунного ответа, — формирование толерантности по отношению к эндогенной микробиоте. Общий смысл **толерантности** можно свести к принципу «своих не трогаем».

Операция «Троянский конь»

И, наконец, самое интересное. Способность дендроцитов **«путешествовать»** во внутренней среде не могла не подтолкнуть патогены на создание уловок, чтобы использовать такую возможность в своих целях. Как показали исследования, дендритные клетки транспортируют не только антигены, но

и **целые микроорганизмы**³⁴. «Прощупывая» внешнюю среду (в том числе ЖКТ, полость которого, несомненно, имеет статус «внешней»), дендроциты **захватывают понравившиеся им бактерии** и транспортируют их по **лимфатической системе** в другие органы и ткани³⁵. Этот факт сегодня можно считать безусловно доказанным, что вносит существенные коррективы в наши представления об иммунной системе.

Убедительные данные о том, **как именно** путешествуют бактерии с помощью дендритных клеток — верхом или внутри, — сегодня ещё **отсутствуют**. Одни учёные полагают, что микробы прячутся внутри клетки, другие исследователи считают, что микроорганизмы как бы окутывают себя дендроцитом и таким образом **укрываются** от иммунных киллеров. Безусловно, ещё предстоит узнать, для чего дендритные клетки **захватывают** бактерии. Что это — случайный или «осознанный» манёвр? Пока не понятно, каким образом дендроциты узнают, в какой именно участок тела нужно доставить бактерии.

Как бы то ни было, такой способ миграции бактерий между системами с полной уверенностью можно назвать **эффектом троянского коня**. Учитывая жёстко доказанную клиническую эффективность, можно предполагать, что для пероральных лактобактерий чрезвычайно важен именно этот способ — **активная транспортировка по лимфатической системе внутри дендроцитов**. Тем более что доказательная база пероральных пробиотиков продолжает расти.

Удобная форма

Чтобы лактобациллы смогли выжить в агрессивной среде желудочно-кишечного тракта, для их сохранности была разработана уникальная капсула (препарат «Вагилак»). При поступлении в желудок (рН 1,4) в течение 15 мин происходит растворение желатина, покрывающего капсулу, а регидратация полисахаридного матрикса образует на её поверхности желеобразный слой. Всё это позволяет лактобациллам беспрепятственно «проследовать» сквозь желудок. В двенадцатиперстной кишке (рН 6,5) гель растворяется, и бактерии выходят в просвет кишечника. В целом преимущества именно **перорально-го** использования пробиотиков более чем очевидны в следующих случаях:

- в период менструации;
- при некоторых осложнениях беременности;
- в подростковом возрасте;
- в течение рабочего дня;
- в комбинации с местной терапией.

Пробиотические штаммы в виде пероральных капсул удобны для беременных групп риска при истмико-цервикальной недостаточности, низкой плацентации, угрозе прерывания гестации, поскольку вагинальное введение препаратов в этих случаях **противопоказано**.

Схема применения: по 1 капсуле 2 раза в день 2 нед. Для профилактики рецидивов — по 1 капсуле 1 раз в день 2—4 нед.

Результаты цитологического исследования на начальном этапе

Микроорганизмы	Группа плацебо		Группа с пробиотиком	
	N	%	N	%
<i>Gardnerella vaginalis</i>	31	20,81	78	19,75
Грибы	50	33,56	107	27,09
Смешанная микрофлора	49	32,89	172	43,54
<i>Trichomonas vaginalis</i>	2	1,34	8	2,03
<i>Gardnerella vaginalis</i> в сочетании с грибами	17	11,41	30	7,59
Всего	149	100	395	100

Результаты цитологического исследования через 6 и 12 нед последующего наблюдения

Микроорганизмы	Через 6 нед				Через 12 нед			
	Группа плацебо		Группа с пробиотиком		Группа плацебо		Группа с пробиотиком	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>Gardnerella vaginalis</i>	11	7,38	12	3,04	13	8,72	11	2,78
Грибы	14	9,40	27	6,84	19	12,75	24	6,08
Смешанная микрофлора	83	55,70	109	27,59	84	56,38	155	39,24
<i>Trichomonas vaginalis</i>	0	0,00	1	0,25	0	0,00	0	0,00
<i>Lactobacillus spp.</i>	40	26,85	243	61,52	31	20,81	202	51,14
<i>Gardnerella vaginalis</i> в сочетании с грибами	1	0,67	3	0,76	2	1,34	3	0,76
Всего	149	100,00	395	100,00	149	100,00	395	100,00

[Эволюция на каждое действие «находит» противодействие и для выших организмов «создала» самое совершенное оборонительное оружие — специфиче-

Копилка результатов пополняется

Одно из последних **рандомизированных** исследований комбинации *L. rhamnosus GR-1* и *L. reuteri RC-14* было опубликовано в 2013 году³⁶. Авторы цитируемой научной работы приводят результаты масштабного наблюдения за **544 пациентками**: 395 из них перорально принимали указанный пробиотик, а 149 — плацебо. У всех женщин до исследования нарушения вагинального микробиоценоза были подтверждены лабораторно (см. таблицу).

Средняя продолжительность последующего наблюдения после первоначального визита составила 44 дня. Контрольные анализы после терапии проводили дважды — через 6 и 12 нед. Первое обследование показало: восстановление микробиоты влагалища произошло у 40 (26,9%) из группы плацебо, тогда как у принимавших пробиотики вагинальный нормоценоз сформировался у 243 (61,5%).

При втором визите нормальная вагинальная микрофлора по-прежнему присутствовала более чем у половины (51,1%) пациенток, выбравших пробиотик, но только у каждой пятой (20,8%) в группе плацебо ($p < 0,001$).



Пока учёные увлечённо бьются над разгадкой тайны взаимоотношений между иммунными клетками и микроорганизмами, ответ на вопрос о целесообразности назначения **не-вагинального** способа коррекции биотопа закрылся сам собой — пероральные пробиотики вполне **способны** «навести порядок» в расшатанных вагинальных биоценозах. Доказан, что принятая перорально лакто-флора действительно **достигает влагалища** — каким бы экзотическим ни был её путь из ЖКТ до половых путей женщины. Благодаря своей агрессивности при адгезии и колонизации пероральные пробиотики реально улучшают клинические исходы, и это тоже доказано клинически^{8,11,12,36}.

Более того, результаты исследований свидетельствуют о том, что пробиотики, содержащие в своём составе лактобациллы, выступают в качестве **«суррогатных» колонизаторов** — выполнив миссию очистки вагинальной среды от патогенов, они вполне физиологично уступают место резидентной микробиоте¹¹. «...Мавр сделал своё дело — мавр может уходить» (Фридрих Шиллер). **SP**

Библиографию см. на с. 126—127.



Оральный пробиотик

Вагиллак®

Уникальная комбинация лактобактерий

L. Rhamnosus GR-1™ и L. Reuteri RC-14™.

Защищены международным патентом*.



- **Восстановление вагинальной микрофлоры во время и после приема антибиотиков**
- **Предупреждение повторов вагинальной инфекции**
- **Разрешен к применению во время беременности, лактации, у девочек с 10 лет**

РУ №KZ.16.01.78.003.E.001538.08.14 от 06.08.2014. Реклама.

www.vagilac.ru

Представительство АО «Ядран» Галенский Лабораторий, Хорватия
119330, г.Москва, Ломоносовский пр-т, д.38, оф.3,30
Тел.: +7 (495) 970-1882, факс: +7 (495) 970-1883



* Dr. Andrew W. Bruce и Dr. Gregor Reid / Lawson Health Research Institute, Canadian Research and Development Centre for Probiotics.

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



StatusPraesens

Для библиографических ссылок

- Маклецова С.А., Рябинкина Т.С. Папилломавирусная инфекция: возможности комбинированного лечения // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2015. — №1 (24). — С. 73–78.
- Маклецова С.А. Обогащение рациона беременных микронутриентами: обзор новых данных // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2015. — №1 (24). — С. 80–87.

не обороняться — атаковать!

Папилломавирусная инфекция: возможности комбинированного лечения



Авторы: канд. мед. наук Светлана Александровна Маклецова; Татьяна Сергеевна Рябинкина, StatusPraesens (Москва)

Пожалуй, трудно найти другого микроврага, который был бы столь же опасен своей способностью к маскировке, как вирус папилломы человека. Бороться с ним необходимо, но это непросто: иммунная система, перенастроенная вирусом, в половине случаев реагирует на него чрезвычайно спокойно, а спектр врачебных возможностей столь ограничен, что первым пунктом лечения, например, при CIN (цервикальная интраэпителиальная неоплазия) всегда рассматривают целесообразность **механического удаления** поражённых тканей вместе с вирусом.

Учитывая, что действенные противовирусные средства по сию пору на рынке отсутствуют, внимание вдумчивых клиницистов с завидным постоянством обращается к группе иммуномодулирующих средств с противовирусной активностью. Именно они позволяют перевести типичную оборонительную тактику при ВПЧ-инфекции в тактику наступательную.

Точной статистики заражения папилломавирусной инфекцией (ПВИ) по России нет, однако данные коллег из США говорят о том, что в возрасте 14–59 лет типоспецифическая вирусная ДНК присутствует почти у половины женской популяции — 42,5%¹. Более того, папилломавирус уверенно держит второе место после ВИЧ по опасности прогноза и финансовым затратам на лечение. Утешает одно: у 44% пациенток в течение полугода наблюдают **самоэлиминацию** вируса — всё-таки иммунная система не сразу, но справляется с вирусом, который проник в цитоплазму эпителиоцита и ещё не встроился в его ДНК (т.е. до наступления интегративной стадии)². Однако у остальных вирус продолжает персистировать, и этим женщинам, конечно, нужна медицинская помощь, чтобы предотвратить крайне неприятные последствия.

В настоящее время единого международного стандарта лечения клинических проявлений ПВИ нет. Уповать на точечные противовирусные средства, как в случае герпетической инфекции, пока не приходится. В официальных

руководствах рекомендованы в основном **деструктивные методы** — иссечение поражённых тканей с последующим гистологическим анализом. Тем не менее проблемой остаются рецидивы ПВИ: у 10–35% пациенток поражения возникают вновь. Более того, есть сообщения о резкой манифестации процесса после такого рода лечения вследствие нарушения анатомо-функциональной целостности шейки матки^{3–5}.

Иммунная система: вывести из-под пресса

Как бы то ни было, организму предстоит трудная битва — как до, так и после удаления поражённых тканей. И раз уж прямые противовирусные агенты пока не разработаны, то может ли тогда врач помочь **иммунной системе** своей пациентки самой справиться с вирусом? При общей дискуссируемости этого вопроса ответ на него будет скорее положительным, поскольку среди большого количества малоэффективных иммуномодуляторов всё-таки есть от-

Жизнеутверждающий минор

Инозин — субстанция, по химическому строению относящаяся к классу **нуклеозидов**, будучи нормальным компонентом многих биохимических процессов в организме, естественен для его внутренней среды.

Ещё со студенческой скамьи большинство читателей помнят, что аденин и гуанин — азотистые основания, пуриновые нуклеиновые кислоты, комплементарные пиримидиновым — тимину (в РНК — урацилу) и цитозину соответственно. Ещё их называют нуклеотидами, и в терминологии неплохо бы навести порядок. Так, многие ли ясно представляют себе, чем различаются нуклеотиды и нуклеозиды? Напомним:

- нуклеозиды — пуриновые и пиримидиновые азотистые основания, присоединившие остаток рибозы или дезокси-Д-рибозы; каноническими нуклеозидами считают аденозин, гуанозин, цитидин, их 2-дезоксипротивоположности, а также тимидин и уридин;
- нуклеотиды — сложные эфиры нуклеозидов и фосфорных кислот; свободные нуклеотиды — аденозинтри-, ди- и монофосфат; в природе наиболее часто встречаются нуклеотиды, образованные из пуринов, пиримидинов и пентоз.

Можно привести такой пример: **азотистое основание** аденин, присоединяя сахар (рибозу или дезоксирибозу), становится **нуклеозидом** аденозином, а присоединяя дополнительно к сахару остаток фосфорной кислоты — сохраняет своё название «аденин», но уже переходит в разряд **нуклеотидов**.

Цепочки нуклеиновых кислот строятся в основном из нуклеотидов, однако в реальности набор этих «звеньев» может включать также и нуклеозиды, как это происходит, например, с транспортной РНК. В её состав входят нуклеозиды, которые называют **минорными основаниями** — они имеют несколько отличную структуру, в принципе встречаются гораздо реже нуклеотидов, однако не менее важны с биохимической точки зрения. Они также образованы на основе пурина или пиримидина, однако прошли процессы трансформации за счёт метилирования (метиладенин, диметиладенин, метил- и диметилгуанин и др.), окисления (ксантин, гипоксантин), а иногда и за счёт присоединения прочих молекул.

Нуклеозид **ИНОЗИН** — это минорное основание, промежуточный продукт обмена пуриновых нуклеозидов уже после их окисления — соединение гипоксантина и углевода рибозы, предшественник АТФ и адениновых нуклеотидов. Он отвечает за активность некоторых ферментов цикла Кребса и на биохимическом уровне — за переносимость организмом гипоксии и истощения АТФ, участвует в обмене глюкозы, стимулирует окислительно-восстановительные процессы.

Инозин присутствует как в составе некоторых тРНК, так и в свободном виде — в гладких и поперечно-полосатых мышцах. Так, мышечные сокращения без него невозможны — он выступает в роли промежуточного вещества, электрохимического реагента. Соответственно, в миокарде он стимулирует обменные процессы, повышает энергетический баланс, улучшает коронарное кровообращение, способствует более полному диастолическому расслаблению (связывает ионы кальция, попавшие в цитоплазму при возбуждении клетки), в результате чего возрастают сила сокращения и ударный объём, улучшается кровоснабжение тканей. Кроме того, этот нуклеозид снижает агрегацию тромбоцитов, активирует регенерацию тканей (особенно слизистых оболочек и миокарда).

Суммируя вышесказанное, важно повторно сделать акцент на том, что инозин — вполне физиологичный участник нормального метаболизма человека, поэтому **для достижения терапевтических дозировок** необходимо вводить в организм довольно большое количество препарата на его основе — **0,5 г на 10 кг массы тела**.

дельные средства с неплохой доказательной базой.

В целом применение иммуномодуляторов выступает предметом весьма горячих дискуссий, поскольку эффективность далеко не всех из них подкреплена исследованиями достойного дизайна и достоверности; более того, для многих препаратов этого ряда до конца не выяснена даже фармакодинамика. Тем не менее непрекращающиеся исследования (ведь нужно чем-то лечить!) пополняют базу данных о современных иммуномодуляторах, понемногу обрастающую, таким образом, доказательствами их результативности.

Например, **индукторы интерферонов** (а это основные эндогенные **противовирусные** вещества, вырабатываемые иммунной системой) действительно обладают хорошим лечебным потенциалом, поскольку способны остановить проникновение вируса в эпителий самых различных органов, обеспечивая комплексную профилактику злокачественных процессов на уровне **всего организма**. В мире на этапе активных исследований находится довольно много молекул, усиливающих выработку эндогенного интерферона. В их числе производные пурина, пиримидина, «близкие родственники» некоторых органических кислот (например, уксусной), метилксантины и ряд других. Любопытно, что некоторые из них обладают не только иммуностимулирующей активностью, но и прямым неспецифическим противовирусным действием. Однако обо всём по порядку.

Хитрости квартиранта

Папилломавирус, которым, по данным ВОЗ, одномоментно заражены 9–13% населения планеты (около 630 млн человек), виновен в патологическом процессе у большинства пациенток со злокачественным поражением шейки матки⁶. Более того, на излёте XX века японские исследователи^{7,8} обнаружили, что плоскоклеточный компонент смешанных аденосквамозных карцином (эпителиально-железистая опухоль) лёгких и толстой кишки тоже **всегда** содержит вирус папилломы человека. А значит, можно утверждать, что роль ПВИ в генезе плоскоклеточной мета-

плазии во всех разновидностях инфицированного эпителия — ключевая. В свою очередь именно процесс метаплазирования — шаг к появлению смешанных карцином.

Спасаясь от иммунной системы, вирус папилломы человека, как и многие другие, эволюционно развил механизмы «иммунного ускользания»: «прижилаясь в организме» ПВИ за счёт ряда «уловок» обеспечивает состояние **иммунной гипofункции**, хотя происходит это далеко не сразу.

На эписомальной стадии (вирус свободно расположен в цитоплазме эпителиальной клетки) папилломавирус для иммунной системы довольно заметен. При условии, что последняя находится в хорошей форме и способна результативно активироваться, вирус может быть элиминирован ещё до того, как начнёт воспроизводиться (что и происходит у половины женщин в течение полугода). В ответ на проникновение вируса адекватно срабатывает цепочка **физиологического** иммунного ответа (представлена упрощённо): выявление чужеродного белка и представление его иммунной системе (макрофаги) — активация системы Т-хелперов — выработка цитокинов (интерлейкины, интерфероны и др.) — активация НК-клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов — лизис заражённых эпителиоцитов.

Однако если иммунная система, находясь в **ослабленном состоянии**, «пропустила» эписомальную стадию вируса и его геном встроился в ДНК эпителиоцита, в дело вступают «механизмы ускользания». Например, **онкопротеинам Е5, Е6 и Е7** (а они закодированы в геноме вируса, и синтез этих белков стартует с началом интегративной стадии жизненного цикла возбудителя) удаётся блокировать антигенпрезентативную функцию **макрофагов**, из-за чего возникает дисбаланс основных цитокинов

(снижение уровней интерферона-α, фактора некроза опухоли, ИЛ-2; наоборот, синтез ИФН-γ, ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-18 повышен), что препятствует запуску правильного иммунного ответа. В этом случае, даже достигнув лимфатических узлов, макрофаги, неспособные передать информацию о наличии чужеродного антигена, не смогут «надрессировать» НК-клетки и цитотоксические Т-лимфоциты на борьбу с содержащими вирус клетками^{9,10}. Именно «слабость» НК-клеток, «убивающих во имя очищения», страхует заражённые эпителиоциты от немедленного уничтожения.

Другой защитный механизм вируса заключается в его модулирующем влиянии на синтез эпителиоцитом **собственных** клеточных белков, по которым НК-клетки в норме отличают «своих» от «чужих» и «больных» (заражённых, раковых, стареющих). На поверхности метаплазированных клеток, на самом деле уже вовсю задействованных в цикле воспроизводства вируса, экспрессированы, как и прежде, молекулярные маркеры, типичные для высокодифференцированных, т.е. нормальных, эпителиальных клеток⁴, — изысканное коварство и удачная маскировка.

Как бы то ни было, исходя из патогенеза вирусного процесса и запускаемой им клеточной трансформации, большие надежды в борьбе с папилломавирусной инфекцией следует возлагать на иммунную защиту, которой иногда для большей результативности может быть полезна поддержка с помощью иммуноактивных средств². Иммунное модулирование, предваряющее или сопровождающее хирургическое лечение, — пока единственный выход во многих клинических ситуациях. Например, посредством инозина пранобекса, одного из самых изученных иммуномодулирующих средств.

[На излёте XX века японские исследователи обнаружили, что плоскоклеточный компонент смешанных эпителиально-железистых опухолей лёгких и толстой кишки тоже всегда содержит вирус папилломы человека.]



© onemuphotos / iStock



[Биоэффекты интерферона заключаются в блокаде белкового синтеза как в поражённых, так и в соседних клетках.]

Механика успеха

Инозин уже много лет применяют в кардиологии, хирургии и восстановительной медицине как антигипоксанта, антиаритмик и средство, способствующее регенерации, особенно при инфаркте миокарда, эрозивно-язвенных поражениях пищеварительного тракта и болезнях печени. А вот что касается его противовирусных и противоопухолевых свойств — это уже не так широко известно медицинской общественности.

Основной эффект инозина пранобекса как иммуномодулятора заключается в восстановлении подавленных функций иммунной системы, которой ПВИ «запрещает» яркие **воспалительные** эмоции. Размытость воспаления — вот главная характеристика реакций иммунной системы при папилломавирусном поражении.

Инозин пранобекс переводит на легальное положение Т-лимфоциты (в эту группу иммуноцитов входят наравне с прочими НК-клетки, цитотоксические Т-лимфоциты, Т-хелперы) и моноциты периферической крови (из которых в периферических тканях образуются макрофаги). Как показали клинические исследования, инозин пранобекс устраняет дисфункцию клеточного иммунитета за счёт усиления Th_1 -типа реакций (носящих, как известно, **провоспалительный** характер), которые запускают процесс созревания и дифференцировки Т-лимфоцитов. Кроме того, инозин пранобекс

модулирует цитотоксические эффекты Т-лимфоцитов и натуральных киллеров, функции субпопуляций T_8 -супрессоров и T_4 -киллеров.

Выступая в роли **индуктора интерферона**, в частности ИФН- α , инозин стимулирует Т-лимфоциты к синтезу интерлейкинов-1 и -2 и при этом снижает производство **противовоспалительных** цитокинов — интерлейкинов-4 и -10. Такая направленная биохимическая активность Т-лимфоцитов активизирует цитотоксические клетки (натуральные киллеры) и в целом воспалительную реакцию, призванную ликвидировать инфекцию.

Выработка интерферона — один из мощнейших механизмов естественной противовирусной защиты. Суть биологических эффектов интерферона сводится к блокированию процессов белкового синтеза как в поражённых, так и в соседних клетках. Заражённый эпителиоцит лишается способности производить белки — как собственные, так и вирусные — и неминуемо гибнет. Одновременно вокруг этого «стратегического объекта» возникает своеобразная «зона отчуждения» из невосприимчивых клеток, в которых белковый синтез также замедлен, а значит, на соседние клетки вирус распространиться не может^{2,11}. **Прямое противовирусное** влияние инозина пранобекса обусловлено изменением стереохимической структуры рибосом клеток, в результате чего подавляется синтез вирусных белков и, соответственно, репликация вирусных частиц. Кстати, далеко не все иммуномодуляторы располагают прямой противовирусной активностью.

Не скальпелем единым

Хирургическое лечение больных с CIN II и III — общепринятая практика, имеющая твёрдую доказательную основу. А вот дополнительную медикаментозную иммуномодулирующую терапию назначают гораздо реже (к слову, даже тестирование на папилломавирус само по себе далеко не везде применяют в качестве рутинной процедуры), хотя существуют доказательства эффективности отдельных её представителей. Инозин пранобекс в виде «Изопринозина» — единственный системный иммуномодулятор, официально включённый в российский Протокол ведения больных с ПВИ¹². Этот препарат, по данным исследований, способствует успешной элиминации папилломавируса, в том числе высокого онкогенного риска, у 98% пациенток¹³. Препарат рационально применять для лечения как клинической, так и субклинической формы папилломавирусной инфекции (остроконечные кондиломы, CIN)¹⁴. На ранних стадиях патологического процесса он эффективен в качестве монотерапии, на поздних — в составе комбинированного лекарственного и деструктивного лечения^{15–17}, причём в комбинации с хирургическими методиками **троекратно** снижает частоту рецидивов ПВИ¹⁸.

Исследование 2008 года позволило сравнить результативность двух лечебных стратегий: комбинированного лечения с использованием инозина пранобекса и изолированной деструктивной тактики⁵. В испытании приняли участие 50 пациенток репродуктивного возраста с верифицированными CIN II, III. Составившие основную группу 30 женщин получали комбинированное лечение: радиоволновая или диатермо-

электроэксцизия на фоне приёма инозина пранобекса («Изопринозина») в суточной дозе 3 г в течение 10 дней. Группа сравнения объединила 20 больных, которым было назначено только традиционное хирургическое вмешательство без медикаментозного этапа.

Комплексная диагностика включала цитологическое исследование (с применением традиционной и жидкостной технологий), кольпоскопию, а также типирование ВПЧ и определение вирусной нагрузки, иммуноцитохимическое определение биомаркеров пролиферативной активности p16, Ki-67 и иммуноферментную оценку концентрации белка Е7. Иссечённые в ходе операции участки подвергали гистологическому исследованию.

Через 4 мес динамика была положительной: в обеих группах частота аномальных кольпоскопических картин снизилась, однако в группе комбинированной терапии их регистрировали у 30%, а вот в группе сравнения — у 60%. Ещё более очевидными различия стали позже: через 8 мес в группе комбинированного лечения осталось 13% аномальных кольпоскопических картин, а в группе сравнения патологические изменения наблюдали чаще — у 30% женщин ($p < 0,001$). На этом этапе нормальная цитологическая картина отмечена у 80% пациенток основной группы против 65% в группе сравнения; а норма по данным кольпоскопии — у 87 и 70% соответственно.

Через 12 мес показатели свидетельствовали о почти полной элиминации вируса в основной группе, за исключением 16-го и 52-го типов — в одном случае, тогда как в группе сравнения зарегистрировано в общей сложности девять эпизодов персистенции ВПЧ. Выявили вирусы 16, 33, 39 и 56-го типов. Папилломавирус высокого канцерогенного риска был элиминирован у 87% женщин основной группы и только у 63% — группы сравнения ($p = 0,048$).

В группе комбинированной терапии после лечения статистически значимо снизилась доля пациенток с экспрессией биомаркеров p16, Ki-67 и двукратно уменьшилась частота экспрессии онкобелка Е7. В группе сравнения тенденция к снижению не была статистически значимой, что говорит о высоком риске отдалённого рецидивирования.

Важные уточнения

Оптимальная продолжительность приёма инозина пранобекса при монотерапии ПВИ долгое время оставалась контраверсионной. Научная литература и инструкция по медицинскому применению препарата «Изопринозин» предоставляли разные данные — 14 или 28 дней¹⁹, а в реальной клинической практике пациентки и сейчас нередко принимают препарат лишь 7–10 дней²⁰.

[Медикаментозную иммуномодулирующую терапию больным с CIN II и III назначают гораздо реже хирургического лечения, хотя существуют доказательства эффективности отдельных её представителей.]

Кроме того, зачастую неверно рассчитана дозировка в сторону неоправданного занижения. Это положение вещей дискредитирует не только саму идею консервативного лечения ПВИ, но и профессионализм лечащего врача, и поэтому для сравнения эффективности и частоты побочного действия при разных схемах приёма препарата российские специалисты провели исследование, результаты которого опубликованы в 2014 году².

В исследование были включены 128 пациенток в возрасте от 20 до 50 лет с цитологически подтверждённой лёгкой дисплазией шейки матки (CIN I) или с атипическими клетками неясного генеза при условии кольпоскопической картины начальных поражений цервикального эпителия. У всех женщин методом ПЦР в режиме реального времени была обнаружена ПВИ онкогенных типов (16-го и/или 18-го), вирусная нагрузка превышала 3 lg копий ДНК на

100 тыс. клеток. Более того, у каждой третьей пациентки (34%) определяли высокий титр копий вирусной ДНК — более 5 lg на 100 тыс. клеток, что свидетельствовало о неблагоприятном прогнозе по персистенции возбудителя².

Кольпоскопия на момент включения в исследование выявляла у пациенток картину воспаления с «небольшой пунктацией или рисунком в виде полей, петель, колец», на которые слабо действовала уксусная кислота («нежный ацето-

Будем осторожны

У человека и других приматов конечным продуктом метаболизма инозина, как и всех пуриновых оснований, выступает мочевая кислота, часть которой окисляется до растворимого аллантиина и в виде него выводится из организма. Длительные (4 нед) терапевтические курсы инозина требуют контроля уровня мочевой кислоты, и следует помнить, что подагра — заболевание, при котором соли уратов откладываются в тканях суставов, — служит противопоказанием к назначению препаратов пуриновых оснований²¹.

Что касается переносимости инозина пранобекса, то за более чем 38-летний период использования в практике его аналогов не были выявлены случаи значимых побочных эффектов. В качестве нежелательных эффектов регистрировали в основном транзиторное повышение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови и в моче, другие побочные эффекты — в целом на уровне казуистики²². Соответственно, хотя при подагре и ревматоидном артрите не рекомендуют назначать инозина пранобекс, однако в прочих клинических ситуациях его переносимость можно назвать более чем удовлетворительной. В справочнике РЛС рекомендовано при длительных курсах (4 нед) контролировать уровень мочевой кислоты в плазме крови и в моче пациента — в целом же отмечено, что этот показатель зависит от дозы и продолжительности приёма препарата; сразу после прекращения курса терапии концентрация мочевой кислоты снижается^{21,22}.

[При дисплазии лёгкой степени тяжести и начальных стадиях поражения шейки матки монотерапия препаратом инозина пранобекса вполне способна дать уверенный положительный результат.]

белый эпителий»). У некоторых женщин выявляли небольшие йоднегативные участки незрелого эпителия.

По результатам цитологического исследования, лёгкую дисплазию эпителия (LSIL) диагностировали у 65% женщин, атипичные клетки неясного генеза (ASCUS) и кольпоскопические начальные признаки поражения эпителия — у остальных 35%.

Пациентки были разделены на три группы:

- первая группа (n=48) получала инозин пранобекс («Изопринозин») 28 дней;
- вторая группа (n=41) — тот же препарат 14 дней;
- контрольная группа (n=39) находилась под динамическим наблюдением без медикаментозного лечения.

У 14% женщин кольпоскопия и цитологическое исследование давали разноречивые результаты вследствие экзо-

цервицита или бактериального вагиноза — на протяжении 7 дней назначали местное и комбинированное лечение метронидазолом и миконазолом.

Инозин пранобекс назначали в дозировке: по таблетке (500 мг) на 10 кг массы тела, т.е. 6—8 таблеток в сутки, с разделением на три приёма. Результаты оценивали через 3 и 6 мес. Оценка эффективности лечения включала кольпоскопию, цитологическое исследование мазков с экто- и эндоцервикса и ПЦР в режиме реального времени для определения динамики вирусной нагрузки.

Спустя полгода наблюдения в рамках этого исследования было показано явное терапевтическое преимущество 28-дневной схемы приёма препарата ($p < 0,05$):

- первая группа (инозин пранобекс применяли 28 дней) — у 77% женщин отмечена цитологическая норма, у 81% — нормальная кольпоскопическая картина;

- вторая группа (инозин пранобекс 14 дней) — у 56 и 81% соответственно;

- группа контроля — у 36 и 59%.

Более того, в группе с 28-дневным приёмом «Изопринозина» у 94% женщин произошла элиминация ВПЧ, тогда как во второй группе — у 78%, а в контрольной — лишь у 44% ($p < 0,05$).

Таким образом, теперь можно со всей определённостью говорить о том, что **полным курсом** инозина пранобекса следует считать только его приём в течение 28 сут в достаточной, индивидуально рассчитанной дозировке. И даже более того — при дисплазии лёгкой степени тяжести и начальных стадиях поражения шейки матки медикаментозная монотерапия вполне способна дать уверенный положительный результат.



Папилломавирус хорошо известен гинекологическому сообществу своей бесспорной связью с предраковыми и раковыми поражениями шейки матки. Он способен поражать многослойный и однослойный эпителий почти любого органа! И то же — с вмешательством в пролиферацию клеток и запуском опухолевых трансформаций. Этот возбудитель способен вызывать рак небных миндалин, ротовой полости, гортани, пищевода, желудка, толстой кишки, печени, молочной железы, лёгких, кожи, мочевого пузыря — чего угодно, за исключением почек и сердца^{11,25,26}.

В репродуктивной системе сфера онкогенного влияния ПВИ оказалась гораздо шире: вирус уже «уличён» в качестве виновника рака вульвы, влагалища, карциномы полового члена, рака предстательной железы. Столь масштабная «подрывная деятельность» папилломавируса — ещё один повод задуматься о возможностях системной терапии.

Лучшее средство защиты — нападение. Без бодрой иммунной системы это вряд ли возможно. **SP**

Универсален?

Спектр применения инозина достаточно широк. Показаниями к нему служат нарушения работы сердца и сосудов, заболевания печени, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронические отравления, послеоперационный период при вмешательствах на изолированной почке²¹. Используют его и в педиатрической практике: при острых респираторных инфекциях у часто болеющих детей, в том числе с бронхиальной астмой, он сокращает период выздоровления и снижает риск осложнений. Так, лихорадка длится на 2—4 дня меньше, катаральные признаки и симптомы интоксикации проходят в 1,5—2 раза быстрее²³. Частота рецидивов сокращается **пятикратно**, применение антибиотиков — **на 94%**²⁴.

Прямой неспецифический механизм действия, а также иммуномодулирующие свойства определяют широкий спектр противовирусной активности инозина пранобекса: он активен против ПВИ, вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов, *Varicella zoster* (включая ветряную оспу), возбудителей кори, эпидемического паротита, цитомегаловируса, вируса Эпштейна—Барр. Этот препарат применяют для лечения вирусных бронхитов, острых и хронических вирусных гепатитов В и С, а благодаря способности инозина модулировать иммунный ответ его назначают пациентам как с нормальной, так и с ослабленной иммунной системой (в том числе при склерозирующем панэнцефалите, хронических инфекционных заболеваниях мочевыводящей и дыхательной систем, часто болеющим детям, а также с целью профилактики инфекций при стрессовых ситуациях)³.

Статья подготовлена при поддержке компании «Тева».

За дополнительной информацией обращаться:

000 «Тева», Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 2; тел.: +7 (495) 644 2234; факс +7 (495) 644 2235, www.teva.ru. FIRE-150gyn-ART-041214-MEDIA-1015-031215.

Библиографию см. на с. 126—127.

TEVA

Мы делаем
здоровье
доступным
во всем мире

ВОЗМОЖНЫ ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

ИЗОПРИНОЗИН • таблетки 500 мг



ЖЕНЩИНА НЕ МОЖЕТ НЕ ЗАКОНЧИТЬ МАКИЯЖ! А ЛЕЧЕНИЕ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ?

ПАЦИЕНТКИ ДОЛЖНЫ ЗНАТЬ!

Полный курс **Изопринозина** помогает избавиться от вируса папилломы человека и осложнений ПВИ.

ИЗОПРИНОЗИН

ЗАВЕРШЕННЫЙ ОБРАЗ ЗДОРОВОЙ ЖЕНЩИНЫ

ДОВОДИТЕ
ДО КОНЦА!

За дополнительной информацией обращаться: **Общество с ограниченной ответственностью «Тева»** Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 2 | Тел. +7.495.6442234 | Факс +7.495.6442235/36 | www.teva.ru | Группа компаний Teva: ООО «Тева» | ООО «ПЛИВА РУС» | ООО «ратиофарм РУС» | IVAX | PLIVA | ratiopharm
FIRE-ISOGyn-AD-060215-MEDIA-1175-050216

реклама



ВИТАМИНЫ И РЕПРОДУКЦИЯ: ШКВАЛ НОВЫХ ДАННЫХ

Обогащение рациона беременных микронутриентами:
обзор новых данных



Автор: канд. мед. наук (Ветлана Александровна
Маклецова, StatusPraesens (Москва))

В 2006 году на XVIII Всемирном конгрессе акушеров-гинекологов (FIGO)*, прошедшем в Куала-Лумпуре (Малайзия) с 5 по 10 ноября, заключение экспертов подкупало своей однозначностью: «...мультивитаминные минеральные комплексы имеют доказанную пользу только для... их производителей и дистрибьюторов», под чем остроумный автор высказывания подразумевал **отсутствие доказательной базы** и намекал на очевидные финансовые выгоды для фармацевтических компаний.

Однако прошло 10 лет, и **ситуация довольно заметно изменилась** — доказательная база поливитаминных минеральных комплексов до и во время гестации совершила ощутимый **качественный рывок**. Теперь осталось только расставить практические акценты, поскольку **ошибки восполнения микронутриентов** — по-прежнему невесёлые реалии российской медицины.

С доказательной базой в 2006 году действительно были проблемы — результаты научных исследований столь часто противоречили друг другу, что Кокрейновскому сотрудничеству не

оставалось ничего другого, кроме как свести эффекты поливитаминов к нулю, **резюмируя мировую научную активность** по этому вопросу ёмким и практически однозначным выводом, ставящим в ту-

* The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) — Международная федерация акушеров-гинекологов.

пик практикующих врачей: «Польза витаминов не доказана»¹.

К счастью, простая житейская логика, которая заставила учитывать зависимость разнообразия рациона от **уровня доходов**², наконец помогла найти тот самый неизвестный фактор, которого так не хватало для взвешенного корреляционного анализа. И если в 2011 году научные публикации, учитывающие низкий уровень дохода и эффективность поливитаминов (low-intake settings), были единичными и воспринимались вдумчивым читателем как открытие, то уже сегодня PubMed пестрит работами, отвечающими на вопросы о пользе поливитаминов в странах не только с низкими, но и со **средними** доходами населения^{3,4}.

Однако для начала важно понять, что постулирует сегодня на тему обогащения полимикронутриентами рациона беременной один из главных инструментов доказательной медицины — Кокрейновское сотрудничество.

Полезны

Итак, Кокрейновский систематический обзор 2012 года⁵ (с тех пор обновлений не претерпел) на тему «Обогащение рациона беременных микронутриентами» (Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy) объединил результаты **21 исследования** с общим количеством женщин **75 785**. Сравнивали обогащение рациона женщин только фолатами и железом либо поливитаминовыми комплексами. Авторы обзора сочли важным сообщить следующие выводы (будучи опубликованными под эгидой Кокрейновского сотрудничества, они приобрели статус **твёрдо доказанных**).

1. Приём поливитаминовых комплексов по сравнению с изолированной дотацией фолатов и железа достоверно уменьшает:

- число **детей, рождённых с низкой массой тела** (ОР 0,89; 95% ДИ 0,83–0,94);
- число **детей, рождённых с задержкой роста плода** (ОР 0,87; 95% ДИ 0,81–0,94).

Преимущество 11% по одному показателю и 13% по второму отныне можно считать веским аргументом, **имеющим статус доказательного**, в пользу

именно полимикронутриентного обогащения рациона беременной. Кстати, одной из целей, заявленных ВОЗ в бюллетене 2014 года «Комплексный план действий в области питания матерей, а также детей грудного и раннего возраста»⁶, значится снижение числа новорождённых с низкой массой тела **на 30% к 2025 году**. По меньшей мере треть этой цели, согласно выводам процитированного Кокрейновского обзора, может быть достигнута посредством обогащения рациона беременных микронутриентами.

[Кокрейновский систематический обзор 2012 года на тему «Обогащение рациона беременных микронутриентами» объединил результаты 21 исследования с общим количеством женщин 75 785.]

2. Поливитаминные комплексы **не оказывают** достоверного влияния на такие «суровые» показатели работы акушерской службы, как:

- преждевременные роды (ОР 0,99; 95% ДИ 0,96–1,02);
- невынашивание (ОР 0,90; 95% ДИ 0,79–1,02);
- материнская смертность (ОР 0,97; 95% ДИ 0,63–1,48);
- перинатальная смертность (ОР 0,99; 95% ДИ 0,84–1,16);
- мертворождение (ОР 0,96; 95% ДИ 0,86–1,07);
- неонатальная смертность (ОР 1,01; 95% ДИ 0,89–1,15).

3. Существует перечень материнских и перинатальных состояний, по которому до настоящего времени точные выводы по преимуществам именно поливитаминов делать преждевременно ввиду **недостатка накопленных данных**. Сказанное касается таких состояний, как:

- отслойка нормально расположенной плаценты;
- врождённые аномалии, в том числе дефекты нервной трубки;
- преждевременное излитие околоплодных вод;
- сверххранние преждевременные роды;
- задержка нейropsychического развития будущего ребёнка.

Дополнительно авторы обзора акцентируют внимание на необходимости дальнейшего изучения финансовых аспектов применения поливитаминов, их побочных эффектов, степени удовлетворённости и влияния на самочувствие беременной, а также нутриентный статус ребёнка.

Итак, приведённый выше систематический обзор, в отличие от обзоров предыдущих лет, **впервые не отвергает** полимикронутриентное обогащение рациона беременной — и это уже огромный прогресс.

Важно при этом обратить внимание на то, что обзор дал довольно однозначные выводы по «чёрно-белым» показателям, связанным со смертностью и низкой массой тела, учитывать и выявлять которые просто. Этот акцент чрезвычайно важен для понимания того, что «недостаток накопленных данных» связан не столько с отсутствием самих исследований, сколько со сложностями приведения их к **единому** знаменателю систематического обзора (разнородность выборок от исследования к исследованию, вариативный срок наблюдения, разный состав поливитаминов и т.д.).

А между тем данных накоплено более чем достаточно — в соответствии с теми задачами, которые стоят перед **популяционной стратегией** обеспечения оптимального нутриентного статуса женщины **перед зачатием и во время** гестации.

Микронутриентный
дефицит:
что под ударом?

Всемирная организация здравоохранения в своём бюллетене 2014 года «Комплексный план действий в области питания матерей, а также детей грудного и раннего возраста»⁶, **признавая беспре-**

цедентную актуальность проблемы для всего мира, пишет: «...Эффективные программы действия в области питания <у большинства стран> существуют, но не осуществляются в достаточно широких масштабах», имея в виду в том числе использование мультивитаминовых минеральных комплексов (2012)⁷.

Публикация 2015 года, совместный труд американских и австралийских исследователей⁴, суммировала известные сегодня факты (имея в виду страны с низким и средним уровнем доходов населения, что и отражено в названии публикации) о влиянии полидефицита микронутриентов на течение беременности и здоровье ребёнка в будущем. Согласно выводам авторов обзора, существующие научные данные убедительно доказывают, что полидефицит микронутриентов «бьёт» сразу по нескольким

Действующие лица

Из числа витаминов и минералов наибольшую доказательную базу имеют, конечно же, железо, фолиевая кислота, йод, кальций, витамины В₁₂, Е, А, D, селен, цинк и некоторые другие.

Железо. Этот микроэлемент — ключевой для кроветворения, но, как оказалось, не только. Дефицит железа неминуемым следствием имеет гипоксию, пусть и выраженную всего лишь субклинически, но оттого не менее опасную. При выраженной степени железодефицитной анемии страдает не только снабжение энергией организма матери и плода (кислород необходим для окислительных процессов) — под угрозой оказываются процессы плацентации. Спиральные артерии теряют способность к перестройкам, необходимым для дальнейшего раз-

фолиевая кислота (витамин В₉). Ещё в 60-х годах прошлого столетия была показана роль недостатка фолиевой кислоты в формировании внутриутробных пороков развития (ВПР)^{17,18}. Связано это прежде всего с тем, что витамин В₉ участвует в образовании метионина из гомоцистеина, а высокие концентрации последнего разрушительно действуют на развивающийся эмбрион и организм женщины¹⁹. Однако гомоцистеин — единственный источник метионина, незаменимой аминокислоты, поэтому без участия фолатов тут не обойтись.

Кроме ВПР, дефицит фолиевой кислоты приводит к инфарктам и преждевременной отслойке плаценты, риску кровотечений, развитию преэклампсии. Отдалённые последствия для новорождённого — это риск аутизма, опухолей головного мозга и кишечника и др.²⁰ По мнению исследователей, одним из возможных факторов развития синдрома буйных ног в период гестации выступает именно недостаток фолатов²¹. Существует мнение, что полидефицит фолиевой кислоты способствует нарушению психики, например развитию синдрома Диогена (расстройство поведения маниакального характера)²².

Рекомендуемая норма потребления при гестации — 400 мкг/сут.

Йод. Значение этого микроэлемента для здоровья не только беременной, но и всего населения в целом столь велико, что в России (95% территории которой относят к йоддефицитным регионам) в каждом продуктовом магазине продаётся йодированная соль. Недостаток йода чрезвычайно критичен для плода — возможно формирование кретинизма. Кроме того, под удар попадает и рост плода²³, что в дальнейшем находит прямое отражение в умственных способностях потомства²⁴.

Рекомендуемая доза — 150 мкг/сут.

Кальций. Дефицит кальция напрямую ассоциирован с преэклампсией и преждевременными родами²⁵. Его приём во время гестации сокращает частоту гестационной артериальной гипертензии на 35%, преэклампсии — на 52–55%, преждевременных родов — на 24%²⁶. Значение кальция при беременности столь велико, что ВОЗ сегодня рекомендует женщинам с дефицитом этого микроэлемента принимать его при беременности в дозе от 1,5 до 2 г/сут.

[Публикация 2015 года суммировала известные сегодня факты о влиянии полидефицита микронутриентов на течение беременности и здоровье ребёнка в будущем. Выводы оказались неутешительными.]

составляющим гестационного процесса и здоровья плода и ребёнка, в том числе отдалённого.

1. Течение беременности и родов: дефекты плацентации, преэклампсия⁸, фетоплацентарная недостаточность, кровотечения.

2. Материнские и перинатальные исходы беременности: ЗРП при беременности, рождение маловесных детей^{5,9}; преждевременные роды⁹.

3. Здоровье ребёнка в отдалённом будущем и вероятность возникновения у него хронических заболеваний.

Учитывая, что в мире сегодня около 2 млрд людей, главным образом женщины и дети, страдают от дефицита витаминов и микронутриентов¹⁰, его распространённость у беременных задокументирована более чем серьёзно^{11,12}.

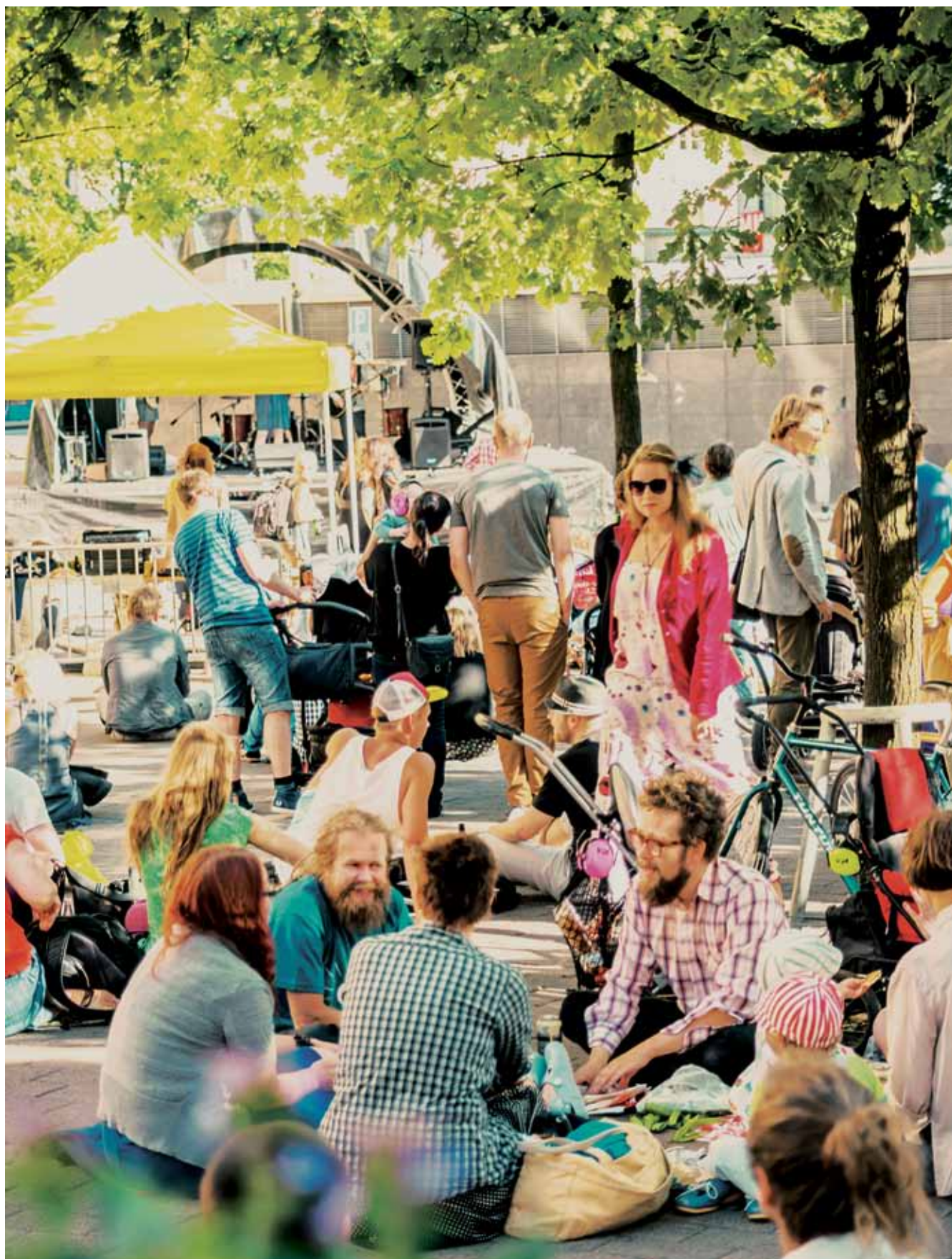
Причинами дефицита обычно становятся плохое качество рациона на фоне возрастающих при гестации потребностей, высокий уровень фертильности и связанные с ним частые деторождения, ранние беременности, короткий интергенетический интервал.

вития плаценты*, — стенка их остаётся недостаточно эластичной, а просвет узким, хотя именно расширение просвета спиральных артерий служит обязательным условием адекватного построения плаценты. В будущем это чревато фетоплацентарной недостаточностью (и ЗРП), а также преэклампсией, возникновение которой напрямую связано с адекватностью формирования плацентарной системы кровообращения¹³. Дополнительно у ребёнка, рождённого матерью с анемией, повышена вероятность отставания в развитии, в том числе и вероятность сложностей при получении образования¹⁴, поскольку под удар попадает в первую очередь головной мозг плода¹⁵.

Мировая распространённость дефицита железа у беременных хотя и упала (1995 год — 43%, 2013 год — 38%), однако всё равно остаётся чрезвычайно тревожной — четыре из 10 женщин¹⁶.

Рекомендуемая норма железа при беременности — 18 мг/сут.

* Апресян С.А. Даёшь кислород! // StatusPraesens. 2009. №1. С. 38–39.



Поскольку кальций в таком объёме может вступать во взаимодействие с другими компонентами поливитаминного минерального комплекса (например, с железом, препятствуя его всасыванию), некоторые производители благоразумно вывели его из состава, предполагая, что лучше принимать его в виде отдельных лекарственных форм в сочетании с витамином D, без которого усвоение кальция затруднено.

Витамин B₁₂ (цианокобаламин) необходим для образования гемоглобина, эритроцитов, метаболизма белков, жиров, углеводов. Вместе с фолатами это важнейший фактор предотвращения аномалий развития плода. Дефицит витамина B₁₂ приводит к неврологическим и гематологическим расстройствам. Одна из тяжёлых форм недостаточности цианокобаламина (мегалобластная анемия) — смертельная опасность для беременных. Низкая концентрация B₁₂ потенцирует неблагоприятное течение гестации как для самой женщины, так и для плода (анемия, низкий вес при рождении и задержка внутриутробного роста)²⁷.

Рекомендуемая доза — 3 мкг/сут.

Витамин E (токоферол) — ключевой игрок **антиоксидантной** системы, который работает по принципу «ловушки»: при встрече со свободными радикалами токоферол отщепляет атомы H⁺ от гидроксильных групп, тем самым превращая их в устойчивые («пассивные») радикалы. Последние далее вступают во взаимодействие с новыми свободными радикалами и таким образом обрывают цепной радикальный процесс. Токоферол, находясь главным образом в мембранах клеток и субклеточных органелл, предотвращает перекисное окисление их липидов, защищая от разрушения. Кроме этого витамин E необходим и для роста новых клеток, для работы иммунной системы, для окисления селена (компонент микро-

сомальной системы переноса электронов). Доказано, например, что дополнительный приём витамина E снижает урон от окислительного стресса в ткани яичек, повышает подвижность сперматозоидов и положительно влияет на их способность проникать в яйцеклетку²⁸.

Интересно, что эффект витамина E синергичен с ретинолом и селеном за счёт взаимной защиты от окисления как в кишечнике, так и в тканях²⁹. Физиологическая потребность в токофероле для взрослых составляет 15 мг/сут³⁰.

Витамин A (ретинол) — жирорастворимый представитель антиоксидативной системы защиты. Из всех разновидностей витамина A наибольшее физиологическое значение имеют витамин A₁ и его предшественники — α -, β - и γ -каротиноиды. Лидер среди каротиноидов — β -каротин с самой яркой витаминной и противорадикальной активностью (кстати, не приводящий к гипervитаминозу). В целом сам по себе витамин A не вполне безопасен, поскольку может быть токсичным для печени беременной, а при передозировке имеет собственный тератогенный эффект. У женщины передозировка витамина A опасна головными болями, вялостью, диспептическими расстройствами, нарушением АД, сдвигами в системе гемостаза. В целом же β -каротин, безопасный предшественник витамина A, важен для адекватного функционирования иммунной системы, а также для формирования органа зрения у плода, а ещё для ночного видения у матери. Этот витамин — один из немногих, по поводу которого ВОЗ в 2009 году опубликовала отдельный бюллетень³¹, поскольку в регионах с выраженным дефицитом витамина A его восполнение привело к сокращению материнской смертности почти на 40%³².

Рекомендуемая доза — 900 мкг эквивалента ретинола в сутки или β -каротина 5 мг/сут³⁰.



Витамин D (кальциферол). Дефицит витамина D у беременных повышает риск преэклампсии³³, гестационного сахарного диабета³⁴, преждевременных родов³⁵, рождения маловесных детей³⁶, скелетных нарушений у младенцев вследствие рахита³⁷.

В ассоциации между дефицитом D-гормона и осложнениями беременности и родов важным связующим звеном служат иммунологический и противовоспалительный эффекты кальциферола³⁸.

Рекомендуемая суточная доза витамина — 10 мкг.

Селен — мощный антиоксидант, способный защищать как плод, так и сперматогенез при острых и хронических интоксикациях. Селен действует в синергизме с витаминами А и Е, уменьшает их распад, при этом снижая потребность в их поступлении в организм. При регулярном дополнительном приёме средств с селеном улучшается качество и количество сперматозоидов. Селен выступает компонентом селенопротеинов, которые защищают сперматозоиды в «период роста» от окислительного повреждения и служат структурным компонентом зрелых клеток³⁹. Недостаток селена ассоциирован также **NEW** и с осложнениями беременности (данные 2015 года) — в первую очередь с **гипертензивными расстройствами, в том числе с преэклампсией**⁴⁰.

Физиологическая потребность организма в селене для взрослых составляет 55 мкг/сут для женщин и 70 мкг/сут для мужчин³⁰.

Цинк. Дефицит этого микроэлемента при беременности достоверно ассоциирован с риском **преждевременных родов** — его восполнение, согласно результатам Кокрейновского обзора, **NEW** сокращает частоту досрочного родоразрешения на 14%⁴¹. Столь серьёзное доказательство обусловило настоятельную рекомендацию экспертной группы The Lancet развигать популяционные программы по восполнению дефицита цинка на уровне правительств²⁵.

Дефицит цинка часто развивается под влиянием стрессов, электромагнитного излучения (при работе за компьютером, длительном пребывании рядом с включённым телевизором и т.д.), а также под воздействием ядовитых веществ, тяжёлых металлов, пестицидов

Удачный вариант

В 2010 году опубликованы результаты работы британских специалистов по изучению мультивитаминного минерального комплекса «Прегнакеа»⁴². В ходе рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, в котором приняли участие 402 беременные (завершили исследование 157 женщин), было проведено сравнение плацебо и мультивитаминного минерального комплекса. В начале исследования анемия была выявлена у 13% участниц, дефицит витамина D — **у 72%**, недостаток тиамина — у 12%, дефицит фолатов — у 5%. Различия между двумя группами не были достоверными.

На 26-й и 34-й неделях гестации оценивали микронутриентный статус: выяснилось, что у женщин, принимавших «Прегнакеа», достоверно выше был уровень гемоглобина, гематокрит, сывороточный уровень ферритина, содержание в эритроцитах фолатов, а также уровень 25-гидроксивитамина D. И, наконец, самое важное — приём «Прегнакеа» обеспечил более редкое рождение **детей с массой тела, отстающей от срока гестации**. В группе «Прегнакеа» таковых было восемь, тогда как в группе плацебо — 13 (p=0,042). Исследователи отдельным пунктом отметили хорошую переносимость комплекса; побочных эффектов не наблюдали.

Процитированное исследование подтверждает в критериях доказательной медицины, что препарат «Прегнакеа» (хорошо переносимый и безопасный) по вектору клинического влияния полностью соответствует данным Кокрейновского обзора 2012 года, посвящённого эффектам обогащения рациона беременных микронутриентами⁵.

Любопытно, что этот комплекс, производящийся в Великобритании, уже на протяжении 15 лет держит лидерство по продажам в этой строгой стране — практикующие английские врачи отдают предпочтение именно этому препарату⁴³. В 2013 году комплекс «Прегнакеа» был удостоен высочайшей награды за инновации от Её Величества Королевы Великобритании.

Полезная «начинка»

Активные компоненты	Количество в 1 капсуле
Витамин D, мкг	2,5
Витамин Е (природный источник), мг	20
Витамин С, мг	70
Витамин В ₁ (тиамин), мг	3
Витамин В ₂ (рибофлавин), мг	2
Витамин В ₃ (никотинамид), мг	20
Витамин В ₆ , мг	10
Фолиевая кислота, мкг	400
Витамин В ₁₂ , мкг	6
Бета-каротин (смесь натуральных каротиноидов), мг	4,2
Витамин К, мкг	200
Железо, мг	20
Магний, мг	150
Цинк, мг	15
Йод, мкг	140
Медь, мг	1

и ксенобиотиков. Регулярное поступление ионов этого металла в организм необходимо и для обеспечения процессов всасывания витамина А в кишечнике. Дополнительный приём цинка служит обязательным компонентом программы эмпирического лечения субфертильных супружеских пар, поскольку крайне благоприятно сказывается на параметрах спермограммы.

Рекомендуемая норма потребления цинка — 12 мг/сут³⁰.

Витамин К участвует в образовании протромбина, в связи с чем дефицит этого микроэлемента может повлечь за собой кровотечения как при беременности, так и в родах⁴⁴. Кроме того, витамин К — важный компонент клеточных мембран: в качестве кофермента участвует во многих энергетических процессах. Его недостаток, по мнению ряда авторов, может служить одним из патогенетических звеньев рвоты беременных⁴⁵. Низкая концентрация витамина К

защитные противорадикальные свойства немедленно. Витамин С плод «вытягивает» из крови чрезвычайно активно — концентрация аскорбиновой кислоты в крови существенно снижается, возвращаясь к исходным значениям не ранее чем через 12 нед послеродового периода⁴⁹.

Фактически взрослому человеку ежедневно достаточно потреблять 10 мг витамина С в день, но для усиления антиоксидантной функции дозу витамина следует увеличивать до 80—150 мг/сут³⁰.

Выстрел в будущее

Один из наиболее интересных для врачей-практиков выводов, касающихся обогащения витаминами и микроэлементами рациона беременной, заключается в прямой взаимосвязи микронутриентного дефицита со здоровьем будущего потомства на протяжении **всей его жизни**.

[**Главный вывод, касающийся особенностей рациона беременной: между микронутриентным дефицитом и здоровьем будущего потомства на протяжении всей его жизни существует прямая зависимость.**]

в крови у матери детерминирует развитие различных внутриутробных пороков — эмбриопатий⁴⁶, а также внутричерепных кровоизлияний у новорождённого⁴⁷. По некоторым данным, дефицит микроэлемента может привести к антенатальной гибели плода⁴⁸.

Рекомендуемая норма потребления — 90 мкг/сут.

Аскорбиновая кислота (витамин С) совместно со своим метаболитом — дегидроаскорбиновой кислотой — организует целую окислительно-восстановительную систему, в задачи которой входит транспорт ионов водорода. По антиоксидативной активности витамин С занимает почётное второе место. Аскорбиновая кислота уникальна и как витамин, и как антиоксидант: будучи водорастворимой, она легко проникает во все ткани, активно взаимодействует с другими антиоксидантами и микронутриентами в реакциях обмена веществ, а кроме того, проявляет свои

Эпохальный обзор⁵⁰ Парула Кристиана (Parul Christian) и Кристин Стюарт (Christine Stewart) «Микронутриентный дефицит при беременности, внутриутробное развитие и риск хронических заболеваний» (Maternal micronutrient deficiency, fetal development, and risk of chronic disease) неопровержимо свидетельствует: дефицит витаминов и микроэлементов во время беременности **сказывается на отдалённом здоровье ребёнка** в виде повышенного риска:

- кардиометаболических расстройств (атеросклероз сосудов) и сердечно-сосудистых заболеваний;
- метаболического синдрома и ожирения;
- сахарного диабета 2-го типа;
- нарушения функций почек.

О причинах выявленной взаимосвязи авторы высказываются довольно осторожно, делая, тем не менее, особый акцент на уже открытых **эпигенетических влияниях** некоторых витаминов.

В частности, витамин В₁₂ и фолиевая кислота «замечены» в эпигенетических взаимосвязях с хроническими заболеваниями⁵¹: при дефиците этих микронутриентов во время беременности нарушенное метилирование ДНК плода проявляется позже в виде более высокой массы тела ребёнка во взрослом возрасте, склонностью к нарушению толерантности к глюкозе и повышению цифр АД⁵².

Это лишь вершина айсберга научных исследований по теме эпигенетического моделирования **генома плода под воздействием особенностей рациона беременной**. Безусловно, этим научным работам ещё очень далеко до систематических обзоров Кокрейновского сотрудничества, однако уже сегодня совершенно очевидно, что применительно к беременной пословица «Я — то, что я ем» может быть с долей **научной** достоверности расширена и звучать так: «**Я и мой ребёнок** — то, что я ем» (см. инфографику в рубрике «88-я полоса»).

В свете этой мысли может показаться любопытной публикация итальянских авторов 2014 года⁵³, анализировавших целесообразность восполнения микронутриентов в индустриально развитых странах. Один из выводов гласит о том, что решение, назначать или не назначать поливитаминный минеральный комплекс, должно быть **индивидуальным**, основанным на изучении пищевых привычек и в целом рациона. Может быть, именно это и есть ответ?

Korga?

И в завершение важный практический вопрос — **сроки** назначения витаминно-минеральных комплексов. В 2006 году Минздравсоцразвития России Приказом №662 утвердило стандарт медицинской помощи женщинам с нормальным течением беременности⁵⁴, согласно которому восемь из 10 женщин должны получать поливитамины и мультиминералы. По некоторым наблюдениям, доля женщин, кому врачи назначают витамины, в нашей стране приближается к 100% — и это **больше**, чем регламентирует МЭС. Разбивка врачебных назначений по срокам беременности заставляет задуматься ещё серьезнее.

Согласно данным волгоградских медицинских социологов 2012 года, частота назначения витаминов беременным действительно приближается к 100%⁵⁵. При этом 56,6% опрошенных принимали витаминно-минеральные комплексы в течение всей беременности, во вторую половину гестации — 28,3%, в первую половину — 15%. А вот ответ на самый главный вопрос — приём витаминов **до зачатия**, в рамках прегравидарной подготовки — наглядно показывает всю слабость мотивации российских врачей и женщин к своевременному применению витаминов.

На этапе планирования беременности — «золотого времени» для восстановления нутритивного статуса — витамины принимали только 9,2% будущих матерей⁵⁵. Одна из десяти. А если женщина не принимает фолиевую кислоту, витамин D, кальций и прочие микронутриенты до зачатия, это означает, что в **первые 8–10 нед гестации** (а именно тогда закладываются все системы и органы плода) она тоже этого не делает, поскольку 3–4 нед проходят до установления собственно беременности, а ещё месяц или около того женщина, не торопясь, собирается встать на учёт в женскую консультацию.

Таким образом, одно из наиболее перспективных и стратегических направлений современного акушерства — **своевременное** преконцепционное восстановление микронутриентного баланса^{56,57}.



Простая мысль о том, что при беременности нужно хорошо питаться, находит всё больше и больше действительно **научных** обоснований. Важность рациона, его достаточности и полноценности обрывает строгими доказательствами популяционных исследований, систематических обзоров и даже инновационных научных работ в рамках развивающейся науки эпигенетики. Любопытно, что чем дальше развивается наука, тем очевиднее становится мысль: для беременной и её плода, **будущего человека**, которому предстоит взрослеть и стариться, нет ничего важнее питания.

Сегодня вопрос «Нужны ли беременным витамины?» уже не стоит на повестке дня. Гораздо правильнее его переформулировать: «**Для чего** нужны беременным витамины?» И тут всё очень интересно, потому что, кроме известной и довольно понятной профилактики врождённых пороков развития, в числе целей обогащения рациона беременных микронутриентами нужно назвать ещё три.

1. Благоприятный исход беременности как для матери, так и для ребёнка.
2. Полноценное внутриутробное развитие плода.
3. Профилактика хронических заболеваний у рождённого ребёнка **во взрослом возрасте**.

Новые данные копят и дают нам ответы, которых мы долго ждали. Теперь единственное, что необходимо, — объяснив женщине, назначать в качестве витаминно-минеральных комплексов **до беременности и во время неё** только те средства, которые подтвердили свою эффективность и безопасность в строгих критериях доказательной медицины. **SP**

Библиографию см. на с. 126–127.



Публикация прошлого выпуска SP о том, что изолированный бактериальный вагиноз — гораздо более редкое состояние, чем принято считать* (диагноз правомерен, по некоторым данным, лишь у 26% женщин с подобной записью в амбулаторной карте), заставила редакционный Интернет-ледокол вновь пуститься в плавание.

* Савичева А.М., Рыбина Е.В., Ипастова И.Д. Бактериальный вагиноз и смешанные вагинальные инфекции: возможно ли одно без другого? // StatusPraesens. 2014. №6 (23). С. 39—46.

internet Ледокол



© Иванов Виталий / ИТР-ТАСС

Некоторая сенсационность процитированного сообщения дала мощный толчок к редакционным дискуссиям и возможность задуматься — а может быть, именно с недоучётом высокой частоты смешанных инфекций связано их частое рецидивирование? Что пишут об этом ведущие специалисты мира и какие предлагают решения проблемы?

Всегда ли два патогена означают вагинит смешанной этиологии?

www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23354954

Один из ведущих специалистов мира по проблемам в том числе вагинальных инфекций, Джек Собел (Jack Sobel), разразился в 2013 году масштабной публикацией с говорящим названием «Смешанный вагинит — нечто большее, чем коинфекция, определяющее особый терапевтический подход». В публикации автор делает особый акцент на необходимости **разграничения** вагинита смешанной этиологии и коинфекции.

Смешанный вагинит возникает при одновременном этиологическом значении двух и более патогенов, каждый из которых вносит свою лепту в клиническую симптоматику; при этом важно добиться полной эрадикации всех

Комментарий SP. И это в самом деле новость: если врач у женщины с бактериальным вагинозом нашёл дрожжеподобные грибы в низком титре и при этом клиническая симптоматика полностью укладывается в картину влагалищного дисбиоза (выделения с неприятным запахом и **отсутствие зуда** при должном смещении pH), он имеет право поставить диагноз исключительно бактериального вагиноза, уповая на то, что после двухэтапной терапии кандиды исчезнут сами по себе. С другой стороны, сочетание трихомонадной инфекции и БВ-ассоциированной микрофлоры столь типично, что, возможно, бактериальный вагиноз и не стоит выносить в диагноз, тем более что устранение трихомонад автоматически «подправит» влагалищный микробиоценоз. Правда, второй этап **(восстановления лактофлоры)** никогда не будет лишним.

виновников. В случае **коинфекции** ситуация несколько другая: хотя могут быть выявлены оба патогена, клиническую симптоматику обеспечивает только один из них. Автор приводит данные о том, что настоящие смешанные вагиниты — скорее редкость (менее 5%), в отличие от коинфекции. Например, при бактериальном вагинозе (здесь следует говорить не о конкретном патогене, а о БВ-ассоциированной микрофлоре) у 20—30% женщин можно обнаружить и активацию грибов рода *Candida*. А, например, при выявлении *Trichomonas vaginalis* у 60—80% пациенток можно найти в клинически значимых титрах БВ-ассоциированную микрофлору.

Бактериальный вагиноз — агент внедрения для более серьёзных патогенов

Комментарий SP. Ещё одно подтверждение той простой мысли, что вагинальный нормоценоз — мощный природный барьер для проникновения патогенной микрофлоры. И если результаты из Индии можно объяснить низкой санитарной грамотностью населения (это страна с крайне непривычными для нас гигиеническими традициями — например, одна из государственных программ начиная с 2014 года финансирует масштабную пропаганду среди населения навыков пользования обычным унитазом), то сигнал из трёх клиник Нью-Орлеана (США) можно уверенно экстраполировать на российскую действительность.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21844747>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24521723>

При бактериальном вагинозе влагалищная среда становится благоприятной для колонизации среды другими патогенными микроорганизмами. Подверженность заражению *T. vaginalis* основана на способности патогенов влагалищного дисбиоза изменять pH влагалища, производя большое количество аминов, а также на вытеснении факультативных лактобацилл. Авторы обзора 2012 года (853 сексуально активные молодые женщины в Индии) указывают на **9-кратное увеличение риска влагалищной трихомонадной инфекции** при патологическом статусе вагинальной микрофлоры.

Ещё драматичнее обстоят дела с риском заражения ВИЧ. Бактериальный вагиноз в сочетании с трихомонадной инфекцией, по данным американских исследователей (ВИЧ-инфицирование было выявлено у 373 женщин), увеличивает вероятность распространения этого смертельно опасного вируса: так, *T. vaginalis* в 4 раза **повышает вероятность заражения ВИЧ**, бактериальный вагиноз — почти в 6 раз, а их сочетание — практически в 19 раз.

Можно ли клинически отличить изолированный вагинит от смешанного?

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25568514>

Для решения этой задачи исследователи проанализировали данные, полученные в результате наблюдения за 100 женщинами в возрасте 18–45 лет с признаками вагинита.

У 21% пациенток выявили **изолированный** аэробный вагинит, вызванный преимущественно *E. coli* и *E. faecalis*. Смешанный вагинит наиболее часто был **ассоциирован** с *C. albicans* (43%), *T. vaginalis* (30%) и с бактериальным вагинозом (26%). Увеличение объёма вагинального секрета отмечали у всех участниц исследования, причём чаще выделения были жёлтого цвета и густой консистенции. Для обеих клинических форм было характерно отсутствие гиперемии слизистых оболочек (в целом почти у 69%); покраснение выявили у 31% обследованных женщин. **Зуд** отмечали 72,5% женщин (15 с изолированным вагинитом и 20 — со смешанным).

Столь значительная **схожесть** изолированного и смешанного вагинитов говорит о том, что далеко не всегда клиницисту доступна **идентификация** этих форм заболевания без специальных методов исследования.

Тем не менее исследователям удалось выявить несколько признаков, на которые можно опереться врачу в постановке диагноза. Например, увеличение **pH влагалищного содержимого** обнаруживали в большинстве случаев (94%), но pH=5,0 при изолированном вагините лишь у 13 пациенток, а при смешанных формах практически в 2 раза чаще — у 24, а вот показатель pH=6,0, наоборот, чаще выявляли при изолированном вагините (у семи женщин), чем при смешанной форме (у 4). Положительный результат **аминного теста** выявили у одной пациентки с изолированным вагинитом и у 15 со смешанным; отрицательный — у 20 в первом варианте и у 15 — во втором.

Комментарий SP. Попытка исследователей найти клинические различия изолированного и смешанного вагинитов пока лишь подтвердила мнение практиков, что обычный осмотр без дополнительных методов обследования (хотя бы измерения pH, аминотеста, а ещё лучше лабораторного определения микробного спектра) не даст ответа на **главный вопрос** — чем больна женщина. Именно поэтому нам не остаётся ничего другого, как продолжить идею внедрения простых диагностических тестов, которые можно использовать непосредственно на рабочем месте врача. И в первую очередь — влагалищной pH-метрии и теста с гидроксидом калия (аминотест).

Кандиды «укутывают» бактерии в биоплёнки

www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25308076

Микробиологи из США в 2014 году установили структуру биоплёнки, образованной *Candida albicans*. В августе была представлена матрица биоплёнки, сформированной грибами *Candida*. Позднее, в октябре, были обнародованы данные о том, что дрожжевые грибы образуют биоплёночные ассоциации не только с подобными себе, но и с анаэробами. Этим видам микроорганизмов *C. albicans* обеспечивает идеальную бескислородную среду, в которой они, помимо всего прочего, недоступны для антибактериальных препаратов. В частности, именно так происходит с одним из госпитальных штаммов — *Clostridium perfringens* (а это возбудитель не только пищевых токсикоинфекций, но и газовой гангрены).

Исследователи также обнаружили, что совместное проживание грибов и бактерий в биоплёнке способствует значительному изменению экспрессии патологических генов у кандид — дрожжеподобные грибы становятся «злее» и быстрее размножаются.

Комментарий SP. С кандидозным вульвовагинитом сталкивается каждый акушер-гинеколог, однако **формирование биоплёнок** — новое понимание реальности. Об этом далее.

Кандидные биоплёнки заселяют ВМС

Комментарий SP. По разным данным, в мире примерно 14% женщин в качестве метода контрацепции используют ВМС (в России — 12,5). Именно они — группа риска по формированию кандидных биоплёнок, внутри которых грибы *non-albicans*, и так малочувствительные к флуконазолу, становятся просто недоступными. Во вновь открывшихся обстоятельствах становится понятно, что потребность в лечении кандидозного вульвовагинита с учётом высокой вероятности резистентных форм заболевания актуальна как никогда ранее. И позиции флуконазола в свете новых данных опустились ещё на пару строчек вниз.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25681320>

Результаты весьма любопытного исследования опубликованы в феврале 2015 года. Под прицелом интереса египетских учёных оказались **биоплёнки**, сформированные кандидами **на внутриматочных средствах**, извлечённых после окончания периода использования. Интересно, что из 56 ВМС 26 (46%) оказались «населены» грибами рода *Candida*; при этом самую высокую активность в формировании сообществ проявили *C. krusei* и *C. glabrata*, несколько меньше обнаруживали в составе биоплёнок *C. albicans* и *C. tropicalis*.

Ещё одним направлением исследования было определение устойчивости возбудителей к одному из наиболее часто применяемых препаратов — флуконазолу. И здесь выяснилось, что в составе биоплёнок **резистентность** грибов к этому лекарственному препарату увеличилась с 64 до 1000 раз в сравнении с планктонными формами. Главным выводом исследователей стало чёткое понимание того, что именно *C. non-albicans* формируют более половины всех кандидозных биоплёнок, а это означает, что необходимы новые подходы к лечению пациенток, страдающих вульвовагинальным кандидозом и использующих внутриматочные контрацептивы.

Новое требование к антимикотику — разрушение кандидных биоплёнок

Комментарий SP. В последние годы представления о микробных ассоциациях претерпели большие изменения. Учёные всё чаще воспринимают микрофлору влагалища не как набор отдельных грибов, бактерий и вирусов, но как единую самоорганизующуюся систему микробов (биоплёнки). Биологическое значение биоплёнок — повышение резистентности, что незамедлительно сказывается на эффективности лечения. Именно поэтому при выборе местного лечения не лишним будет поинтересоваться способностью лекарства **разрушать биоплёнки**. И для миконазола такая способность уже доказана. Неплохие новости!

www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25179092

Польские учёные в 2014 году опубликовали результаты интересного доклинического исследования. В условиях лаборатории они заметили снижение активности биоплёнки, образованной различными штаммами рода *Candida*, под действием **МИКОНАЗОЛА** на 50%. В эксперименте использовали стандартную модель (полиметилметакрилат) для создания биоплёнки с участием дрожжевого гриба в стоматологии, однако результаты этого исследования вполне можно транслировать и в случае с кандидозным вульвовагинитом, ведь главное — разрушение биоплёнок на слизистой оболочке.

Что говорят CDC и IUSTI о лечении смешанных вагинальных инфекций?

<http://www.cdc.gov/std/stats12/surv2012.pdf>
http://www.iusti.org/regions/europe/pdf/2011/Euro_Guidelines_Vaginal_Discharge_2011.Intl_Jrev.pdf

Рекомендации этих авторитетных организаций в отношении пациенток с патологическими выделениями из влагалища во многом сходны и сводятся к следующему.

При **бактериальном вагинозе**: метронидазол, клиндамицин. Независимо от способа применения (*per os* или интравагинально) они обладают сходной эффективностью, однако **местные формы** характеризуются меньшим числом побочных явлений.

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 др.).

При **трихомонадном вульвовагините в сочетании с бактериальным вагинозом**: метронидазол, тинидазол.

Комментарий SP. Опираясь на эти рекомендации, в повседневной практике врачу для успешного лечения пациентки со смешанной вагинальной инфекцией вполне достаточно использовать **метронидазол**, усилив его действие любым из перечисленных препаратов **азольного** ряда — теперь уже для успешного устранения излишка кандид и полного избавления от трихомонад. Предпочтение отдавать лучше именно местным средствам, например «Нео-Пенотрану», вагинальные суппозитории которого содержат метронидазол и миконазола нитрат (кстати, добавление в состав лидокаина — «Нео-Пенотран Л» — позволяет добиться быстрого облегчения зуда и жжения, которые, как мы уже писали выше, присутствуют у двух третей женщин).

Кстати, точные схемы терапии все желающие могут посмотреть в интернете — наш Интернет-легкокол уже проторил дорожку свободной воды к точным местам электронной дислокации процитированных рекомендаций.

Если не видно разницы, зачем назначать системно?

www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23949586

Группа американских учёных под руководством Джейн Швекке (J.R. Schwabke) в 2013 году опубликовала результаты сравнительного исследования эффективности интравагинального комбинированного препарата, включающего **метронидазол** (750 мг) и **миконазола нитрат** (200 мг)*, и перорального приёма метронидазола при лечении трихомониаза.

Сравнивали клинический эффект использования комбинированного препарата дважды в день в течение 7 дней и перорального приёма 2 г метронидазола однократно соответственно (результативность 80 и 90% соответственно), а также однократное применение вагинальных свечей комбинированного препарата в течение 7 дней и 2 г метронидазола перорально (78 и 80%). Авторы не выявили существенных различий результативности каждого из препаратов.

Комментарий SP. Так-то оно так — результат одинаков, однако нет никаких сомнений: при одинаковой эффективности клиницисты благоразумно предпочтут местные формы препаратов! Интравагинальное введение высоких доз метронидазола позволяет избежать системных нежелательных реакций, которые неизбежно возникают при пероральном приёме метронидазола в аналогичных дозировках.

В числе таких эффектов, кстати, **полная несовместимость с алкоголем**: если метронидазол и этиловый спирт, даже в небольших количествах, окажутся в организме человека одновременно, то это приведёт к суровым диспептическим расстройствам в виде выраженной тошноты и повторяющейся рвоты. Этот эффект метронидазола активно используют в **наркологии** для выработки условного рефлекса на приём алкоголя — одна из технологий так называемой «кодировки».

* Входят в состав вагинальных суппозиториев «Нео-Пенотран».

Расширение лечебного арсенала

www.ncbi.nlm.gov/pubmed/24555561

Сообщение 2014 года экспертов США о **взаимозаменяемости метронидазола и тинидазола** при трихомонадной инфекции в очередной раз иллюстрирует возможность применения тинидазола в клинической ситуации резистентности инфекта к метронидазолу или у пациентов, страдающих аллергией к этому препарату.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25415165>

Исследователь Пол Найджези (Paul Nyirjesy) также в 2014 году подтверждает вышесказанное, но уже в клиническом испытании: из 33 пациенток, у которых найдена три-

Комментарий SP. Метронидазол — бесспорный «ветеран» противотрихомонадного арсенала. До настоящего момента он по праву сохраняет лидирующие позиции во всех мировых рекомендациях для лечения **бактериального вагиноза и трихомонадной инфекции**, в том числе уже процитированных CDC и IUSTI. Однако наука не стоит на месте — новые противомикробные агенты готовы и дальше расширять наши терапевтические возможности. Микробы тоже не спят, вырабатывая резистентность к метронидазолу, — в этом случае хорошей альтернативой становится тинидазол, который, кстати, тоже присутствует в рекомендациях CDC и IUSTI. Правда, **пока** в качестве препарата второй линии.

хомонадная инфекция и выявлены **противопоказания** к применению метронидазола или **резистентность** к нему, 92% были излечены с помощью высоких доз тинидазола (1 г перорально 2–3 раза в день и интравагинально).

Комментарий SP. Альтернатива? Вполне возможно, особенно в тех ситуациях, когда есть повод подозревать, что стандартно используемый метронидазол уже не будет эффективным. Кстати, уже есть сообщения о клинической эффективности трёхдневного курса применения комбинации тиюконазола и тинидазола*.

Новая комбинация — доказательство успеха

<http://www.china-obgyn.net/english/16550310269.html>

Одновременное применение средств с антибактериальной и антимикотической активностью при смешанных вагинальных инфекциях, в частности **ТИНИДАЗОЛА и ТИОКОНАЗОЛА****, на протяжении 1 нед нормализует микробиологические показатели у 89% пациенток со смешанными вагинальными инфекциями, а у 93% обеспечивает полное клиническое выздоровление. И даже через месяц после окончания терапии количество выздоровевших не сократилось.

«Ковровая» бомбардировка

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11430939>

Открытое неконтролируемое исследование, в котором приняли участие 97 женщин, показало эффективность комбинации метронидазола (500 мг) и миконазола нитрата (100 мг) в лечении вагинита. Применение этого многокомпонентного препарата на протяжении 7 дней (в режиме утро/вечер) обеспечило полное устранение клинических симптомов у 91% женщин и улучшение состояния у 7% участниц исследования. Спектр влияния препарата на возбудителей вагинита распределился следующим образом: показатели нормализовались у 97% больных трихомонадным, у 87% — неспецифическим, у 81% — кандидозным вагинитом, у 86% — при смешанных формах инфекции.

Комментарий SP. Вот! Любопытные данные — одна и та же удачная комбинация «справилась» **со всем спектром** возбудителей. Буквально «ковровая» бомбардировка с универсальным результатом. Правда, исследователи напрочь «забыли» о втором этапе — любопытно было бы взглянуть через полгода на частоту рецидивов. Она может быть и довольно заметной, поэтому лучше не дожидаться повторного прихода недовольной пациентки, а сразу, изменив целеполагание, считать лечение законченным только после того, как во влагалище будет достигнут **стабильный** нормоценоз.

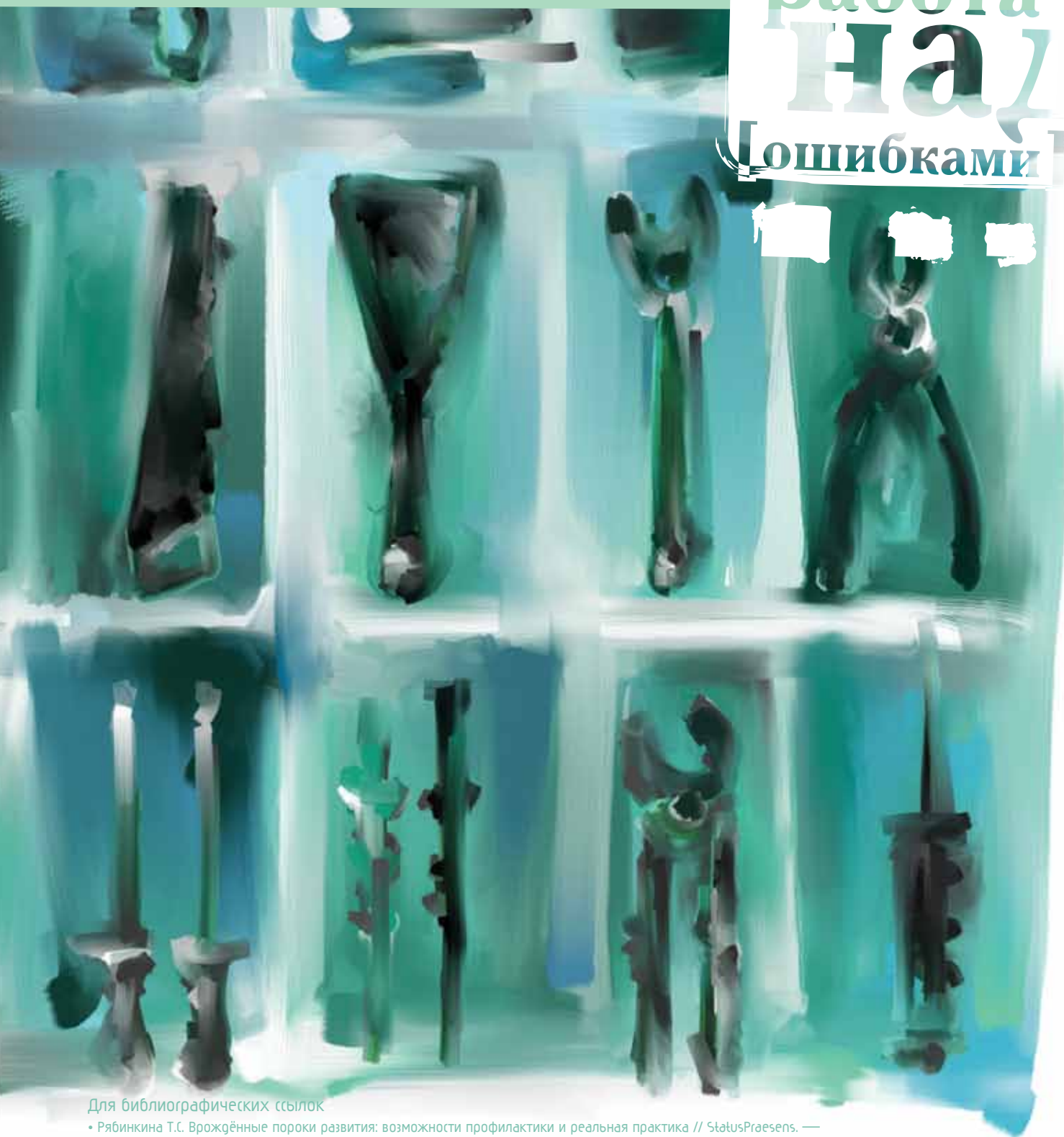
* Cagayan S., Bravo S.L., Fallarme A. Randomized, single-blind, one-centre trial comparing the efficacy, safety and acceptability of 3-day versus 7-day treatment of GYNOMAX (150 mg tinidazole/100 mg tioconazole) vaginal ovules in vaginitis treatment // The 3rd Asia Pacific Congress on Controversies in Obstetrics Gynecology and Infertility. Beijing, China. November 12–15, 2009.

** В России эта комбинация зарегистрирована под торговым наименованием «Гайномакс».



© Александр Алексеев / Фотобанк Лорри

работа На Дошибками



Для библиографических ссылок

• Рябинкина Т.С. Врождённые пороки развития: возможности профилактики и реальная практика // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2015. — №1 [24]. — С. 93–101.

SOS! «эпидемия» ВПР!

Врождённые пороки развития: возможности профилактики
и реальная практика

Автор-обозреватель: Татьяна Сергеевна
Рябинкина, StatusPraesens (Москва)

По материалам выступлений: Ирины Евгеньевны
Зазерской, докт. мед. наук, проф., зам. директора
по научной работе Института перинатологии
и педиатрии Федерального медицинского
исследовательского центра им. В.А. Алмазова,
зав. научно-исследовательской лабораторией
репродукции и здоровья женщины (Санкт-
Петербург); Георгия Феликсовича Тотчиева,
докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства
и гинекологии с курсом перинатологии РУДН
(Москва); Нины Александровны Татаровой,
докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой
акушерства, гинекологии, перинатологии
и репродуктологии Северо-Западного
государственного медицинского университета
им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург); Рэма
Валерьевича Волкова, канд. мед. наук,
доц. кафедры акушерства и гинекологии
Новосибирского ГМЦ, главного акушера-
гинеколога Новосибирской области, руководителя
Новосибирского областного перинатального
центра (Новосибирск), в рамках Общероссийской
конференции с международным участием
«Перинатальная медицина: от прегравидарной
подготовки к здоровому материнству и детству»
(9–11 декабря 2014 года, Санкт-Петербург)

По официальным данным Росстата (24 октября 2014 года), в 2014 году частота врождённых пороков и хромосомных аномалий в России составляла 660 на 1000 тыс. детей. Спустя 13 лет этот показатель вырос почти вдвое — на 75,5%. Что происходит?

В том ли дело, что усовершенствовались диагностические возможности? Или же настало время не просто говорить о профилактике подобного рода отклонений, но по-настоящему **бить тревогу**? Именно об этом, а также об актуальных превентивных возможностях шла речь на одном из интереснейших секционных заседаний, прошедшем в Санкт-Петербурге в рамках Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» 9–11 декабря 2014 года.

В разных регионах мира доля детей, появляющихся на свет с врождёнными пороками развития (ВПР), заметно различается. В европейских странах лишь 2% новорождённых имеют те или иные пороки развития¹; по миру ВОЗ приводит цифру чуть большую — около 3%, или один ребёнок из 33. В России статистика не отличается от общемировой — примерно 3% (Росстат, 2014), причём количество детей с ВПР в нашей стране варьирует от региона к региону.

Например, по данным главного акушера-гинеколога Новосибирской области доц. **Рэма Валерьевича Волкова**, на фоне **общероссийского** роста частоты ВПР в Новосибирской области этот показатель в последние годы снижается, хотя если говорить о Новосибирском ОПЦ, то там за последние 3 года родились 7578 детей, врождённые пороки сердца диагностированы у 4,6% (n=350), почти половина (41%, n=143) — критические, требующие оперативного вмешательства в первые 7 сут жизни. Относительно высокая частота ВПР в конкретном учреждении связана с тем, что на территории Новосибирской ОКБ находится федеральный центр, изначально созданный для хирургической коррекции такого рода дефектов у пациентов Сибирского региона.

По мнению доц. Р.В. Волкова, в улучшении статистики немалое значение имеет применение **биохимического**



Рэм Валерьевич Волков, канд. мед. наук, доц. кафедры акушерства и гинекологии Новосибирского ГМЦ, главный акушер-гинеколог Новосибирской области, руководитель Новосибирского областного перинатального центра (Новосибирск)



Ирина Евгеньевна Зазерская, докт. мед. наук, проф., зам. директора по научной работе Института перинатологии и педиатрии Федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург)

скрининга в I триместре — это помогает вовремя выявлять ряд хромосомных аномалий, тогда как сама заболеваемость, к сожалению, меньше не становится. Полноценная **пренатальная диагностика** может быть проведена не у всех пациентов, поскольку около 16% беременных не встают на учёт вовремя (до 14 нед), тем самым подвергая опасности и себя, и будущее своей семьи. Более того некоторые женщины сознательно отказываются от пренатальной диагностики, утверждая, что это исследование не оправдано и что врачи «занимаются селекцией». Некоторые супружеские пары, зная, что вынашивают плод с синдромом Дауна, отказываются прерывать такую беременность — и это тоже не лучшим образом сказывается на статистике, хотя ответственность за происходящее в подобных ситуациях целиком переходит от врача к пациентке.

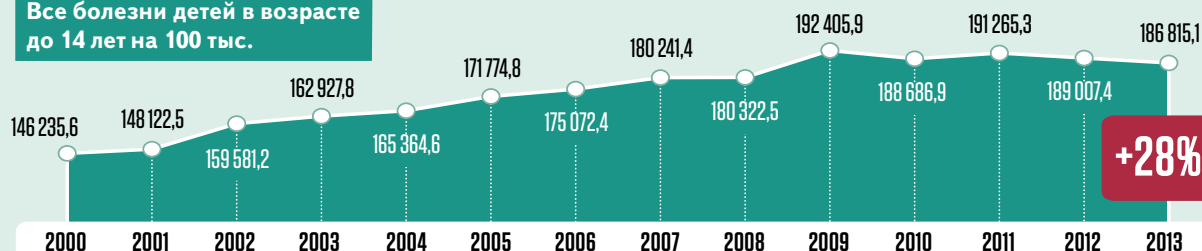
В целом же из-за пороков развития мир ежегодно теряет 270 тыс. детей, не доживающих до 28 дней, и примерно 3,2 млн детей становятся инвалидами. Наиболее тяжёлыми ВПР для ребёнка, его семьи и общества считают дефекты развития нервной трубки, синдром Дауна и пороки сердца.

Факторы риска — что изменимо?

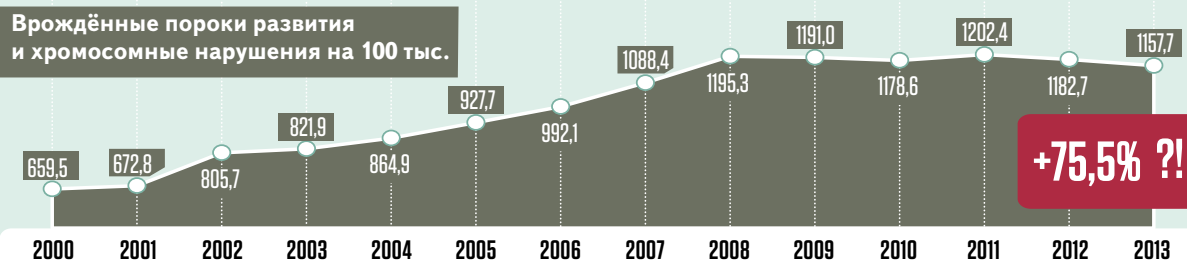
ВПР бывают различного происхождения — возникают по генетическим, инфекционным или экологическим причинам. Проф. **Ирина Евгеньевна Зазерская** (Санкт-Петербург), доклад которой представлял совокупную точку зрения совместно со специалистами в области детской хирургии и генетиками, под-

ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ПЛОДА: БЕСПРЕЦЕДЕНТНЫЙ РОСТ*

Все болезни детей в возрасте до 14 лет на 100 тыс.



Врождённые пороки развития и хромосомные нарушения на 100 тыс.



* Данные Росстата от 24 октября 2014 года.



[За 13 лет начиная с 2000 года частота врождённых пороков и хромосомных аномалий в России выросла почти вдвое — на 75,5%. Что происходит?]

черкнула: в большинстве случаев выявить этиологический фактор сложно. На современном этапе **не удаётся** профилировать значительную часть аномалий, вызванных генетическими причинами — «поломками» на уровне отдельных генов, дефектами деления хромосом на этапах созревания яйцеклетки и сперматозоида. А именно из-за этого чаще всего возникают множественные нарушения развития эмбриона и/или плода. К счастью, примерно половина подобных беременностей не проходит фильтр естественного отбора, заканчиваясь самопроизвольным абортom. И это, похоже, **неизменяемый** фактор риска ВПР.

Однако есть и **другие** факторы риска ВПР, повлиять на которые действительно возможно. В их числе такие состояния, как нарушения гемостаза, соматические заболевания (включая инфекционные, такие как краснуха, сифилис и корь, особенно актуальные для развивающихся стран), лекарственное влияние, воздействие неблагоприятных экологических факторов. Одна из важнейших для структуры ВПР причин — **нехватка нутриентов**, в первую очередь фолатов, других витаминов группы В, йода и др.²

Ещё один фактор риска — **возраст женщины**. По статистике Новосибирской области, которую привёл в своём докладе доц. Рэм Валерьевич Волков, средний возраст беременных каждый год увеличивается на 8 мес, и есть основания полагать, что такие тенденции можно проследить повсеместно на территории нашей страны. Чем старше женщина, тем выше у неё риск беременности, сопровождающейся хромосомными аномалиями. Так, в возрасте 31–35 лет риск более чем двукратно выше аналогичного показателя для женщин 20–25 лет.

Важно, что **низкий социально-экономический уровень** выступает **самостоятельным** фактором риска ВПР. Это неудивительно: более дешёвые и менее разнообразные продукты питания, обеднённые микронутриентами, зачастую вредные условия труда и быта, экологически неблагоприятная среда обитания — всё это в большей степени касается малообеспеченных слоёв общества. Печально, однако реалии таковы, что современный социум пока не способен в целом улучшить благосостояние граждан. Так, в нашей стране, по данным Росстата, за последние 2 года количество людей, живущих за чертой бедности, возросло более чем на 600 тыс.³

Меняем изменяемое

Безусловно, не все вероятные причины ВПР из приведённого списка находятся в зоне ответственности акушера-гинеколога, однако на некоторые из них вполне можно повлиять. Так, данные ВОЗ 2014 года свидетельствуют: своевременная вакцинация против краснухи ежегодно предотвращает около 110 тыс. случаев рождения детей с врождённой формой этого заболевания (инфицирование в I триместре сопровождается риском пороков сердца и глухоты у трети детей)².

Тем не менее одна из наиболее действенных мер — восполнение дефицитарных микронутриентов. В качестве основных превентивных методик ВОЗ рекомендует дотацию **фолиевой кислоты и микроэлементов**, в частности йода, особенно в регионах, дефицитных по его содержанию^{2,4}. (Важно, что территория почти всей России представляет собой

Объяснимая многозадачность

Фолаты — биохимическая основа для синтеза пурина, цитозина, тимина и урацила — **главных «кирпичиков», образующих ДНК** и составляющих генетический код живых организмов на Земле. Ещё с 1980-х годов известно, что дефицит этих веществ у беременной нарушает скорость деления клеток плода — ДНК попросту не удваивается из-за нехватки «строительного материала». Оказывается скомпрометированной и клеточная миграция, накапливается гомоцистеин, тогда как уровень метионина падает. Закономерным результатом этих событий выступает повышение на ранних стадиях эмбрионального развития риска наиболее тяжёлых и некорректируемых ВПР — **дефектов нервной трубки**.

Особенно заслуживает внимания тот факт, что не только ДНТ, что уже неоднократно подтверждено научными исследованиями, но и другие отклонения развития плода зависят от уровня фолатов в организме матери. Приём **фолиевой кислоты** (витамин В₉) оказывает профилактическое действие в отношении синдрома Дауна, других аномалий эмбриогенеза мозга, сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем, расщелины верхнего нёба, дефектов конечностей, больших артерий и омфалоцеле^{5,6}. Так, например, исследователи из Норвегии на примере когорты из 85 176 беременных показали, что употребление препаратов фолиевой кислоты двукратно снижает у детей риск аутизма⁷.

Одни из самых распространённых в мире ВПР — **пороки сердца**, и вероятность подобных отклонений напрямую зависит от врачебной тактики ещё на прегравидарном этапе: норвежские специалисты подсчитали, что **дотация фолиевой кислоты** в количестве 400 мкг/сут на протяжении 12 нед до зачатия и до срока беременности 12 нед снижает риск врождённых пороков сердца на 26%⁸.

Весьма примечательно, что спектр полезных влияний фолатов (например, в составе препарата «Фембион») не ограничивается профилактикой отклонений в развитии плода, но и охватывает также состояние женщины во время беременности и родов. Доказанный факт: 64% беременных с умеренной и 78% с тяжёлой преэклампсией имеют дефицит фолатов. У пациенток с преэклампсией прицельное обследование позволяет выявить мутации гена, кодирующего метилентетрагидрофолатредуктазу (МТГФР)⁹.

Кроме того, при нарушении фолатного статуса страдает развитие плаценты: формируется фетоплацентарная недостаточность, характерен синдром задержки роста плода. В крупном когортном исследовании с участием 5805 женщин высокие уровни гомоцистеина оказались сопряжены с более низкой массой плаценты и маловесностью новорождённых. Подобные нарушения связаны также с ростом риска преэклампсии в 2,1 раза, а преждевременных родов — в 2,2 раза¹⁰.

йоддефицитный регион¹¹.) Что же касается фолиевой кислоты, то это один из важнейших пунктов грамотной стратегии прегравидарной подготовки, по мнению ВОЗ. Так, д-р Агтила Верецкий, ученик всемирно известного венгерского проф. Андре Цайцеля, приводит впечатляющие данные: примерно 92% всех врождённых дефектов нервной трубки развиваются в результате **внешнего влияния на гены***. И в этом ключевую роль играет полноценное питание или же — и это наиболее реально — приём поливитаминных комплексов, включающих фолиевую кислоту, за 3–4 мес до планируемой беременности и как минимум на протяжении I триместра гестации.

Нужный уровень фолатов в эритроцитах, при котором риск ВПР не повышен, составляет 906 нмоль/л; его отмеча-

ют лишь у 13% женщин в популяции. У остальных его можно достичь не менее чем за 8 нед (а лучше за 12 нед) приёма препаратов фолиевой кислоты в дозировке 400 мкг/сут.

В последние годы становится всё более очевидным, что клинические преимущества имеют витаминные комплексы, содержащие, помимо фолатов, также и **метафолин** — легко усвояемую биологически активную форму вещества.

Чтобы назначение дополнительных (действительно необходимых для развития эмбриона и плода) нутриентов было максимально результативным, врачу следует представлять

* Верецкий А. Первичная профилактика врождённых пороков развития // StatusPraesens. 2014. №5 [22]. С. 57–67.

Физиологическая потребность женщин в энергии, макронутриентах, витаминах и минеральных веществах (Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08 от 18.12.2008)⁵

Компонент пищи, макронутриент, витамин, минеральное вещество	Вне беременности	Дополнительно		
		При беременности (после 20 нед)	В период лактации (первое полугодие)	В период лактации (второе полугодие)
Энергия и макронутриенты				
Энергия, ккал	2000—2850	350	500	450
Белок, г	61—82	30	40	30
Жиры, г	67—95	12	15	15
Углеводы, г	274—462	30	40	30
Витамины				
Витамин С, мг	90	10	30	30
Витамин В ₁ , мг	1,5	0,2	0,3	0,3
Витамин В ₂ , мг	1,8	0,2	0,3	0,3
Витамин В ₆ , мг	2,0	0,3	0,5	0,5
Ниацин, мг	20	2	3	3
Витамин В ₁₂ , мкг	3,0	0,5	0,5	0,5
Фолат, мкг**	400	200	100	100
Витамин А, мкг эквивалента ретинола	900	100	400	400
Пантотеновая кислота, мг	5,0	1,0	2,0	2,0
Витамин Е, мг эквивалента токоферола	15	2	4	4
Витамин D, мкг	10	2,5	2,5	2,5
Минеральные вещества				
Кальций, мг	1000	300	400	400
Фосфор, мг	800	200	200	200
Магний, мг	400	50	50	50
Железо, мг	18	15	0	0
Цинк, мг	12	3	3	3
Йод, мкг	150	70	140	140
Медь, мг	1,0	0,1	0,4	0,4
Марганец, мг	2,0	0,2	0,8	0,8
Селен, мкг	55	10	10	10

** В первую половину беременности — 400 мкг/сут в соответствии с приказом МЗ РФ №572н.



Нина Александровна Татарова, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург)

себе масштабы ещё одной проблемы: почти **каждая десятая** жительница западных регионов России (9%) гомозиготна по мутантному гену, кодирующему 5-МТГФР, а активность этого фермента у них снижена на 70–75%, и почти **каждая вторая** — гетерозиготна со снижением активности фермента на 30%¹². Именно поэтому нельзя обходить вниманием метафолин, поскольку это соединение обеспечивает оптимальный фолатный статус без «оглядки» на генетические мутации 5-МТГФР (входит в состав «Фемибина»).

В одном из исследований, проведённом в Германии, 144 женщины в возрасте от 19 до 33 лет на протяжении 6 мес принимали по 400 мкг/сут фолиевой кислоты или эквивалентное количество активной формы фолата — 5-метилтетрагидрофолат (5-МТГФ, метафолин); повышение концентрации фолатов в эритроцитах крови регистрировали с интервалами в 4 нед. В обеих группах за период наблюдения уровень фолатов в эритроцитах крови вырос, однако у получавших 5-МТГФ это происходило гораздо быстрее и очевиднее¹³. Эти результаты подтверждают высокую клиническую целесообразность метафолина: независимо от полиморфизма генов, кодирующих активность фермента 5-МТГФР, можно обеспечить достаточное присутствие фолатов в тканях.

И тем не менее одной фолиевой кислоты, как оказалось, для полноценной профилактики ВПР недостаточно.

Витамины и ВПР: доказательная база

Разумеется, имеет смысл назначать только те витаминно-минеральные комплексы, которые обладают доказательной базой. В штате Калифорния (США) было проведено исследование, в котором наблюдали 377 новорождённых с диафрагмальной грыжей и 5008 здоровых детей аналогичного возраста. Было достоверно доказано, что если женщина до и во время беременности принимает комплексы, содержащие **витамины группы В** (В₁, В₂, В₆, В₁₂), фолиевую кислоту, кальций, железо, магний и цинк, то риск диафрагмальной грыжи у ребёнка существенно ниже¹⁴.

Голландские специалисты проанализировали истории 324 новорождённых с пороками сердца в сравнении с 4982 здоровыми детьми. Подсчёты показали, что низкое потребление **рибофлавина** (витамина В₂) способствует 3-кратно увеличенному риску аномалий. Кроме того, высокая вероятность дефектов развития оказалась связана с дефицитом в крови никотинамида (витамина РР)¹⁵. По данным другого исследования, нехватка рибофлавина также повышает риск ВПР нижних конечностей¹⁶.

На территории той же страны была проведена научная работа с участием 203 матерей, родивших ребёнка с «заячьей губой» и/или «волчьей пастью», и 178 матерей новорождённых без дефектов. Рацион беременных с высоким содержанием мяса, бобовых и картофеля, с частым употреблением пищи и редким — фруктов связан с повышением риска указанных пороков развития почти вдвое (ОШ 1,9; 95% ДИ 1,2–3,1). При такой диете в крови были достоверно снижены концентрации фолатов, витаминов В₆ и В₁₂, а уровень гомоцистеина, напротив, был увеличен¹⁷.

Что касается России, то проф. **Нина Александровна Татарова** (Санкт-Петербург) привела следующие факты: по данным лаборатории обмена витаминов и минеральных веществ Института питания РАН¹⁸, от 50 до 70% беремен-

ных в нашей стране имеют недостаток микронутриентов: у 20–100% — дефицит витаминов группы В (в том числе фолиевой кислоты), у 13–50% — низкая концентрация аскорбиновой кислоты, у 25–94% — нехватка каротиноидов. Во время гестации потребности в витаминах и минералах возрастают, в частности, фолиевой кислоты нужно на 120% больше, чем небеременным, витамина D и железа — вдвое больше.

И хотя при назначении трёх и более препаратов одному пациенту действительно крайне сложно просчитать фармакодинамику их взаимных влияний, однако на сегодняшний день уже существуют мировые данные о том, что фолиевая кислота при монотерапии менее эффективна, чем в составе поливитаминов^{11,19}. Вероятно, это происходит за счёт синергического действия различных компонентов.

Хороша ложка к обеду

Как отметил проф. **Георгий Феликсович Тотчиев**, «первичная», истинная профилактика ВПР — это приём витаминно-минеральных комплексов, содержащих фолаты, в прегравидарный период; они позволяют предотвратить от 70 до 90% возможных аномалий²⁰. Вторичная профилактика представляет собой собственно пренатальный скрининг



Георгий Феликсович Тотчиев, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН (Москва)

Пренатальная диагностика: вчера, сегодня, завтра

Одна из самых сложных в современном российском акушерстве проблем — **недостаточная эффективность пренатального скрининга** ВПР в первой половине гестации. Несмотря на заявленную точность большинства скрининговых программ (около 85%), на деле во многих российских регионах положительный результат скрининга получают едва ли у половины плодов с ВПР. При этом количество детей, у которых серьёзный порок развития не был диагностирован внутриутробно, — один из важнейших показателей, по которым эффективность работы акушерско-гинекологической службы оценивают на международном уровне.

Вчера?

Возможности пренатальной диагностики в последние годы значительно расширились — процесс научного и технического развития происходит буквально у нас на глазах, как справедливо отметил в своём выступлении проф. Георгий Феликсович **Тотчиев** (Москва). Быстро накапливаются знания о геноме и молекулярном патогенезе многих болезней, возникают экономные по времени и относительно точные методы молекулярного анализа, совершенствуется ультразвуковая диагностика.

До последнего времени существовала определённая схема пренатальной

до 5% (специфичность — 95%). Ещё больше повысить специфичность выявления анеуплоидий и сократить частоту ложноположительных результатов можно с помощью дополнительных биохимических и ультразвуковых маркеров:

- определения фактора роста плаценты в сыворотке;
- оценки кровотока через трёхстворчатый клапан и венозный проток;
- оценки длины носовой кости²¹.

Этот комплекс признаков воплотился в рекомендациях по **комбинированному скринингу I триместра** (11–13 нед беременности), однако и у этого обследования есть свои минусы.

химического скрининга отрицательные, и ВПР остаётся необнаруженным. Более того, у некоторых женщин получают ложноположительные результаты скрининга. А это значит, такие пациентки будут не только напрасно направлены на инвазивную диагностику, но и испытают значительный психологический стресс.

Сегодня?

Инвазивная диагностика подразумевает «вторжение» в полость матки с целью получения биологического материала, принадлежащего плоду (ворсины хориона, плацента, амниотическая жидкость или кровь из пуповинной вены). В зависимости от места прикрепления плаценты либо пунктируют задний свод влагалища, либо доступ проводят лапароскопически. Различают несколько видов инвазивной пренатальной диагностики: хорионбиопсию, плацентацинтез, амниоцентез, кордоцентез и биопсию тканей плода. Однако какой бы инвазивный метод ни был применён, он не только повышает риск потери беременности, но ещё и обладает низкой разрешающей способностью, не позволяя определить ряд синдромов:

- микроделеционных, обусловленных точечными мутациями (синдромы Прадера–Вилли, Энгельмана, Ди Джорджи и др.);
- микродупликационных, вызываемых дополнительными копиями (дупликациями) участков ДНК в хромосоме (синдром Видемана–Беквита и др.).

[Несмотря на заявленную точность большинства скрининговых программ (около 85%), на деле во многих российских регионах положительный результат скрининга получают едва ли у половины плодов с ВПР.]

диагностики, прежде всего анеуплоидий — синдромов Дауна, Эдвардса и Патау, — основанная на сочетании оценки возраста матери, толщины воротникового пространства (по данным УЗИ) и биохимического исследования крови матери на β -ХГЧ и РАРР-А* в 11–13 нед беременности. Как уже было сказано, чувствительность такой схемы составляет 85%, а уровень ложноположительных результатов —

К **недостаткам** комбинированного пренатального скрининга можно отнести сфокусированность на трисомии 21-й хромосомы и — всё же! — низкую специфичность. Кроме того, результаты интерпретировать сложно, исследование проводят на уже достаточно позднем сроке гестации, а чтобы дождаться подтверждающих результатов, приходится подождать ещё больше. Далее, методика даёт и ошибочные сведения: из 20 беременных, вынашивающих плод с синдромом Дауна, у 3–4 женщин результаты био-

* Связанный с беременностью плазменный протеин А, вырабатываемый наружной оболочкой зародыша.

Таким образом, хотя многие видят в инвазивных методах достаточно эффективный способ подтвердить или опровергнуть диагноз, полностью полагаться на подобного рода тактику нельзя.

Сегодня уже становится очевидно, что эра комбинированного скрининга с последующей инвазивной пренатальной диагностикой и кариотипированием клеток плода прошла. Точность метода, основанного на этих маркерах, достигла своего предела, и диагностический максимум по-прежнему ускользал от клиницистов. Однако на волне практического интереса постепенно возникают новые методики — **неинвазивной** пренатальной диагностики.

Завтра!

В 2013 году Американское общество акушеров-гинекологов (ACOG) рекомендовало использовать в целях пренатальной диагностики **хромосомный микроматричный анализ**²² — молекулярный цитогенетический тест, позволяющий исследовать весь геном плода. Используют более чем 2,6 млн маркеров для анализа числа копий генов и около 750 тыс. однонуклеотидных полиморфизмов. Микроматрица — это небольшой твёрдый носитель (например, из стекла или кремния), он поделён на секторы, в которых в известном порядке находятся короткие олигонуклеотиды или фрагменты ДНК. Такая модель позволяет проводить множество реакций одновременно, объединяет в себе достоинства полногеномного (кариотипирование) и молекулярного (FISH) метода и даже превосходит их. С его помощью можно диагностировать триплоидии, участки с потерей гетерозиготности, однородительские дисомии и т.д.^{23–25}

Единственный недостаток метода по сравнению с кариотипированием — отсутствие возможности определять сбалансированные транслокации, при которых весь генетический материал сохраняется, а изменения касаются только расположения генов в хромосомах. Во многих случаях сбалансированная транслокация не приводит к отклонениям развития и бывает лишь случайной находкой, однако у потомства пациента с таким отклонением риск хромосомных аномалий повышен — высока вероятность образования дефектных гамет во время мейоза.

Существенным прорывом в пренатальной диагностике хромосомных аномалий стала возможность анализа **свободноциркулирующей ДНК** плода в кровотоке матери. Недавние исследования показали, что это наиболее эффективный скрининг трисомии 21-й хромосомы, с чувствительностью более 99% и уровнем ложноположительных результатов около 0,1%²⁶.

Насколько широко полногеномные неинвазивные методики будут внедрены в практику — пока не известно. Как бы то ни было, возможность диагностики ВПР уже с 9-й недели гестации существенно расширяет временные рамки для выбора дальнейшей тактики, решения судьбы плода и женщины.



и при выявлении дефекта плода имеет следствием прерывание беременности; она менее эффективна (65–85%). И наконец, третичная профилактика — уже не столько превентивное мероприятие, сколько оперативная коррекция анатомических нарушений у родившегося ребёнка или даже внутриутробная (фетальная) хирургия. Даже с учётом всё возрастающего качества такого рода лечения этот вариант развития событий никак нельзя считать оптимальным.

Средний срок начала врачебного наблюдения беременной, как правило, 10 нед. Спустя 3–4 нед обычно можно получить результаты диагностики, однако закладка органов и систем уже произошла и о первичной профилактике ВПР не может быть и речи. Более того, у плода к 6–7-й неделе происходит закладка половых клеток, а значит, в случае «сбоев» их

формирования негативные последствия могут отразиться ещё через поколение — у внуков беременной женщины. Если эти внуки вообще будут. Это значит, что именно первичная профилактика, **на прегравидарном этапе, — единственный способ** защитить здоровье будущих поколений, тогда как вторичная и третичная, по сути, манипуляции отчаяния, и их следует рассматривать как крайнюю меру.



Как показывают данные опроса, проведённого в 2012 году в Федеральном медицинском исследовательском центре им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург) под руководством проф. И.Е. Зазерской, многие пациентки, к сожалению, убеждены, что можно насытить организм фолатами лишь за счёт оптимизации ежедневного рациона. Однако могут ли они действительно это сделать и имеет ли такой подход смысл? На деле женщины всё так же употребляют пищу, богатую углеводами и жирами, а не клетчаткой и витаминами. Ежедневную норму фолатов можно получить, съев, например, 0,8 кг салатных листьев или 0,5 кг свежей петрушки либо столько же варёной печени, — реально ли это? Кроме того, усвоение фолатов напрямую зависит от активности уже упоминавшегося фермента 5-МТГФР.

Опрос продемонстрировал: большинство женщин не знают, что надо принимать препараты фолиевой кислоты, или же не видят в этом необходимости. Именно здесь — поле для деятельности акушера-гинеколога, который может и должен в доступном виде предоставлять женщине информацию о рисках и последствиях фолатного дефицита. И стоит иметь в виду, что отечественные методические рекомендации по физиологическим нормам нутриентов (2008) постулируют, что во второй половине беременности потребность в фолатах возрастает **от 400 до 600 мкг**, а при лактации составляет 500 мкг. Это значит, что отменять препарат после 20-й недели гестации нецелесообразно²⁷.

В бюллетене, выпущенном ВОЗ в 2014 году², указаны следующие меры первичной профилактики ВПР.

- Улучшение питания женщин на протяжении репродуктивного периода путём обеспечения надлежащего потребления витаминов и минералов.
- Воздержание или ограничение потребления вредных веществ, в особенности алкоголя.
- Борьба с сахарным диабетом и избыточной массой тела.
- Предупреждение воздействия во время беременности опасных веществ из окружающей среды.
- Расширение охвата вакцинацией, особенно против вируса краснухи.

Эти простые меры — вакцинация, приём в надлежащем количестве витаминов и минералов и адекватное дородовое наблюдение — потенциально способны решить сразу много возможных будущих проблем, связанных с необходимостью прерывать беременность, выхаживать ребёнка с тяжёлой инвалидностью или корректировать даже лёгкие отклонения анатомического и психоневрологического развития. **SP**

Презумпция здорового плода

Как правило, клиницисты о **генетических факторах** ВПР знают недостаточно. Проф. И.Е. Зазерская рассказала о пяти новорождённых с диафрагмальной грыжей, которых наблюдали в Центре им. В.А. Алмазова. У детей отмечали обширный дефект в дорсальной области диафрагмы с выходом части содержимого брюшной полости в грудную клетку, смещением средостения и относительной гипоплазией лёгких. Это состояние бывает как следствием нарушения эмбриогенеза, так и результатом генетических мутаций, в таком случае его называют синдромом Паллистера—Киллиана. Это один из наиболее изученных синдромов хромосомного мозаицизма, когда в одном организме присутствуют две и более клеточные линии с различными кариотипами. Хромосомный мозаицизм возможен при любых анеуплоидиях*.

В диагностике хромосомных aberrаций используют метод FISH (флуоресцентной гибридизации *in situ*) — один из удивительнейших «инструментов» молекулярной биологии XXI века. У трёх детей из пяти методом FISH при анализе некультивированных клеток крови и буккальных эпителиоцитов (клеток слизистой оболочки рта) был подтверждён мозаичный синдром Паллистера—Киллиана.

К сожалению, диагностировать именно мозаичные синдромы пренатально не получается: неизвестно, есть ли у плода вообще «поломка», и если есть, то где она. Условно работает «презумпция здорового плода» — нет оснований у всех подряд подозревать мозаицизм. Именно поэтому диагноз можно поставить только уже родившемуся ребёнку. Однако некоторые генетические дефекты могут быть заподозрены уже на этапе ультразвукового обследования по характерным аномалиям плода.

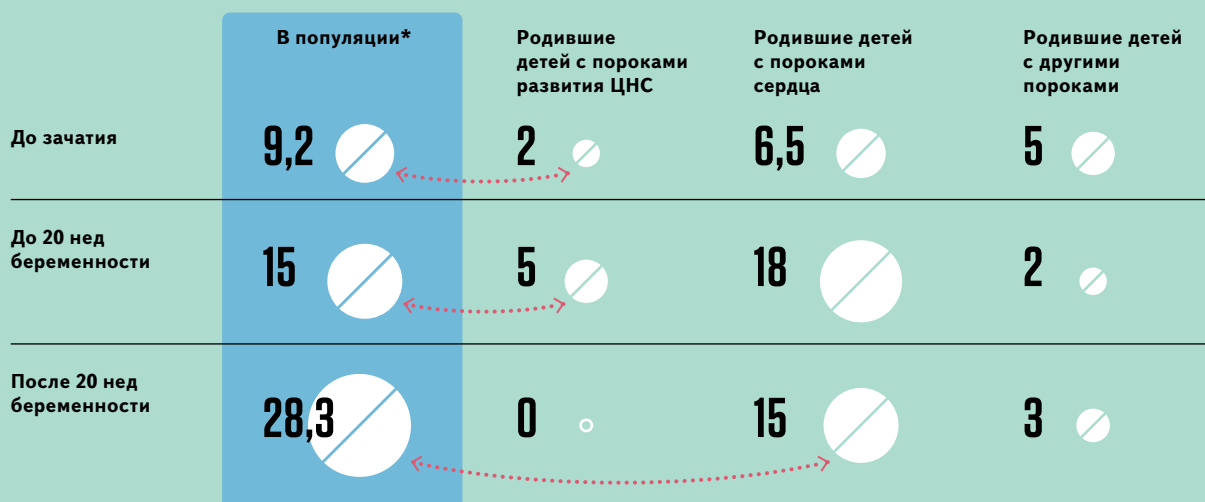
Все пять детей были прооперированы по поводу диафрагмальной грыжи; дыхание было восстановлено, пациенты выписаны.

* Анеуплоидия — набор хромосом, не кратный гаплоидному набору (n). Например, моносомия — отсутствие одной хромосомы в диплоидном организме (2n – 1), трисомия — лишняя хромосома (2n + 1), тетрасомия — четыре гомологичные хромосомы.

ОНИ НЕ ПРИНИМАЛИ ФОЛАТЫ

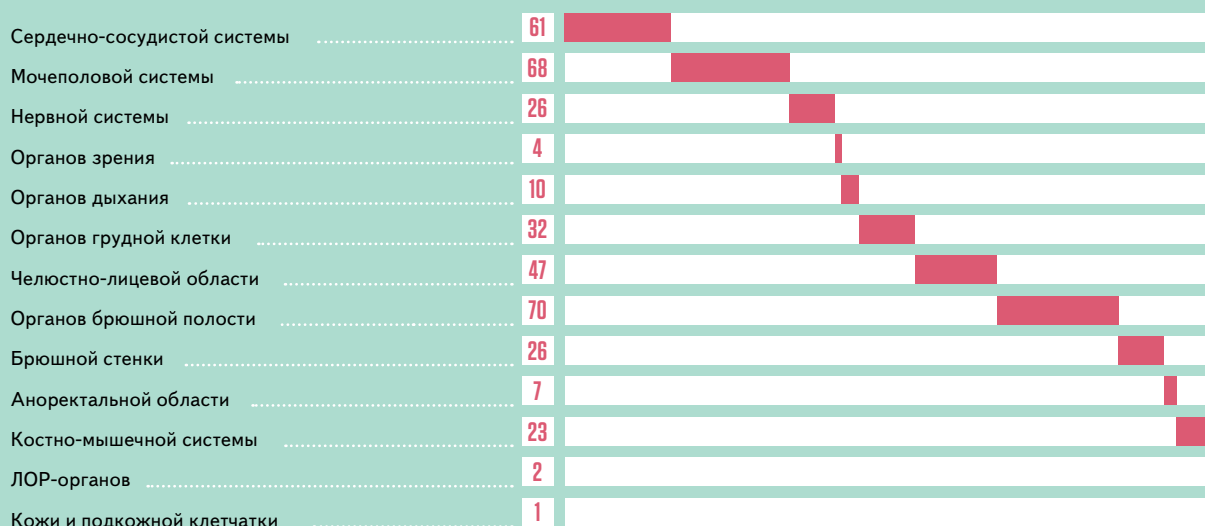


ЖЕНЩИНЫ, РОДИВШИЕ ДЕТЕЙ С ВПР, ПРИНИМАЛИ ВИТАМИНЫ РЕЖЕ, ЧЕМ В ПОПУЛЯЦИИ
(РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРОСА, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, 2012), %



ВЫВОД: Большинство пациенток не были проинформированы о важности фолатов в профилактике ВПР ещё на этапе прегравидарной подготовки, а некоторые женщины не видели в этом необходимости.

СТРУКТУРА ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ У НОВОРОЖДЁННЫХ В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ ПЕРИНАТАЛЬНОМ ЦЕНТРЕ ИМ. В.А. АЛМАЗОВА (САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, 2013), N=377



* Популяционное исследование женщин, принимавших поливитамины с содержанием фолиевой кислоты от 300 до 800 мкг/сут. (Мызгин А.В. Социальные риски медикализации беременности: Дисс. ... канд. социол. наук. Волгоград, 2012. 131 с.)



Для библиографических ссылок
• Гагаев Ч.Г., Рябинкина Т.С., Добрецова Т.А. КТГ-мониторинг:
от субъективного к достоверному // StatusPraesens. —
М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2015. — №1 (24). — С. 103–111.

РОД
ЗАЛ

единый знаменатель клинических трактовок

КТГ-мониторинг: от субъективного к достоверному



Авторы: Челеби Гасанович **Гараев**, докт. мед. наук, доц. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН (Москва); Татьяна Сергеевна **Рябинкина**, Татьяна Анатольевна **Добрецова**, StatusPraesens (Москва)

К началу XXI века, несмотря на аппаратную «вооружённость» родовспомогательных учреждений мира, антенатальная смерть плода — «тихая эпидемия» современного акушерства — по-прежнему занимает устойчивое положение в структуре перинатальных потерь. Не менее актуальна тема интра- и неонатальной гибели плода. Ввиду слабой динамики в снижении этих показателей многие эксперты высказывают точку зрения, что большинство методов оценки внутриутробного состояния плода не оправдали себя, а частое их применение при беременности и в родах не только малополезно, но и способствует акушерской агрессии¹. То же касается и КТГ — бытует мнение, что её широкое внедрение на самом деле не оказало существенного влияния на показатели ante- и перинатальных потерь.

С чем же связано тогда столь активное оснащение аппаратами для КТГ-мониторирования учреждений родовспоможения? Почему оборудование для КТГ входит в стандарт оснащения родильного блока, консультативно-диагностических отделений и отделений патологии беременных (приказ №572н)? Чёткого ответа на эти непростые вопросы нет до сих пор, хотя некоторую ясность внести всё же возможно. И даже необходимо.

До 70-х годов прошлого столетия технические возможности акушеров-гинекологов по оценке состояния плода были ограничены аускультацией с помощью стетоскопа. Затем эволюция технической мысли предоставила врачам возможность **аппаратного мониторинга сердечных сокращений плода**.

Кардиотокография, регистрируя частоту сердечных сокращений (ЧСС) плода, **соотнесённых** с сокращениями матки и двигательной активностью плода, позволяет делать выводы о наличии или отсутствии дистресс-синдрома. Метод в целом оказался полезным практическим инструментом как на дородовом



этапе, так и во время родов, хотя при определении частоты и периодичности КТГ-обследований обязательно следует учитывать состояние пациентки и принадлежность её к группе риска. Одним из наиболее простых и очевидных признаков надвигающейся антенатальной гибели, например, служит брадикардия, хорошо заметная на КТГ даже при визуальной оценке. Во время родов сдавление маточных сосудов сокращающейся маткой вполне способно обусловить кислородное голодание плода (брадикардия в таких случаях — также очень грозный признак). Большинство плодов переносят гипоксию нормально, однако каждый пятидесятый страдает от асфиксии, способной вызвать серьёзные повреждения головного мозга и летальный исход².

Вовремя диагностировать дистресс-синдром плода как до, так и во время родов — значит спасти здоровье и жизнь ребёнка. Необходимость этого не вызывает сомнений, но, когда мы начинаем интересоваться **точностью оценки** состояния плода вне очевидных экстренных ситуаций, появляются контраргументы, нашедшие отражение в противоречивых результатах исследований и выводах систематических обзоров.

Любопытно проследить аналогию с мониторингом ЧСС у взрослого человека — с его появлением кардиологи отметили безусловный прогресс в отношении

как диагностики, так и результативности лечения. Более того, когда появились базы данных типа MIT—BIN* по всему многообразию вариантов аритмических отклонений ЭКГ, исходы терапии стали ещё лучше. На этом фоне действительно странно, что распространение аппаратной регистрации ЧСС плода, напротив, не привело к заметным улучшениям исходов: антенатальная и интранатальная гибель не стали меньше³.

В поисках причин этого непонятного явления специалисты всё чаще склоняются к точке зрения, что истоки проблемы лежат в неточных трактовках КТГ-кривых, несущих в себе слишком много **субъективного**.

Серая зона угадывания

Кардиотокография (КТГ) — достаточно дешёвый и нетрудоёмкий метод, что позволило ему распространиться по всему миру. Он довольно эффективен в выявлении **выраженных** децелераций

* База данных аритмий Массачусетского технологического института (Massachusetts Institute of Technology — MIT) совместно с Бостонским госпиталем (Beth Israel Hospital — BIN); содержит 48 записей по 30 мин и частотой дискретизации 360 Гц каждая.

и брадикардии — ситуаций редких и экстремальных. Если же плод страдает менее серьёзно, визуальное выявление аномалии может быть затруднено. Эти данные, находящиеся между нормой и явно экстремальными случаями, попадают в так называемую **«серую зону»**, когда трактовка результата напрямую зависит от **опыта специалиста**.

Сложности здесь очевидны: даже опытные наблюдатели часто не согласны друг с другом, а итогом может стать либо необоснованное вмешательство, либо отказ от него тогда, когда оно необходимо. «Расчётливые» эксперты Национальной службы здравоохранения США считают неправильную интерпретацию данных из «серой зоны» основной виновницей наиболее весомых с финансовой точки зрения **судебных исков** родильниц⁴. Иными словами, гибель плода и новорождённого, увязанные (искусственно или обоснованно) с ошибками трактовки кривых КТГ, представляют почву для судебных разбирательств.

Безусловно, сегодня крайне сложно представить современное наблюдение за беременной и роженицей без аппаратных методов исследования, и в большинстве случаев любой из способов не мыслим без **профессиональных навыков** врача. Его умение правильно интерпретировать изображения ультразвуковой диагностической аппаратуры, правильное понимание доплерометрических показателей, по всей видимости, способствовало преимущественному распространению **визуальной** оценки кардиотокографических кривых при беременности и в родах.

До настоящего времени самый распространённый способ «чтения» КТГ — визуальная оценка, однако такой подход может порождать вполне очевидные проблемы. Одна из них — отсутствие унифицированной трактовки конфигурации кривых. Не тут ли скрыт камень преткновения? Ведь даже среди врачей возникают разногласия по оценке одной и той же кривой. Проф. **Кристофер Редман** (Christopher Redman, Великобритания, Оксфорд), один из основоположников **компьютеризированной** системы анализа КТГ, заявлял: «...Визуальная оценка данных — это всего лишь **интуитивная** догадка специалиста, её нельзя считать удовлетворительной, ведь при любом со-

стоянии, связанном с вопросами жизни или смерти пациента, выбор врача должен быть основан на достоверных, воспроизводимых и точных результатах диагностики»⁵.

В попытках стандартизации клинических трактовок были предложены специальные оценочные шкалы (Кребса, Фишера, FIGO), однако и им далеко до современных методов компьютерного анализа⁶. Проф. Редман утверждал: «Если взять кардиотокограмму и показать её врачам, они будут сильно расходиться во мнениях относительно её клинической значимости. В группе экспертов расхождения будут меньшими, но маловероятно, что у постели конкретной беременной будет находиться главный эксперт. Если вы покажете данные одной и той же КТГ врачу дважды, с интервалом 6 мес, то интерпретации могут оказаться противоречащими друг другу. Напротив, **компьютеризированный анализ** всегда будет одинаковым»⁵. Чувствительность метода, как показывают данные различных исследований, высока и составляет порядка 80%. А вот специфичность при визуальной оценке результатов — чуть выше уровня угадывания⁷.

Чему же отдать предпочтение — «интеллекту машины» или визуальной оценке специалиста? У обоих подходов есть свои плюсы и минусы. И пожалуй, компьютерный анализ всё-таки имеет очевидные преимущества. Правда, тоже с оговорками.

Однако для начала всё же важно разобраться в самой методике.

Откуда берутся сигналы?

Методика **получения сигналов** при КТГ не менялась практически с момента внедрения. Оценку **сердечной деятельности плода** чаще всего проводят с помощью ультразвука, регистрируя характеристики отражённой пульсирующим сердцем звуковой волны (эффект Доплера — изменение частоты звуковой волны, отражённой от движущихся поверхностей). С той же целью может быть применена ЭКГ — импульсы снимают специальными электродами, наложенными на живот беременной (наружная методика) или на лежащую головку плода (внутренняя методика, доступная после разрыва или вскрытия плодного пузыря). Однако неинвазивная и безопасная ультразвуковая оценка всё же предпочтительнее.

Колебания **маточного тонуса** при наружной антенатальной кардиотокографии регистрируют с помощью токодинамометрического датчика, улавливающего изменение плотности стенки матки во время схватки и отображающего это на ленте кардиотокографа. При этом важно, что объективность собственно токографии далеко не всегда непогрешима — показатели напряжения стенки матки могут не соответствовать реальному внутриматочному давлению, поскольку зависят от силы натяжения ремня, прижимающего датчик к животу, и от толщины подкожно-жировой клетчатки. Следовательно, сравнивать силовые характеристики схваток у **разных** женщин бывает затруднительно; гораздо правильнее оценивать частоту и длительность маточных сокращений и изменение параметров схваток **у одной и той же пациентки** в динамике.

Кардиотокографию выполняют в положении женщины сидя или лёжа на левом боку (в зависимости от того, в какой позиции лучше прослушивается сердцебиение плода), а с по-

мощью телеметрических систем — и в свободном движении. Следует помнить, что в положении лёжа на спине беременная матка может передавливать магистральные кровеносные сосуды, что исказит результаты исследования (синдром сдавления нижней полой вены)⁷.

Пульсация жизни: базовые понятия

Основной причиной неправильных трактовок кардиотокограмм выступает естественный биологический ритм плода, поскольку КТГ сильно отличается, например, в различные фазы сна.

Ошибочно считать, что любое неблагополучие плода выражается исключительно в смене тахикардии брадикардией с ослаблением звучности сердечных тонов. Дело в том, что у плода свой собственный, личный режим сна и бодрствования в антенатальном периоде.

Фаза **глубокого сна** может продолжаться 40–50 мин (в целом 25% времени плод проводит в фазе глубокого сна). В этот период его сердцебиение замедляется (низкоамплитудный ритм ЧСС), становится менее варибельным (более монотонный ритм), практически отсутствуют акцелерации (повышение ЧСС на 15 уд/мин и более продолжительностью от 15 сек). Амплитуда **осцилляций** (изменений частоты сердечных сокращений плода относительно средних значений) во время его сна обычно не превышает шести в минуту⁷. Однако такого рода КТГ следует расценивать не как свидетельство отклонения от нормы, а как обоснование более продолжительного снятия кардиотокограммы — до 60 мин при наличии длительного эпизода сна.

У фазы **поверхностного сна** свои КТГ-характеристики. На неё приходится до 55% фетального времени, средняя продолжительность — около 40 мин. В эту фазу плод может двигаться, и женщина это ощущает. Отмечают высокую амплитуду осцилляций с частыми акцелерациями (до 20–22 в час или три за 10 мин); сердечный ритм плода характеризуется высокой варибельностью. Наличие эпизодов высокой

[Доказано: если показать данные одной и той же КТГ врачу дважды, с интервалом 6 мес, то интерпретации могут оказаться противоречащими друг другу.]

варибельности и акцелераций в ответ на шевеления плода и на маточные сокращения даёт основание называть такую кардиотокограмму реактивной (положительный, или реактивный результат нестрессового теста — НСТ). Примерно у половины женщин в течение первых 10 мин записи КТГ регистрируют как раз реактивный результат НСТ — и это оптимальный период для оценки внутриутробного состояния плода.

Фаза **переходного состояния** занимает 7–10 мин. В этой фазе движения плода отсутствуют, акцелераций нет, ампли-

Асфиксия глазами акушера

Несмотря на то что точность диагностических методов с каждым годом постепенно возрастает, в том, что касается определения риска для плода перед родами, праздновать триумф пока рано. За последние 30 лет частота тяжёлых неврологических осложнений у новорождённых — церебральные параличи, неонатальная энцефалопатия разной степени тяжести — в лучшую сторону не изменилась, и причиной их, как и прежде, служат родовая черепно-мозговая травма и кислородное голодание в родах. Ни широкое распространение фетального мониторинга, ни возрастающая частота кесарева сечения не оказали положительного влияния на статистику исходов⁸. Всё дело в том, что, как признаёт Американское общество акушеров-гинекологов (ACOG), до сих пор не существует универсальных маркеров достаточно чувствительных и специфичных для определения риска у конкретного плода⁹. Как же быть клиницисту?

Эксперты сходятся во мнении, что оценка риска асфиксии плода в родах должна быть комплексной и вероятность неблагоприятного развития событий бывает обусловлена рядом факторов: отягощённым соматическим и акушерским анамнезом матери, осложнениями текущей беременности, отклонением физиологических параметров плода от нормы (нарушение сердечного ритма по данным КТГ, в том числе во время родов, врождённые аномалии)^{9,10}. По данным ВОЗ, ежегодно в состоянии асфиксии в мире рождаются 4 млн детей, из их числа каждый четвёртый погибает, и столько же становятся инвалидами с тяжёлыми неврологическими расстройствами^{10–12}.

Как это выглядит?

Клинические признаки асфиксии у новорождённых включают нарушение сознания, судороги, зачастую с нарушением нормального дыхания, угнетением сердечного ритма и рефлексов. Нарушение газообмена крови приводит к прогрессированию гипоксемии и гиперкапнии, метаболического ацидоза, и результатом становится неонатальная энцефалопатия. Типичный портрет новорождённого с высоким риском неврологических нарушений таков¹⁰.

- Менее 5 баллов по шкале Апгар на 5-й и 10-й минутах. Как ни странно, у большинства новорождённых с низкой оценкой по шкале Апгар не развивается церебральный паралич: так, 7 баллов на 5-й минуте почти не ассоциированы с риском энцефалопатии.
- Фетальный ацидоз: pH <7,0, BE ≥ –12 ммоль/л.
- Признаки острого гипоксического/ишемического повреждения мозга по данным визуализирующих методов диагностики.
- Синдром полиорганной недостаточности.

В отделении интенсивной терапии итальянского госпиталя Кальяри были проанализированы истории ведения 22 новорождённых, поступивших за 4 года из девяти различных госпиталей и получавших терапию гипотермии.

Авторы подтвердили логичное предположение, что чем больше потребность в реанимационных мероприятиях для ребёнка, тем выше риск неврологических расстройств¹⁰.

Кто рискует?

По оценкам иранских специалистов¹², в состоянии асфиксии с оценкой меньше 7 баллов по шкале Апгар в больнице третьего уровня появляются на свет 8,05% новорождённых, и **антенатальными** факторами риска исследователи посчитали следующие:

- семейное положение — у детей незамужних матерей риск выше;
- низкое оснащение учреждения, проводившего антенатальное наблюдение;
- малярия во время беременности;
- преэклампсия/эклампсия.

В числе **интранатальных** факторов риска иранские специалисты называют затянувшиеся роды, длительное сохранение в родах целостности плодных оболочек (более 24 ч) и остановку родовой деятельности.

Клиническое руководство по ведению родов в австралийском штате Перт¹³ выделяет следующие факторы риска асфиксии новорождённого, при которых показана интранатальная КТГ:

- предположительная или доказанная задержка роста плода;
- нарушения сердечного ритма плода по данным антенатального мониторинга, маловодие;
- гипертоническая болезнь или преэклампсия у матери, гестационная гипертензия;
- кровотечения в дородовом периоде или во время родов;
- длительное сохранение целостности плодных оболочек (более 24 ч);
- хориоамнионит;
- беременность в сроке менее 37 или более 42 нед;
- возраст матери от 42 лет;
- многоплодная беременность;
- ягодичное предлежание плода;
- сахарный диабет — у пациенток, получающих постоянную терапию, а также при предположительной или доказанной макросомии плода и в случаях недостаточной компенсации заболевания;
- беременность с рубцом на матке;
- акушерские и соматические состояния, в том числе в анамнезе, представляющие значительный риск для плода, такие как холестаз, аутоиммунные нарушения, токсикомания;
- ожирение у матери (ИМТ >40 кг/м²);
- нарушения биохимического состава сыворотки крови матери, сопряжённые с повышенным риском неблагоприятных перинатальных исходов (например, RAPP-A <0,4 МоМ);

- стимуляция родовой деятельности простагландинами или окситоцином;
- нарушения сердечного ритма плода по данным аускультации;
- регионарная анестезия (эпидуральная, спинальная) и парацервикальная блокада;
- лихорадка у матери $>38^{\circ}\text{C}$;
- наличие мекония или крови в амниотической жидкости;
- продолжительность первого периода родов более 12 ч при регулярных маточных сокращениях и открытии цервикального зева на 4 см и более;
- продолжительность второго периода родов более 1 ч;
- тахисистолия матки (более пяти выраженных сокращений в течение 10 мин), гипертонус матки (схватки длятся более чем по 2 мин или следуют с частотой 1 мин).

В клиническом руководстве предусмотрен также элемент комплексного подхода к оценке риска асфиксии; перечислен ряд состояний, которые сами по себе не служат показаниями к фетальному мониторингу, однако их сочетание (два и более) — повод проводить КТГ:

- беременность в сроке 41—41,6 нед;
- гестационный сахарный диабет без осложняющих факторов;
- ожирение у беременной (ИМТ 30—40 кг/м²);
- возраст матери от 40 до 42 лет;
- лихорадка у матери от 37,8 до 38 °C.

Учитывая гетерогенный характер неонатальной энцефалопатии, маловероятно, что в будущем эту проблему удастся окончательно решить, однако, как сообщает публикация шведских специалистов, часть случаев асфиксии в родах может быть предотвратима¹⁴. Контраверсионным остаётся вопрос — какие именно клинические случаи поддаются коррекции. Тем не менее если что-то можно сделать — надо делать, и на сегодняшний день выход только один — внимание к мелочам: тщательный сбор анамнеза, комплексная оценка всех факторов риска и внимательное наблюдение за ходом родового процесса.



[Постоянные попытки врачей оценивать по КТГ состояние плода в родах (интранатально), применяя при этом критерии, разработанные для антенатальной оценки, часто приводят к гипердиагностике гипоксических состояний и в результате повышают «градус акушерской агрессии».]

туды осцилляций высокие, и в целом КТГ считают неинформативной, особенно для визуальной оценки. В таких случаях регистрацию следует продолжить до смены фазы и появления реактивного варианта КТГ.

В фазу **бодрствования**, длящуюся около 10 мин, характерны продолжительные движения тела, нестабильность базального ритма с высокими, длительными акцелерациями; плод реактивный⁷.

При наличии эпизода сна в начале исследования задачей диагноста становится обнаружение смены физиологических периодов до появления реактивного типа КТГ. Если далее (или сразу) КТГ снимают в активной фазе состояния плода и на кривой отсутствуют тревожные признаки (см. ниже), такого типа КТГ можно считать основанием для заключения об отсутствии признаков страдания плода. Таким образом, при нормальной беременности удаётся экономить время и специалиста, и пациентки⁴.

Критерии спокойствия

Данные, говорящие о том, что плод, согласно современным представлениям, здоров в антенатальный период, можно получить только в **фазу его поверхностного сна и бодрствования**, когда шевелениям сопутствуют акцелерации (ВОЗ, 1985)⁷. Критериями благополучия выступают следующие.

- Базальная ЧСС в пределах 110–160 в минуту.
- Амплитуда **вариабельности** ЧСС (LTV – Long Term Variability) — 5–25 в минуту.
- **Децелерации** (пики, обратные акцелерациям, которые соответствуют урежению сердечных сокращений плода более чем на 15 в минуту в течение как минимум 15 сек) отсутствуют или выявляются спорадические, неглубокие и очень короткие (транзиторное замедление сердечного ритма).
- Регистрируются две и более **акцелерации** (пики, соответствующие учащению сердцебиений плода более чем на 15 в минуту в течение как минимум 15 сек) на протяжении 10 мин записи. Если такой тип КТГ обнаруживают за короткий период исследования, запись можно не продолжать.

Оценить необходимую продолжительность записи КТГ с учётом эпизодов сна и текущего срока беременности помогают так называемые **критерии Доуза–Редмана** (Geoffrey Dawes, 1918–1996, Великобритания), которые предполагают длительность записи не менее 10 мин даже при реактивном состоянии плода и заключаются в соблюдении следующих условий:

- базальная частота от 116 до 160 в минуту;
- отсутствие значимых децелераций (более 20 потерянных ударов) на графике длительностью более 30 мин;
- минимум одно движение плода или три акцелерации;
- отсутствие признаков синусоидального ритма ЧСС плода;
- STV (кратковременная вариабельность ритма, изменчивость интервала от удара к удару [beat-to-beat]) — не менее 3 мсек;
- наличие хотя бы одного эпизода высокой вариабельности выше первой центили для данного срока беременности;
- либо акцелерация, либо эпизод высокой вариабельности, и количество движений плода за час больше 20;
- отсутствие ошибок в конце записи.

Диагностика состояния плода по результатам КТГ-обследования в интранатальном периоде в корне отличается от диагностики в антенатальном периоде. Дело в том, что сам процесс родов (даже «здоровых», физиологических) способствует интранатальному дистрессу плода.

Во время родов регистрируют **интранатальную гибернацию** — физиологическое состояние, вызванное гипоксией, недостатком питательных веществ и воздействием ряда биологически активных субстанций, проникающих через плаценту и вызывающих физиологический гипобиоз плода (дипептидилпептидаза-4 и другие, активирующие эндогенную опиоидную систему плода)¹⁵. Именно интранатальная гибернация в период продвижения по родовым путям **замедляет ЧСС** ребёнка, ослабляет или даже прекращает его дыхательные движения, при этом повышая его устойчивость к перинатальной гипоксии и травме мозга.

Задачей кардиотокографии во время интранатального периода становится наблюдение за динамикой состояния плода, чтобы не пропустить тот момент, когда в интересах сохранения жизни и здоровья следует срочно изменить акушерскую тактику ведения родов. При этом критерии «нормального» состояния плода в интранатальном периоде существенно отличаются от аналогичных критериев антенатального периода, а именно: децелерации в этом периоде присутствуют всегда, нужно лишь своевременно оценить изменение их глубины, продолжительности и характера; остаётся важной общая вариабельность ритма, и для её оценки первоочередное значение приобретает кратковременная, или мгновенная, вариабельность; базальная частота должна оставаться в общих границах нормы.

Чем хорош компьютеризованный анализ

Первая попытка зарегистрировать сердечную деятельность плода была совершена **более века** назад — в далёком 1906 году — немецким врачом М. Кремером (M. Cremer)¹⁶. Он использовал примитивный гальванометр, который вводил беременной через пищевод. На протяжении следующих 50 лет было много различных попыток улучшить результаты эксперимента, сделав из него стабильный и надёжный диагностический метод. Одни экспериментировали с наложением электродов на разные зоны, в том числе вводя их интравагинально или ректально, другие пытались создать фильтры

для помех, а третьи работали над **программным обеспечением** аппарата — и этот путь оказался наиболее успешным для визуализации ясно читаемых кривых. Тем не менее все эти изыскания потребовали много времени и усилий — более 70 лет прошло, прежде чем аппараты для КТГ, похожие на современные, дающие функциональную оценку плода, стали внедрять во врачебную практику¹⁷.

Параллельно с этим в 1978 году стартовала работа по созданию **компьютеризированного алгоритма оценки КТГ**, и к концу 1980-х компанией Oxford Instruments (Великобритания) на рынок была выпущена первая коммерческая система, позволившая осуществлять автоматический компьютерный анализ КТГ на основании критериев Доуза—Редмана. В Оксфордском университете (Великобритания) Д. Доуз и К. Редман провели ретроспективное исследование с применением численного анализа, с последующим изучением 7396 записей ЧСС плодов, полученных во время наблюдения 2582 беременностей с высоким риском. Авторы пришли к следующему заключению: показатель STV — лучший прогностический фактор внутриматочной смертности или метаболической ацидемии во время родов, который к тому же физически невозможно оценить невооруженным глазом без помощи компьютера¹⁸. Верификация заключения по критериям Доуза—Редмана, разработанным на основании результатов, содержащихся в базе данных, осуществлялась взятием крови из сосудов пуповины и прямым определением рН этой крови. В базу данных были занесены также все клинические исходы беременностей, во время которых выполняли КТГ^{4,5,7,19}.

Компьютеризированную систему оценки КТГ на основании критериев Доуза—Редмана используют в клиническом акушерстве более четверти века.

Однако для повышения диагностической надёжности оценки состояния плода на протяжении всех этих лет её постоянно модернизировали^{19–21}. В настоящее время система насчитывает более 100 тыс. кривых с соответствующими данными о клинических исходах и обеспечивает самую высокую на нынешний день достоверность результата компьютерного анализа (до 98%)^{19,21}.

Эта система может делать то, на что физически не способен ни один клиницист — такой объём данных не удерживать в голове. К тому же компьютер распознаёт и отбрасывает малозначительные признаки, такие как кратковременные отклонения от нормы.

Более того, технология не только позволяет измерять ЧСС и рассчитывать наиболее значимые параметры кардиотограммы, но и даёт клиницисту возможность поставить верный диагноз. Использование надёжных результатов компьютерного анализа КТГ не приво-



[Надёжность диагностики может гарантировать лишь оригинальная компьютеризированная система оценки КТГ.]

дит ни к необоснованному увеличению количества кесаревых сечений, ни к случаям ante- или интранатальной гибели плода в результате недооценки серьёзности акушерской ситуации. Следует отметить, что такую надёжность диагностики могут гарантировать лишь кардиотографы Sonicaid с оригинальной компьютеризированной системой оценки КТГ по критериям Доуза—Редмана.

В настоящее время существует ряд систем, имитирующих этот метод анализа, но они основаны на опубликованных

ранее материалах и не содержат многих усовершенствований, внесённых в систему за последние 20 лет.

Таким образом, компьютеризированный анализ КТГ позволяет, образно говоря, «подключиться к коллективному разуму» **ведущих мировых экспертов**, анализировавших (в том числе **ретроспективно**) связь конкретного типа КТГ-кривой с клиническими исходами.

Это вовсе не значит, что машина заменяет интеллект акушера-гинеколога, поскольку только человек способен гибко соотносить факты, анализировать конкретную ситуацию и изменять под обстоятельства модель своей деятельности. Однако если компьютерная программа становится верным помощником врача, позволяя ему достигать лучших результатов, сохранять здоровье и жизнь пациентов, — к ней стоит относиться со всем вниманием.

Кому надо?

Не следует назначать КТГ каждую неделю **всем беременным** без исключения*. К такому выводу пришли авторы Кокрейновского обзора 2010 года²², охватившего шесть исследований (с участием 2105 женщин). Эксперты не выявили достоверных различий показателя перинатальной смертности и частоты кесаревых сечений у тех, кому без особых показаний проводили регулярное КТГ-обследование, и в группе контроля. А вот сравнение перинатальной смертности у детей женщин, у которых кардиотограмму анализировали визуально, и у тех, КТГ которых была основана на компьютерном анализе, показало почти 5-кратную значительную разницу (4,2 vs 0,9%), подчёркивая **важность объективной трактовки** (RR 0,2; 95% ДИ 0,04–0,88; два исследования, 469 пациентов). По результатам обзора авторы делают вывод, что антенатальная КТГ показана лишь беременным с **повышенным риском** осложнений гестации.

Применение КТГ всем подряд **во время родов**, как показывает обзор 13 исследований с участием 37 тыс. жен-

* В отечественном акушерстве, согласно действующему приказу №572н, КТГ выполняют всем беременным и роженицам в обязательном порядке.

щин, **не снижает** частоту перинатальной смертности и парезов у детей, хотя у тех новорождённых, у которых снимали КТГ во время родов, частота неонатальных судорог по результатам оказалась вдвое ниже (девять работ, 32 386 пациенток; RR 0,5; 95% ДИ 0,31–0,8). Тем не менее выполнение КТГ было ассоциировано также с более высокой частотой кесаревых сечений и оперативных вагинальных родоразрешений²³.

Сегодня показаниями к интранатальному снятию КТГ должны служить такие состояния, как преждевременные роды, роды при переношенной беременности, стимуляция родовой деятельности, меконияльное окрашивание околоплодных вод (здесь КТГ обычно даёт информацию о степени неотложности кесарева сечения), появление аускультативных симптомов гипоксии плода, роды при узком тазе, плацентарной недостаточности, тазовом предлежании, многоплодной беременности, рубце на матке и др.

Расплывчатость самого понятия «высокий риск» диктует необходимость использования **шкал перинатального риска**, поскольку именно балльный подсчёт позволяет объективизировать степень опасности для женщины и её ребёнка²⁴.

[При оценке эффективности КТГ в снижении показателей перинатальной заболеваемости и исходов учитывают, каким методом проводили диагностику плода.]

Аргументы повседневности

Практическое руководство по ведению родов, выпущенное в австралийском штате Новый Южный Уэльс, на территории которого находится столица страны, предостерегает врачей от клинических решений, основанных только на данных КТГ, полученных во время родов, и рекомендует учитывать все возможные факторы риска и состояние роженицы и ребёнка на текущий момент. «Важно, чтобы внимание врача было сосредоточено не на ленте кардиотокографа, а на пациентке и ребёнке» — подчёркивает руководство²⁵.

Интересно, что, как показывает систематический обзор 2012 года²⁶, у рожениц низкого риска врачи используют КТГ-мониторинг не столько для того, чтобы улучшить перинатальные исходы, сколько с целью иметь **документ**, который в неблагоприятной ситуации смог бы защитить их **в суде**. И тем не менее большинство специалистов отдают себе отчёт в том, что возникающее при этом чувство безопасности — ложное, хотя более ранние исследования (до 2001 года) показывают большую уверенность врачей в целесообразности интранатальной КТГ при беременности низкого риска. Причиной возросшего скепсиса акушеров, вероятно, стали исследования, в том числе дюжина объединённых систематическим обзором 2006 года, продемонстрировавшие, что женщины группы низкого риска, как и их дети, **не получают от КТГ никаких клинических выгод**²⁷.

Когда речь заходит о том, чтобы для мониторинга ЧСС плода у рожениц низкого риска использовать аускультативные

методы, врачи и акушерки, согласно данным приведённого обзора, ссылаются на нехватку времени для выполнения этой процедуры. Именно поэтому они прибегают к КТГ. Исследований, сравнивающих количество времени при проведении обеих процедур, в литературе не представлено, однако подобные ответы выглядят сомнительно — КТГ явно требует больше и знаний, и времени персонала, поскольку включает обслуживание оборудования, интерпретацию результатов и др.

Немаловажно, что при выполнении КТГ врач смотрит на монитор, а не на пациентку, тогда как аускультация предполагает большее внимание к женщине и ребёнку. Именно поэтому эксперты всё же рекомендуют у беременных низкого риска применять аускультативные методы: «У беременных низкого риска КТГ в родах предотвращает не перинатальную смертность, а тревогу врача и акушерки». А вот при необходимости КТГ **в случае повышенного риска** интерпретация результатов непременно должна быть объективной, то есть **выполненной с помощью компьютерного анализа**¹⁴.

При оценке эффективности КТГ в снижении показателей перинатальной заболеваемости и смертности следовало бы учесть, каким именно методом проводили диагностику состояния плода. Вряд ли визуальная оценка сопоставима по эффективности и точности с компьютеризированными методами, основанными на обширной базе реальных данных. Возможно, это обстоятельство не учитывали при составлении Кокрейновского отчёта. И результаты статистики существенно отличались бы от вышеприведённых, если бы авторы более дифференцированно подошли к анализу полученной информации.

В любом случае чисто практический опыт и всё более широкое внедрение аппаратов КТГ в практику говорят сами за себя: КТГ-мониторинг, в особенности с применением надёжных компьютерных методов расчёта и анализа параметров, вошёл в повседневную практику современного акушерства.



Цифровые технологии, бесповоротно изменившие жизнь человечества в конце XX века, продолжают своё неуклонное внедрение во все отрасли науки и, разумеется, медицинской практики. В отличие от тех, кто стоял у истоков акушерства и гинекологии и был вынужден отталкиваться от узкого пласта собственного клинического опыта и опыта ближайших коллег, у нас сегодня есть беспрецедентная возможность широчайшего кругозора. «Ну и что же, — скажет критически мыслящий читатель, — данных по всему миру масса, опыт колоссальный, но как конкретно я могу этим пользоваться?» Найти время и силы запомнить сотни и тысячи вариантов диагностических показателей, чтобы разобраться в спорной клинической ситуации, действительно нереально. Вот почему компьютерные методы, позволяющие почти **автоматически** соотносить результаты обследования конкретной пациентки с мировыми базами данных и делать выводы, — ещё одна возможность, которой нужно пользоваться. **SP**



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»

Для библиографических ссылок

• Оразмурагов А.А., Дёмина О.А., Ковалёв В.А., Алаев Д.С. Разбор клинического случая. Вторичная брюшная беременность // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2015. — №1 [24]. — С. 113–117.

обманчивая простота

Разбор клинического случая. Вторичная брюшная беременность



Авторы: Арамурад Акмамегович Оразмурадов, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН; Ольга Алексеевна Дёмина, канд. мед. наук, акушер-гинеколог ГКБ №12, Валентин Александрович Ковалёв, хирург той же больницы; Дмитрий Сергеевич Алаев, хирург той же больницы (Москва)

Копирайтинг: Ирина Ипастова, StatusPraesens (Москва)

Количество искусственных прерываний беременности в мире ежегодно не опускается ниже значения в 53 млн, что превращает аборт в самую частую рутинную гинекологическую операцию. Проблема чрезмерной «увлечённости» абортами придаёт масштабности не только их значимый вклад в материнскую смертность — каждый пятый случай материнских потерь в России так или иначе связан с абортom¹ (причём в 50% — с выполненным по медицинским показаниям). По-настоящему опасной выглядит вполне реальная перспектива «воспитания» у общества **беспечного отношения** к абарту как к обыденной, **простой** в исполнении процедуре.

Настолько **простой**, что даже соблюдение элементарных правил заслужило к себе пренебрежительное отношение.

Вероятность ошибок при выполнении искусственного аборта, казалось бы, должна стремиться к нулю — этому способствуют и рабочие клинические протоколы, чётко регламентирующие последовательность всех действий врача, и жёсткий контроль проверяющих инстанций, и вошедший в клиническую практику рутинный в исполнении медикаментозный способ прерывания нежеланной беременности. Однако на практике порой вопреки всем теоретическим раскладам всё оказывается с точностью до наоборот.

Настоящий разбор клинического случая, в котором досадные ошибки при проведении искусственного прерывания беременности едва не привели к печальным последствиям, — наглядное тому доказательство.

Досье

Пациентка Н., 36 лет. Менархе в 11 лет, в течение первого года установился регулярный менструальный цикл длительностью 28–30 дней; менструации умеренные, безболезненные в течение 4–5 дней. Половая жизнь с 18 лет.

В анамнезе:

- самопроизвольные своевременные роды без осложнений (1998);
- аппендэктомия лапароскопическим доступом (2008);
- холецистэктомия лапароскопическим доступом (2013);
- гинекологические операции и заболевания, перенесённые ранее, отрицает;
- наследственный анамнез: рак молочной железы у матери.

[Аборт в день обращения женщины! Прямое нарушение статьи 56 Федерального закона РФ №323-ФЗ: аборт проводят не ранее 48 ч с момента обращения женщины в медицинскую организацию для искусственного прерывания беременности при сроке гестации 4–7 и 11–12 нед, но не позднее окончания 12-й недели.]

Первый день последней менструации — 5 мая 2014 года. Спустя немногим больше месяца, 9 июня, появились тошнота и слабость. Два теста на беременность, выполненные женщиной в домашних условиях, показали положительный результат.

Искусственный аборт: роковые события одного дня

Решив прервать нежеланную беременность, 24 июня женщина обратилась в ЛПУ в одном из небольших городов Ростовской области, где она гостила у подруги. На основании только лишь гинекологического осмотра был выставлен диагноз «Беременность 5 нед». Ни ультразвукового исследования органов малого таза, ни количественного определения в крови уровня β -ХГЧ не проводили (!).

В тот же день женщине предложили выполнить прерывание беременности инструментальным способом, и после получения информированного согласия пациентки на вмешательство была проведена операция. В 12.00 под внутривенным наркозом выполнен кюретаж стенок матки, а в 17.00 женщина выписана домой. Контрольные гинекологический осмотр и ультразвуковое исследование органов малого таза не были выполнены.

Комментарий SP. Череда событий, произошедших в кабинете акушера-гинеколога лечебно-профилактического учреждения, куда пациентка обратилась за медицинской помощью, не выдерживает никакой критики. Ошибки были допущены одна за другой.

Первая ошибка: аборт в день обращения женщины! Прямое нарушение статьи 56 Федерального закона РФ № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (от 21 ноября 2011 года)²: аборт проводят не ранее 48 ч с момента обращения женщины в медицинскую организацию для искусственного прерывания беременности при сроке гестации 4–7 и 11–12 нед, но не позднее окончания 12-й недели. При сроке беременности 8–10 нед прерывание беременности осуществляют не ранее чем через 7 дней.

Вторая ошибка: диагноз «Беременность 5 нед» был установлен на основании одного лишь гинекологического осмотра. Недопустимая небрежность, учитывая предстоящее искусственное прерывание гестации. А если беременность внематочная? До выполнения аборта расположение плодного яйца следовало обязательно верифицировать при помощи УЗИ с использованием трансвагинального датчика.

Третья ошибка: беременность прервана хирургически. И снова мимо! В соответствии с Приказом Минздрава России № 572н (от 12 ноября 2012 года) рекомендуемые методы прерывания гестации в I триместре (до 12 нед) — вакуумная аспирация или медикаментозный метод.

Четвёртая ошибка: после искусственного аборта женщина не была обследована. Нет иного способа оценить, есть ли в полости матки остатки плодного яйца и сгустки крови, а также убедиться в том, что не нужна сокращающая терапия, как провести УЗИ органов малого таза после операции. Это — непреложное правило.

[Диагноз «Беременность 5 нед» был установлен на основании гинекологического осмотра, без УЗИ и определения β -ХГЧ. Недопустимая небрежность!]

Послеабортный период

На следующий день после искусственного аборта, 25 июня, у женщины появились скудные кровянистые выделения из половых путей и тянущие боли в нижних отделах живота и поясничной области, которые сохранялись в течение двух последующих дней. Женщина не обращалась за медицинской помощью и никаких медикаментов самостоятельно не принимала. Несмотря на некоторое ухудшение самочувствия, женщина вернулась домой в Москву.

Больница скорой медицинской помощи

Спустя 40 дней после прерывания беременности, 5 августа, в связи с возникшей у женщины острой болью в области правого подреберья, рвотой (до 5 раз), резкой слабостью, головокружением и эпизодом потери сознания была вызвана бригада скорой медицинской помощи.

В 20.10 медицинским работником бригады зафиксировано усиление болей, резкое снижение артериального давления. В 21.40 с признаками геморрагического шока женщина была доставлена в отделение реанимации клинической больницы, минуя приёмное отделение в связи с тяжестью состояния.

Далее из истории болезни. «...Состояние больной при поступлении расценено как крайне тяжёлое. Положение тела вынужденное. Телосложение правильное, конституция нормостеническая. Кожные покровы бледные, сухие. Умеренный акроцианоз. Нервно-психический статус: сознание ясное, поведение адекватное. Речь, зрение в норме. Ориентируется во времени, в месте и собственной личности. Очаговая неврологическая симптоматика отсутствует. Менингеальная симптоматика отрицательная. Дыхание везикулярное, ЧДД 22 в минуту, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный, ЧСС 118 в минуту, АД 78/60 мм рт.ст. Синусовая тахикардия.

Живот вздут, напряжённый и болезненный во всех пальпируемых областях. Печень и селезёнка не пальпируются. Притупления перкуторного звука в отлогих местах не выявлено. Симптом раздражения брюшины положительный. Органы мочевого выделения: симптом поколачивания с обеих сторон отрицательный.

После установления уретрального катетера получено около 150 мл мочи светло-жёлтого цвета...»

Поставлен предварительный диагноз «Геморрагический шок. Перфорация полого органа? Перитонит? Кровотечение из неустановленного источника?». Составлен план обследования.

1. Консультация хирурга.

2. УЗИ брюшной полости.
3. Рентгенография брюшной полости и органов грудной клетки.
4. ЭКГ.
5. Общий и биохимический анализы крови, определение показателей кислотно-щелочного состояния.
6. Общий анализ мочи.

Незамедлительно начата многокомпонентная интенсивная терапия с гемодинамической и респираторной поддержкой. Больная переведена на ИВЛ в связи с увеличивающейся слабостью дыхательной мускулатуры и несоответствием уровня доставки кислорода метаболическим потребностям.

Комментарий SP. Учитывая диагноз геморрагического шока II степени — шоковый индекс составил 1,51, — ключевым мероприятием должен был стать поиск источника кровотечения и его ликвидация.

Согласно действующему приказу³, алгоритм оказания неотложной помощи при геморрагическом шоке следующий.

1. Определение источника кровотечения и оценка объема кровопотери.
2. Мониторирование основных гемодинамических показателей в динамике (АД, ЧСС, ЧДД).
3. Почасовая оценка диуреза.
4. УЗИ.

Второе основополагающее действие — быстрота восстановления ОЦК. Неотложные мероприятия: катетеризация центральной вены; реанимация; хирургическое лечение (нижнесрединная лапаротомия); дренирование дугласова пространства; использование аппарата для реинфузии крови; инфузионно-трансфузионная терапия.

В соответствии с планом обследования больной выполнены следующие диагностические мероприятия.

В 21.50 **осмотрена хирургом**. Предварительный диагноз «Перитонит неясной этиологии. Перфорация язвы желудка?». Проведена диагностическая **ФЭГДС**. Заключение: «Признаков желудочно-кишечного кровотечения на момент осмотра не выявлено. Хронический гастрит. Косвенные признаки билиарной дискинезии». При **УЗИ брюшной полости** обнаружена свободная жидкость в верхних отделах живота. По результатам рентгенографии брюшной полости патологических отклонений не выявлено.



© infous / Shutterstock.com

[При диагнозе геморрагического шока II степени — шоковый индекс составил 1,51 — ключевым безотлагательным мероприятием должен был стать поиск источника кровотечения и его ликвидация.]

В 22.10 собран **консилиум** в составе ответственного хирурга, реаниматолога и **гинеколога**. Заключение: «На момент осмотра диагноз не ясен». Учитывая признаки массивного внутрибрюшного кровотечения и клинической картины «острого живота», принято решение об экстренной лапаротомии.

Результаты лабораторных анализов больной: гемоглобин — 43 г/л, количество эритроцитов — $1,39 \times 10^{12}/л$, количество тромбоцитов — $151 \times 10^9/л$,

количество лейкоцитов — $14,9 \times 10^9/л$; гематокрит — 12,5%, цветовой показатель — 0,93.

Комментарий SP. К сожалению, в российской практике временные задержки при оказании экстренной помощи — отнюдь не редкость. Полчаса для принятия коллегиального решения с привлечением гинеколога — совсем неплохо. Операцию начали в 23.00.

Оперативный этап лечения

Оперативное лечение начали в 23.00, длительность составила 1 ч 45 мин. Выполнена срединная лапаротомия. В ходе операции обнаружено: брюшная полость заполнена жидкой кровью со сгустками в объёме около 3 л, а также плод (!), соответствующий 12 нед гестации (фото 1).

Комментарий SP. И это в самом деле должно было вызвать удивление хирургов — в 5 нед был проведён аборт, а в брюшной полости — плод 12 нед! Похоже, речь о брюшной беременности?

Тело матки увеличено до 12 нед гестации, в её дне ближе к правому маточному углу — перфоративное отверстие размером 5×3 см, из которого подтекает кровь (фото 2). Видимых изменений яичников и маточных труб не выявлено. Хирургический диагноз: «Состояние после артифициального аборта, перфорация матки, внутрибрюшное кровотечение. Анемия тяжёлой степени».



Фото 1. Изъятый из брюшной полости плод, соответствующий 12 нед гестации.



Фото 2. Перфоративное отверстие в дне матки.

[Органосохраняющее вмешательство на матке — верное решение, учитывая степень геморрагического шока. Пациентка не просто выжила — сохранённая матка позволит в будущем спланировать беременность.]

Принято решение об **органосохраняющем вмешательстве** на матке. Выполнено иссечение краёв перфоративного отверстия с выскабливанием стенок матки; последняя ушита двурядным непрерывным швом. Выполнена реинфузия аутоэритроцитов, проведены ревизия, санация и дренирование брюшной полости. Один дренаж установлен в левой гипогастральной области.

Объём общей кровопотери составил 3500 мл, при этом интраоперационно аппаратом Cell saver было собрано 2500 мл крови со сгустками, восполнено 1300 мл эритроцитарной массы, 1700 мл свежемороженой плазмы, 500 мл аутоэритроцитов. Инфузионно введено 3000 мл кристаллоидов и коллоидов.

Комментарий SP. Решение об органосохраняющем лечении было совершенно правильным, учитывая тяжесть состояния женщины и степень геморрагического шока. При гистерэктомии операционная травма и кровопотеря были бы намного больше. В результате пациентка не просто выжила — сохранённая матка позволит женщине в будущем спланировать желанную беременность. Надо отметить, что восполнение кровопотери было достаточным — общий объём инфузионно-трансфузионной терапии составил 6500 мл, что соответствует федеральным рекомендациям (200% от предполагаемой кровопотери)⁴.

фрагментов) и кровоизлияниями, диффузно-очаговой лейкоцитарной инфильтрацией. Фрагменты включали массы крови и фибрина с примесью лейкоцитов, а также разновеликие ворсины хориона с выраженными некротическими и отечно-дистрофическими изменениями, группы клеток трофобласта. Важно отметить, что операционный материал не включал фрагментов брюшины.

Комментарий SP. Ориентируясь на данные гистологического исследования, с большой долей уверенности можно ретроспективно предполагать следующий ход событий. Во время кюретажа был повреждён миометрий, тогда как серозная оболочка осталась интактной. Имплантированное в области дна матки плодное яйцо при инструментальном вмешательстве так и не было затронуто и по всем законам природы продолжило развиваться вплоть до 12 нед гестации, когда возможности растяжения серозной оболочки и повреждённого миометрия были исчерпаны. В результате разрыва матки плод оказался в брюшной полости.



Одновременно и типичный, и незаурядный клинический случай — наглядное доказательство того, как **несоблюдение элементарных правил** при выполнении искусственного аборта может привести к критическому состоянию — вторичной брюшной беременности. Беспечность и даже некомпетентность при оказании медицинской помощи едва не поставили точку в судьбе пациентки. Лишь добросовестно, хотя и с некоторыми задержками, оказанная помощь на госпитальном этапе обеспечила благополучный финал этой истории, едва не ставшей трагической.

Повезёт ли другой женщине выжить в подобной ситуации? **SP**

Библиографию см. на с. 126—127.

После операции

На следующие сутки, 7 августа, в 10.17 женщину перевели в отделение гинекологии. Послеоперационный период протекал без осложнений, и спустя неделю, 14 августа, пациентка в удовлетворительном состоянии была выписана домой.

Гистологическое исследование операционного материала (края перфоративного отверстия) выявило гладкомышечную ткань с очаговыми некрозами (в некоторых участках — во всю толщу



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*

НОВАЯ
КОМБИНАЦИЯ



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



Клини- ческий ПРО- ТО- КОЛ

Для библиографических ссылок

• Маршалов Д.В., Шифман Е.М., Петренко А.П., Куликов А.В.,
Заболотских И.Б. Национальные клинические рекомендации
по анестезиологическому обеспечению беременных с ожирением //
StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. —
2015. — №1 (24). — С. 119–125.

StatusPraesens

анестезия беременных с ожирением

Национальные клинические рекомендации по анестезиологическому обеспечению беременных с ожирением

Авторы: Дмитрий Васильевич Маршалов, канд. мед. наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского (Саратов); Ефим Муневич Шифман, докт. мед. наук, проф. кафедры анестезиологии и реаниматологии РУДН (Москва); Алексей Петрович Петренко, канд. мед. наук, ГКБ №1 (Саратов); Александр Вениаминович Куликов, докт. мед. наук, проф. кафедры анестезиологии и реаниматологии Уральского ГМУ (Екатеринбург); Игорь Борисович Заболотских, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии Кубанского ГМУ (Краснодар)

Утверждены: Общероссийской общественной организацией «Федерация анестезиологов-реаниматологов», Российской общественной организацией «Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов»

Распространённость ожирения растёт большими темпами — в современной России им страдают около 50% взрослого населения (причём около 8% — тяжёлыми формами). Закономерно увеличивается и количество беременных с ожирением, ведение которых сопряжено с рядом трудностей — большей частотой гестационных осложнений и экстренных кесаревых сечений, высокой вероятностью операционных/послеоперационных осложнений, трудностями при выполнении анестезиологического пособия. Не случайно львиную долю **материнских смертей** (около 35%) составляют беременные и роженицы с ожирением.

Знание патофизиологии при ожирении и тщательная индивидуальная оценка потенциальных рисков помогут анестезиологу в выборе **оптимальной** тактики.

Положения 1–12

1. Диагностика ожирения у беременной основана на определении **ИМТ** до гестации или в первые 4–6 нед.

2. При анестезиологических пособиях и интенсивной терапии необходимо учитывать особенности изменений в организме беременной с ожирением.

3. Перед операцией обязателен осмотр анестезиолога-реаниматолога с **оценкой** операционно-анестезиологического риска, а также риска трудной интубации трахеи, тромбоэмболических осложнений и аспирационного синдрома.

4. Оптимальный метод анестезиологического пособия в родах и при оперативном родоразрешении — **регионарная** анальгезия/анестезия.

5. Для анестезиологического пособия беременным с ожирением необходимо иметь в запасе манжеты больших размеров, нестандартные спинальные и эпидуральные иглы, наборы для затруднённой интубации.

6. Беременные с морбидным ожирением независимо от вида планируемой анестезии должны находиться на операционном столе в **«ползающем»** положении, близком к положению Фовлера, и с наклоном, обеспечивающим смещение матки влево.

7. Доза местного анестетика при спинальной и эпидуральной анестезии должна быть снижена в зависимости от тяжести ожирения.

8. Обязателен контроль адекватности **вентиляции** и **гемодинамики** в периоперационном периоде.

[Оптимальный метод анестезиологического пособия в родах и при оперативном родоразрешении — регионарная анальгезия/анестезия.]



9. Обязательна профилактика аспирационного синдрома с назначением блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов.

10. При оперативном родоразрешении пациенток с ожирением (в отличие от женщин с нормальным ИМТ) антибиотикопрофилактика обязательна.

11. Обязательна **тромбопрофилактика** с использованием механических и фармакологических методов.

12. Обязательны ранняя мобилизация, активная физиотерапия и адекватное обезболивание в послеоперационном периоде.

Особенности соматического статуса у беременных с ожирением

Дыхательная система

Из-за избытка жировой ткани, ограничивающей экскурсию грудной клетки и диафрагмы, нарушается механика дыхания. Снижаются ёмкость лёгких, их растяжимость, давление закрытия альвеол, результатом чего выступают **пониженный дыхательный резерв** и тахипноэ. Поскольку возрастает работа межрёберных мышц и диафрагмы, повышается «метаболическая цена» дыхания, в 3 раза усиливается десатурация.

Что важно анестезиологу?

- В положении на спине остаточная ёмкость лёгких может упасть ниже ёмкости закрытия альвеол, что приведёт к дыхательному коллапсу, ателектазам, вентилиционно-перфузионным нарушениям и **гипоксемии**.
- Трудности при масочной вентилиции /преоксигенации.
- Риск «трудных дыхательных путей» с последующей интубацией.
- Низкий резерв кислорода может привести к быстрому развитию гипоксии.

Сердечно-сосудистая система

Объём циркулирующей крови и преднагрузка на сердце увеличиваются, развивается **дилатационная кардиомиопатия**. Пропорционально степени ожирения возрастает сердечный выброс: на 30–50 мл/мин с каждым лишним 100 граммами отложенного жира. Повышается сосудистое сопротивление, систолическое давление **с каждым 10 кг** лишнего веса возрастает на 3–4 мм рт.ст., диастолическое — на 2 мм рт.ст. Высокая гипертензия сопутствует морбидному ожирению в 5–10%. Повышен риск варикозной болезни вен органов малого таза и нижних конечностей.

[Пропорционально степени ожирения возрастает показатель сердечного выброса: в среднем на 30–50 мл/мин с каждым лишним 100 граммами отложенного жира.]

Что важно анестезиологу?

- Из-за жировых отложений в миокарде увеличен риск **аритмии**.
- Вероятность ишемии миокарда повышена в связи с увеличением его потребности в кислороде при снижении доставки.
- Риск сердечной недостаточности возрастает прямо пропорционально продолжительности ожирения.
- В положении на спине — высокий риск синдрома **аортокавальной компрессии**. Особенно при регионарной анестезии в условиях симпатической блокады.
- При спинальной/эпидуральной пункции и катетеризации повышен риск ранения вен эпидурального пространства.
- Высокая гемоконцентрация (гематокрит — 40% и более, гемоглобин — более 140 г/л) приводит **к нарушению перфузии тканей**, усугубляя тканевую гипоксию.
- Увеличен риск тромбозомболических осложнений из-за высокого венозного давления и варикозной болезни.

Желудочно-кишечный тракт

Тонус пищеводного сфинктера понижен, с чем связана высокая распространённость рефлюкс-эзофагита. Остаточный объём желудка и кислотность желудочного сока повышены. Выраженной гипотонией нижнего отдела кишечника обусловлены возросшая частота запоров, геморроя. Повышена вероятность **жировой инфильтрации** печени, холестаза, холелитиаза, портальной гипертензии. Увеличено внутрибрюшное давление.

Что важно анестезиологу?

- Повышен риск **реургитации** и аспирации.
- Нарушен метаболизм лекарственных средств.
- Из-за высокого внутрибрюшного давления нарушены **спланхический** и маточный кровотоки, повышено внутригрудное и внутричерепное давление, ухудшена лёгочная механика и альвеолярный газообмен, усилены аорто-кавальная компрессия, контаминация бактерий из желудочно-кишечного тракта, потенцирующая системно-воспалительную реакцию.
- Увеличен риск **коагулопатии** в связи с выраженной гепатопатией.

Мочевыделительная система

Почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации снижены, с чем связаны **высокие риски** мочекаменной болезни, гестационного пиелонефрита или обострения хронического, ортостатической протенирурии и глюкозурии. Уровни ангиотензин-превращающего фермента и ренина повышены.

Что важно анестезиологу?

- Увеличен риск инфицирования.
- Повышен риск почечной дисфункции и даже острой почечной недостаточности, требующих экстракорпоральной терапии. Особенно при синдроме **интраабдоминальной** гипертензии и выраженном рабдомиолизе.

[При выраженном ожирении любой метод анестезии сопряжён с рисками: ожирение увеличивает риск трудной интубации более чем на 15,5%, морбидное ожирение — более чем на 33%.]

Эндокринная система

Резистентность к инсулину приводит к его первоначально высокому уровню. Инсулин, лептин и свободные жирные кислоты стимулируют активность **симпатической** нервной системы, поэтому развивается гипертония, происходит задержка воды и ионов натрия. Пропорционально увеличению ИМТ возрастает риск диабета.

Что важно анестезиологу?

- При диабете возрастает риск раневой инфекции.

Опорно-двигательный аппарат и подкожно-жировая клетчатка

Подвижность шеи и нижней челюсти ограничены, поперечный размер грудной клетки увеличен, межпозвоночное пространство сужено. Снижен объём дурального пространства, чем обусловлен риск высокого **спинального блока** при выполнении регионарной анестезии. У 86% пациенток с морбидным ожирением расстояние от кожи до эпидурального пространства на поясничном уровне превышает 8 см (в среднем 9,4–10,6 см), тогда как при нормальной массе тела этот показатель составляет 5–7 см.

Что важно анестезиологу?

- Сложности освоения периферических вен.
- Трудности при масочной вентиляции и интубации.
- Сложности при сердечно-лёгочной реанимации.
- Затруднение с **позиционированием** пациентки, в том числе с поворотом на левый бок для профилактики аорто-кавальной компрессии.
- Краниальное смещение большого сальника может потенцировать аорто-кавальную компрессию, приводить к выраженной гипотонии, ухудшению перфузии плода и даже к эмбриональной смерти.
- Технические сложности при выполнении регионарной анестезии/анальгезии.
- Необходимость в длинных спинальных и эпидуральных иглах.
- Частый высокий спинальный блок.
- Увеличение продолжительности операции.
- Риск рабдомиолиза при длительной операции.

Система свёртывания крови

У пациенток, страдающих ожирением, повышен риск тромбоза глубоких вен и тромбозов.

Ожирение и беременность

При ожирении увеличен риск **материнской заболеваемости** и смертности, характерны следующие осложнения беременности и родов.

- Самопроизвольный аборт.
- Пороки сердца и дефекты нервной трубки плода.
- Преждевременные роды.
- Гестационный диабет (риск прямо пропорционален росту ИМТ).
- Гестационная гипертензия и **преэклампсия** (риск прямо пропорционален росту ИМТ).
- Кардиомиопатия беременных.
- Возможны нарушения сократительной деятельности матки.
- Послеродовое кровотечение.
- Раневая инфекция.
- Послеродовой эндометрит.
- Тромбозы.
- Послеродовая **депрессия**.

Кроме того, при ожирении увеличен **риск разрыва матки**, выше вероятность индукции родов, инструментальных пособий, кесарева сечения.

Анестезиологическое обеспечение

Ожирение — значительный фактор риска смертности, связанной с анестезией. Риск возрастает с повышенной частотой срочных и плановых оперативных вмешательств, сопутствующих заболеваний и осложнений беременности. В число **наиболее распространённых** послеоперационных осложнений входят раневая инфекция, тромбозы глубоких вен, ателектазирование, послеоперационная пневмония. Анестезиолог кроме перечисленных проблем сталкивается также с техническими трудностями обеспечения проходимости дыхательных путей и проведения регионарных блокад. При выраженном ожирении **любой метод** анестезии сопряжён с **рисками**: ожирение увеличивает риск трудной интубации более чем на 15,5%, морбидное ожирение — более чем на 33%.

Общие рекомендации

При поступлении в родовспомогательное учреждение и непосредственно перед родами все пациентки с ожирением должны быть осмотрены анестезиологом для оценки рисков (при этом особое внимание следует обратить на риск **«трудных дыхательных путей»**) и определения возможных методов обезболивания.

При необходимости оперативного вмешательства во время беременности (при остром хирургическом заболевании) и перед родоразрешением женщин с **выраженным** ожирением рекомендовано следующее.

- Ранний внутривенный доступ (при высоком ИМТ часто крайне затруднителен).

- Решение вопроса о **ранней** регионарной анестезии.
- Профилактика аспирационного синдрома (обязательное **опорожнение** желудка и назначение антацидных средств).
- Механическая и/или медикаментозная **тромбопрофилактика**.
- Привлечение наиболее опытного старшего анестезиолога для проведения анестезии, на время выполнения особо ответственных этапов пособия (интубация трахеи) — второго анестезиолога.
- Подготовка **необходимого** оборудования и инструментария.

Обезболивание родов

Оптимальным методом обезболивания родов при ожирении следует считать регионарную анальгезию, позволяющую также снизить дыхательную и сердечно-сосудистую нагрузку в родах. У беременных с **выраженным** ожирением, у которых высок риск инструментальных пособий и кесарева сечения, оптимальна ранняя эпидуральная анальгезия с контролем её эффективности в родах. Используемый для обезболивания родов эпидуральный катетер может быть применён также и для интраоперационной анестезии, что позволит снизить связанные с общей анестезией риски.

[У беременных с выраженным ожирением, у которых высок риск инструментальных пособий и кесарева сечения, оптимальна ранняя эпидуральная анальгезия с контролем её эффективности в родах.]

Регионарная анальгезия у беременных с ожирением сопряжена с рядом **сложностей**.

- При пункции и катетеризации: с увеличением ИМТ возрастает частота неудач при их выполнении.
- Повышен риск **смещения** эпидурального катетера.
- Увеличен риск случайной перфорации твёрдой мозговой оболочки.
- Более высокий уровень блока, чем у пациенток с нормальной массой тела, при введении **аналогичных** объёмов местного анестетика.
- Дородовое применение гепарина у беременных с ожирением может **повлиять** на выбор метода анальгезии: при использовании низкомолекулярного гепарина в профилактической дозе до проведения и постановки спинальной/эпидуральной блокады должно пройти 12 ч, после терапевтической дозы — 24 ч.

Катетеризацию эпидурального пространства оптимально проводить с началом родов при отсутствии болевого синдро-

ма, что облегчит позиционирование пациентки. Среднюю линию лучше **идентифицировать** в положении сидя, чем на боку. Для инфильтрации тканей и превентивного определения остистых отростков желательное использование **глинных** игл (3,5 см) диаметром G 25.

Специфическая проблема **нейроаксиальной** анестезии у беременных с морбидным ожирением заключается в необходимости нестандартного расходного материала и специальных методик. Так, при использовании длинной иглы риск повреждения структур спинного мозга выше. В связи с этим сначала используют иглу стандартной длины, тогда как длинную — исключительно при ясном представлении о местоположении, приблизительной глубине жёлтой связки и эпидурального пространства. Кроме того, у тучных женщин тест «**висячей капли**» может быть неинформативен, поскольку эпидуральное давление у них повышено. При морбидном ожирении вследствие застоя и увеличенного наполнения эпидуральных вен частым осложнением выступает внутрисосудистое размещение эпидурального катетера. В этом случае оптимально удалить катетер и попытаться поставить его ниже или латеральнее.

Альтернативное обезболивание

При введении внутримышечных опиатов эффект может быть недостаточным; при пациент-**контролируемом** внутривенном обезболивании с использованием короткодействующих препаратов, например ремифентанила, снижается риск длительной седации и угнетения дыхания.

Обезболивание при оперативном родоразрешении

Премедикация

Поскольку при ожирении риск аспирации значительно повышен, премедикацию проводят с использованием блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов. Препараты, угнетающие дыхание, при хронической гипоксемии, гиперкапнии и сонном апноэ не используют. Вследствие выраженного подкожно-жирового слоя наиболее предпочтителен внутривенный путь введения лекарственных препаратов. После премедикации необходим **контроль сатурации** кислорода, а также ингаляция кислорода через лицевую маску.

Положение на операционном столе

Беременные с морбидным ожирением независимо от вида планируемой анестезии должны находиться на операционном столе в «**ползающем**» положении, близком к положению Фовлера, и со смещением матки влево. Поскольку при регионарной анестезии спирометрические параметры могут существенно уменьшаться, следует знать, что минимизировать воздействие на дыхательную механику и кислородонасыщение может поднятие верхней половины туловища пациентки на 30°.

Регионарная анестезия

Эпидуральная анестезия

Эпидуральная анестезия предпочтительна в случаях, когда предполагаемое время операции превышает 2 ч, существует опасность аспирации, а также при **выраженной** сердечно-лёгочной дисфункции. Следует помнить, что затянуть операцию могут повторное кесарево сечение, планируемая хирургическая стерилизация, выраженный подкожно-жировой слой.

Анестетик в рассчитанном объёме вводят постепенно с нарастанием дозы, пока не будет достигнут желаемый уровень анестезии. Возрастающее дозирование позволяет анестезиологу не только добиться стабильности гемодинамики во время индукции, но и избежать чрезмерно высокого уровня блока. Хирургический уровень анестезии наступает тогда, когда **сенсорный блок** доходит до Th_V . При этом важно, что у женщин с морбидным ожирением сосковая линия надёжным ориентиром служить не может; уровень Th_V лучше идентифицировать как границу первой трети расстояния от подбородка до мечевидного отростка.

При отсутствии времени на достижение достаточного эффекта от эпидуральной анестезии прибегают к комбинированному спинально-эпидуральному варианту. При этом для начала операции используют спинальный компонент, тогда как для **продления** блока анестетик вводят в эпидуральный катетер.

Спинальная анестезия

Спинальную анестезию у беременных с морбидным ожирением проводят при отсутствии выраженной сердечно-лёгочной дисфункции и продолжительности предстоящей операции не более 90 мин. Могут возникнуть технические трудности: при безуспешности первых попыток иглу Tuohy вводят в эпидуральное пространство и используют в качестве **интродьюсера** для иглы Whitacre. Нейроаксиальная анестезия может вызвать слабость грудной мускулатуры, тем самым усиливая отрицательное воздействие ожирения на лёгочную механику. После спинальной анестезии могут возникнуть показания



© bscity / Shutterstock.com

[Эпидуральная анестезия предпочтительна в случаях, когда предполагаемое время операции превышает 2 ч, существует опасность аспирации, а также при выраженной сердечно-лёгочной дисфункции.]

к ИВЛ, однако чаще всего сразу после извлечения плода **лёгочная механика** улучшается.

Во избежание высокого блока у беременных с ожирением дозу местного анестетика (оптимально введение гипербарического раствора) **уменьшают** на 25–30%. Анестезию выполняют в сидячем положении, затем пациентку быстро укладывают на стол в «сплозающим» положении со смещением матки влево.

Комбинированная спинально-эпидуральная анестезия

Этот вид пособия может быть выбран при необходимости относительно быстро начать операцию, а также для

продолжения/потенцирования эпидуральной анестезии. Для предупреждения высокого уровня симпатической блокады предпочтительна техника с меньшей дозой спинальной анестезии и добавлением эпидуральной до необходимого уровня.

Продлённая спинальная анестезия

Продлённую спинальную анестезию используют, когда не удаётся корректная постановка эпидурального катетера или в случае **непреднамеренного** прокола твёрдой мозговой оболочки. Анестетик для спинальной анестезии вводят в возрастающих дозах по 0,5–1 мл.

Общая анестезия

Необходимость в общей анестезии возникает при наличии противопоказаний к обезболиванию с помощью регионарных методов, а также при отсутствии времени на нейроаксиальную блокаду (например, в отсутствие работающего эпидурального катетера при экстренном родоразрешении). Согласно рекомендациям АСОГ, **увеличить безопасность** процедуры при планировании общей анестезии можно, если соблюдать следующие принципы.

- Активная интубация.
- Оптимизация положения пациентки.
- Готовность оборудования и стремление врача к профилактике аспирации, привлечение дополнительного опытного персонала.
- Чёткое сопоставление анестезиологом времени безотлагательности акушерского пособия и времени, необходимого для достижения безопасной индукции.

Технология общей анестезии у беременных с ожирением

Адекватное позиционирование головы и шеи пациентки для интубации может быть затруднительным, поэтому ещё до индукции должны быть приняты соответствующие меры. Эффективна **«возвышенная»** позиция, при которой валики размещают под верхней частью грудной клетки и головой, чтобы воображаемая линия между выемкой грудины и наружным краем ушной раковины была горизонтальна. Если позволяет время, предпочтителен следующий режим преоксигенации: 3 мин ингаляции кислорода через маску в спокойном ритме или восемь максимальных вдохов со 100% кислородом (при чрезвычайной ситуации — четыре).

Необходимо учитывать особенности **фармакокинетики** используемых препаратов. Для индукции дозу анестетика желательно рассчитывать на тощую массу тела, превышающую идеальную на 20–30%. **Индукция** у пациенток в стабильном состоянии может быть проведена тиопенталом натрия в количестве 4 мг/кг при ус-

ловии общей дозы для индукции не более 500 мг. У женщин с кардиальной дисфункцией предпочтительно использовать этомидат в дозе 0,1–0,3 мг/кг, при выраженной гиповолемии, обусловленной массивной кровопотерей, — кетамин в количестве 1 мг/кг.

Для миорелаксации применяют суцинилхолин в дозе 1–1,5 мг/кг, также возможно использование рокурония. Его прохождение через плацентарный барьер **ограничено**, в связи с чем рокуроний не оказывает **нежела-**

[Если позволяет время, для общей анестезии у беременной с ожирением предпочтителен следующий режим преоксигенации: 3 мин ингаляции кислорода через маску в спокойном ритме или восемь максимальных вдохов со 100% кислородом (при чрезвычайной ситуации — четыре).]

тельных эффектов на новорождённого. При кесаревом сечении у женщин с ожирением рокуроний вводят в дозе не более 0,6 мг/кг из расчёта **на тощую массу**. А вот обладающие низкой липофильностью панкуроний, атракриум, фентанил, бензодиазепины применяют в дозах, рассчитанных на фактический вес. Достаточного нейромышечного блока во время операции можно достичь титрованием релаксантов, ориентируясь на показатели TOF-watch-монитора.

Общая анестезия пациенток с морбидным ожирением способствует дальнейшему снижению функциональной остаточной ёмкости лёгких. Эффективными мерами для поддержания **кислородонасыщения** служат увеличение периодического объёма (12–15 мл/кг на идеальную массу тела) и фракции кислорода ($\text{FiO}_2 > 50\%$), исключение положения Тренделенбурга, устранение давления жирового фарта на грудную клетку. При этом крайне важно помнить, что положительное давление в конце выдоха **способствует** снижению сердечного выброса и доставки кислорода к плоду, а увеличение приводит к снижению дозы анестетика.

Изофлюран, севофлюран и десфлюран при морбидном ожирении рекомендуют использовать в стандартных концентрациях. И хотя десфлюран у неакушерских пациентов с морбидным ожирением способствует более **быстрому восстановлению** по сравнению с севофлюраном и изофлюраном, в конце операции кесарева сечения при использовании любого из этих анестетиков в половинной минимальной альвеолярной концентрации сознание пациентки быстро восстанавливается.

Следует помнить, что восстановление дыхания, появление сознания, экстубация — этапы предельного внимания анестезиолога, выполняющего общую анестезию пациенткам с ожирением. Повысить **безопасность** во время этого периода помогут следующие меры.

- Ориентация на адекватность восстановления нейромышечной проводимости по TOF-watch-монитору.
- Фармакологическая декураризация.
- Заведение орогастрального зонда и освобождение желудка перед экстубацией.
- Эндотрахеальная инстиляция местного анестетика для обеспечения анестезии высокорефлексогенных зон гортани и трахеи перед пробуждением.
- Экстубация при условии полного сознания, активности, способности самостоятельно сидеть и других критериев экстубации.
- Ингаляция кислорода в восстановительном периоде.
- Мониторирование с пульсоксиметрией в течение всего восстановительного периода.

Обезболивание в послеоперационном периоде

Эффективное обезболивание чрезвычайно важно для устранения послеоперационной боли, оно способствует ранней активации и **снижает** риск тромбоэмболических осложнений. Обезболивание должно быть мультимодальным и регулярным.

У рожениц с ожирением и пациенток с высоким риском дыхательных осложнений методом выбора послеоперационного обезболивания служит эпидуральная анальгезия. Альтернативой могут служить билатеральная блокада нервов нейрофасциального пространства живота (TAP-blok) и **субфасциальная** инфузия местного анестетика в области операционной раны. При отсутствии противопоказаний обезболивание парацетамолом и нестероидными противовоспалительными средствами следует проводить всем пациенткам, поскольку это позволяет **уменьшить** потребность в опиатах и ограничить связанные с ними неблагоприятные эффекты. В целом внутривенное пациент-контролируемое обезболивание опиатами возможно, однако качество обезболивания и функционального восстановления выше при эпидуральном введении наркотических средств.

Важно помнить, что оба способа могут способствовать **дыхательной депрессии** у пациенток с морбидным ожирением и сонным апноэ, в связи с чем в течение как минимум первых 24 ч необходим постоянный мониторинг витальных функций.

Послеоперационный уход

Послеоперационная кислородная терапия позволяет снизить риск гипоксии и, соответственно, вероятность инфекции. Для профилактики лёгочных и тромбоэмболических осложнений роженицы с ожирением должны быть активированы **в кратчайшие сроки**. Для предотвращения пролежней необходимы физиотерапия, использование матрасов с переменным давлением. Для предупреждения тромботических/тромбоэмболических осложнений дополнительно применяют фармакологические и механические методы профилактики.



Анестезия беременных с ожирением представляет собой серьёзный фактор риска материнской смерти, причём чаще всего летальность связана с аспирацией во время индукции, аспирационной пневмонией, неэффективной реанимацией после гемодинамического коллапса. Верный способ снизить риск неблагоприятного исхода — **знать** патофизиологические особенности систем организма при ожирении и **подобрать** в каждом конкретном случае **оптимальную** тактику анестезиологического обеспечения. **SP**



Библиографию см. на с. 126—127.

UK's No 1 PREGNANCY SUPPLEMENT BRAND

Pregnacare ПРЕГНАКЕА

- Эффективность и безопасность доказана клиническими исследованиями*
- Только необходимые витамины и минералы в рекомендованных дозировках
- Содержит йод, железо, фолиевую кислоту
- Витамин А заменен на безопасный бета-каротин

Предотвращение и коррекция витаминно-минеральной недостаточности у беременных, планирующих беременность и перед беременностью и грудного вскармливания

Рекомендуем использовать с Прегнакеа крем от растяжек

VITABIOTICS
SCIENCE OF HEALTHY LIVING

*Влияние приема витаминов и микроэлементов на материнский питательный статус, младенческий вес при рождении. Homerton University Hospital, Лондон. 2010г.

Литература и источники:

«Новости»

1. Приказ Департамента здравоохранения Ханты-Мансийского автономного округа — Югры «Об организации мониторинга случаев несовместимости материнской и плодной материнской смерти» №1230 от 5 декабря 2014 года. — URL: <http://oldz.tw.fcu.ru/news/newsfeed/detail.php?news=160731>.
2. UK approves three-person babies. BBC News. 24 February 2015. — URL: <http://www.bbc.com/news/health-31594856>.
3. Center for Genetics and Society. — URL: <http://www.geneticsandsociety.org/article.php?id=8455>.
4. South Africans perform first successful penis transplant. BBC News. 13 March 2015. — URL: <http://www.bbc.com/news/health-31875219>.
5. Wellie H. A preliminary report of penile transplantation // *European Urology*. 2006. Vol. 50 (4). P. 851–853. [PMID 16930814]

«Имплантационная контрацепция — долгожданное решение»

1. УКАЗ Президента РФ от 18.08.94 №1696 «О Президентской программе «Дети России»».
2. Государственный стандарт пелуэвской профессиональной подготовки специалистов с высшим медицинским образованием по специальности №60401 «Акушерство и гинекология». М., 2000. 92 с.
3. Progress in Reproductive health Research №61. Geneva: WHO, 2003. 204 p.

«Держите матку в тонусе» Радзинский В.Е., Галина Т.В., Кирбасова Н.П., Маркарня Н.М.

1. Материнская смертность в России. Росстат, 2014. — URL: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/demo/dem23.xls.
2. Демографический ежегодник России, 2013 год. — URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc_113674209312.
3. Higgins L., Mchery J., Tomlinson A.J. Does carbocetin for prevention of postpartum haemorrhage at caesarean section provide clinical or financial benefit compared with oxytocin? // *J. Obstet. Gynaecol.* 2011. Vol. 31 (6). P. 732–739. [PMID: 22085065]
4. Cook J.R., Jarvis S., Knight M., Dhanjal M.K. Multiple repeat caesarean section in the UK: incidence and consequences to mother and child. A national, prospective, cohort study // *BJOG*. 2013. Vol. 120 (1). P. 85–91. [PMID: 23095012]
5. Raghavan S., Abbas D., Winokoff B. Misoprostol for prevention and treatment of postpartum hemorrhage: What do we know? What is next? // *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2012. Vol. 119 (1). P. 335–338. [PMID: 22883912]
6. Askar A.A., Ismail M.T., El-Ezz A.A., Rabie N.H. Carbocetin versus syntometrine in the management of third stage of labor following vaginal delivery // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2011. Vol. 284 (6). P. 1359–1365. [PMID: 21336833]
7. Lapinksa V. A brief history of ergotism: from St. Anthony's fire and St. Vitus' dance until today // *Medicines teorija ir praktika*. 2007. Vol. 13 (2). P. 202–206. — URL: <http://scholarsharechibary.com/dpi-vols-iss5/DPL-2013-5-5-200-205.pdf>.
8. Subramanian A., Abramovici A.R., Szychowski J.M. Higher-dose oxytocin to prevent postpartum hemorrhage at vaginal deliveries: duration of infusion matter? // *Am. J. Perinatol.* 2014. Vol. 31 (11). P. 1003–1008. [PMID: 24585000]
9. Reyes O.A., Gonzalez G.M. Carbocetin versus oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage in patients with severe pre-eclampsia: a double-blind randomized controlled trial // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2011. Nov. Vol. 33 (11). Art. No. 1099104. [PMID: 22087278]
10. Atke A., Vilhardt H. Uterotonic activity and myometrial receptor affinity of 1-deamino-1-carba-2-tyrosine(0-methyl)-oxytocin // *Acta Endocrinol. (Copenh.)*. 1987. Vol. 115 (1). P. 155–160. [PMID: 3035851]
11. Gizzo S., Patrelli T.S., Gangi S.D. et al. Which uterotonic is better to prevent the postpartum hemorrhage? Latest news in terms of clinical efficacy, side effects, and contraindications: a systematic review // *Reprod. Sci.* 2013. Vol. 20 (9). P. 1011–1019. [PMID: 23296037]
12. Čorodavni D., Bakli M., Farine D. et al. Carbocetin at elective Caesarean delivery: a randomized controlled trial to determine the effective dose // *Arch. J. Anaesth.* 2012. Vol. 59 (8). P. 751–757. [PMID: 22717880]
13. Patel M.N., Patel A.A. Formulation of carbocetin injection by lyophilization technique // *Der Pharmacia Lettre*. 2013. Vol. 5 (5). P. 200–205. — URL: <http://scholarsharechibary.com/dpi-vols-iss5/DPL-2013-5-5-200-205.pdf>.
14. Amsaleh H., Aldrich C.J., Oskamp M. et al. Postpartum uterine response to oxytocin and carbocetin // *J. Reprod. Med.* 2014. Vol. 59 (3–4). P. 167–173. [PMID: 24724226]
15. Attiakos G., Psaroudakis D., Ash J. et al. Carbocetin versus oxytocin for the prevention of postpartum haemorrhage following caesarean section: the results of a double-blind randomized trial // *BJOG*. 2010. Vol. 117 (8). P. 929–936. [PMID: 20482553]
16. Borruto F., Treissner A., Comparotto C. Utilization of carbocetin for prevention of postpartum hemorrhage after caesarean section: a randomized clinical trial // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2009. Vol. 280 (5). P. 707–712. [PMID: 19225495]
17. Su L.L., Chong Y.S., Samuel M. Carbocetin for preventing postpartum haemorrhage // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. Iss. 18 (4). Art. No. CD005457. [PMID: 22513931]
18. Elgafar el Sharkawy I.A. Carbocetin versus sublingual misoprostol plus oxytocin infusion for prevention of postpartum hemorrhage at caesarean section in patients with risk factors: a randomized, open trial study // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2013. Vol. 288 (6). P. 1231–1236. [PMID: 23687939]
19. De Bonis M., Torricelli M., Leoni L. et al. Carbocetin versus oxytocin after caesarean section: similar efficacy but reduced pain perception in women with high risk of postpartum hemorrhage // *J. Mater. Fetal. Neonatal. Med.* 2012. Vol. 25 (6). P. 732–735. [PMID: 21761999]
20. Приказ Минздрава России от 06.11.2012 №583-н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при родоразрешении посредством кесарева сечения» (Зарегистрировано в Минюсте России 05.03.2013 №27475) // Российская газета. Спецвыпуск №134-1. 24.06.2013.

«ИППП: зачем нужны новые схемы лечения?» Бриль Ю.А.

1. Chan M. Antimicrobial resistance in the European Union and the world. — URL: http://www.who.int/dg/speeches/2012/amr_20120314/en/.
2. Инфекции и иммуноконтактный контроль в акушерстве и гинекологии. Пост-репел и материалы научной программы III Конференции с международным участием. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2014. 24 с.
3. The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2012. Scientific report of EFSA and ECDC // *EFSA Journal*. 2014. Vol. 12 (3). P. 3590.

4. Peters B.M., Jabra-Rizk M.A., O'Leary G.A. Polymicrobial Interactions: Impact on Pathogenesis and Human Health // *Clin. Microbiol. Rev.* 2012. Vol. 25 (1). P. 193–213. [PMID: PMC3255964]
5. Hillier S.L., Rabe L.K., Meyn L. et al. Molecular analysis of STI pathogens and their environments. Endometrial Gardnerella Vaginitis and Atropium Vaginae Are Associated with Histologic Endometriosis Among Women with Clinically Diagnosed Pelvic Inflammatory Disease (PID) // *Sex. Transm. Infect.* 2013. Vol. 89. P. A36.
6. Holby N., Bjarnsholt T., Givskov M. Antibiotic resistance of bacterial biofilms // *J. Antimicrob. Agents.* 2010. Vol. 35 (4). P. 322–332.
7. Swidsinski A., Verstraeten H., Loeing-Bauke V. Presence of a Polymicrobial Endometrial Biofilm in Patients with Bacterial Vaginosis // *PLoS One*. 2013. Vol. 8 (1). P. e53997. [PMID: PMC3540019]
8. Ripa T., Nilsson P. A variant of Chlamydia trachomatis with deletion in cryptic plasmid: implications for use of PCR diagnostic tests // *Euro. Surveill.* 2006. Vol. 11 (11). P. E0611092. [PMID: 17213548]
9. Augenbraun M.H. New variant Chlamydia: implications of diagnostic tests and importance of epidemiologic surveillance // *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2009. Vol. 11 (2). P. 95–97. [PMID: 19239798]
10. De Francesco M.A., Caracciolo S., Bonfanti C., Manca N. Incidence and antibiotic susceptibility of Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum isolated in Brescia, Italy, over 7 years // *J. Infect. Chemother.* 2013. Vol. 19 (4). P. 621–627. [PMID: 23192735]
11. Kong F.Y., Tabrizi S.N., Law M. et al. Azithromycin versus doxycycline for the treatment of genital chlamydia infection: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Clin. Infect. Dis.* 2014. Vol. 55. Vol. 59 (2). P. 193–205. [PMID: 24225077]
12. Khosropour C.M. et al. Comparing azithromycin and doxycycline for the treatment of rectal chlamydia infection: a retrospective cohort study // *Sex. Transm. Dis.* 2014. Vol. 41 (2). P. 79–85. [PMID: 24413484]
13. Ray W.A. et al. Azithromycin and the risk of cardiovascular death // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366 (20). P. 1881–1890. [PMID: 22591294]
14. Rao G.A. Azithromycin and levofloxacin use and increased risk of cardiac arrhythmia and death // *Ann. Fam. Med.* 2014. Vol. 2 (2). P. 121–127. [PMID: 24615307]
15. Grabe M. et al. Guidelines on urogenital infections // *European Guidelines online. European Association of Urology*. 110 p.
16. Davit B.M. et al. Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration // *Ann. Pharmacother.* 2009. Vol. 43 (10). P. 1583–1597. [PMID: 19776300]
17. Nightingale C.H. A survey of the quality of generic clarithromycin products manufactured in Slovenia and Ireland // *Adv. Ther.* 2000. Vol. 17 (3). P. 167–178. [PMID: 11183454]
18. Adimora A.A. Treatment of Uncomplicated Genital Chlamydia trachomatis Infections in Adults // *Clin. Infect. Dis.* 2002. Vol. 35. P. S183–186.

«Эндометриоз и беременность: время на вес золота» Леваков С.А., Шешукова Н.А., Большакова О.В.

1. Наружный генитальный эндометриоз: пособие для врачей / под ред. Э.К. Айламазяна. СПб.: Изд-во Н-Л, 2010. 83 с.
2. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация: клинические рекомендации. М.: ГИЕУ НЦАТ, 2013. 86 с.
3. Национальный регистр BPT, 2012. — URL: http://www.rahr.ru/d_registr_otchet/ART_2012.pdf.
4. Batt R. A History of Endometriosis // *N.Y.: Springer*. 2011. 226 p.
5. Гинекологический учебник / под ред. Б.Е. Радзинского, А.М. Фукс. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1000 с.
6. Nioham K.E. et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries // *Fertil. Steril.* 2011. Vol. 96 (2). P. 366–373.
7. Cotingham M.D. The makings of a modern epidemic: Endometriosis, gender, and politics // *Glob. Public. Health*. 2015. Vol. 10 (2). P. 27–34. [PMID: PMC4318117]
8. Endometriosis UK, formerly. The National Endometriosis Society. 2014. 23 p.
9. Benagiano G., Brosens I. Who identified endometriosis? // *Fertil. Steril.* 2011. Vol. 95 (1). P. 13–16. [PMID: 20673889]
10. Herington J.L., Bruner-Tran K.L., Lucas J.A. et al. Immune interactions in endometriosis // *J. Exp. Med.* 2011. Vol. 208 (1). P. 51–61. [PMID: 21895474]
11. Mardanian F., Sheikh-Soleimani T. The diagnostic role of cervico-vaginal fluid interleukins-1 in endometriosis: A case-control study // *J. Res. Med. Sci.* 2014. Vol. 19 (12). P. 1145–1149. [PMID: 25709655]
12. Sourial S., Tempest N., Hapangama D.K. Theories on the pathogenesis of endometriosis // *Int. J. Reprod. Med.* 2014. Vol. 2014. P. 179515. [PMID: 25709655]
13. Tarverdan N., Rucke M., Szekeres-Bartho J. et al. Neuroendocrine circuitry and endometriosis: progesterone derivative dampens corticotropin-releasing hormone-induced inflammation by peritoneal cells in vitro // *J. Mol. Med.* 2010. Vol. 88. P. 267–278.
14. Aznarova Y.B., Zhuravskaya M.B., Roberts T.K. Molecular aspects of development and regulation of endometriosis // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2014. Vol. 12. P. 50. [PMID: 24927733]
15. Wang B., Sheng J.Z., He R.H. et al. High expression of L-selectin ligand in secretory endometrium is associated with better endometrial receptivity and facilitates embryo implantation in human beings // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2008. Vol. 60 (2). P. 127–134. [PMID: 18573193]
16. Xiao Y., Yang X.L., Sun X. et al. Expression of integrin beta3 and osteopontin in endometrium of patients with adenomyosis // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2009. Vol. 44 (5). P. 354–358.
17. Борулскава Д.В. и др. Эндометриоз и бесплодие // Проблемы репродукции. 2011. №2. С. 69–73.
18. Wang H., Gorpudolo N., Behr B. The role of prolactin- and endometriosis-associated infertility // *Obstet. Gynecol. Surv.* 2009. Vol. 64 (8). P. 542–547. [PMID: 19624865]
19. Ozkan S., Murk W., Arici A. Endometriosis and infertility: epidemiology and evidence-based treatments // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006. Vol. 1127. P. 92–100. [PMID: 18443335]
20. Christodoulakis G., Augoulea A., Lambrinoudaki I. et al. Pathogenesis of endometriosis: the role of defective immunosurveillance // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health. Care*. 2007. Vol. 12 (3). P. 194–202. [PMID: 17763257]
21. Jacobson T.Z., Dufly J.M., Barlow D. et al. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. Iss. 1. Art. No. CD001398. [PMID: 20091519]
22. Matthew L.M. et al. Endometriosis and Infertility: A review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2012. Vol. 39 (4). P. 535–549. [PMID: 23122559]
23. Loverro G., Carriero C., Rossi A.C. et al. A randomized study comparing triptorelin or expectant management following conservative laparoscopic surgery for symptomatic stage III–IV endometriosis // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2008. Vol. 136 (2). P. 194–198. [PMID: 17178165]
24. Сукот Т.Т., Топушану М.А., Громова О.А. и др. Механизмы механизмы диогестерона (диогестона) ч. Исследование селективности взаимодействия диогестерона с прогестероновыми рецепторами методами молекулярной механики // Проблемы репродукции. 2010. №1. С. 14–23.

25. Giudice L.C., Evers J.L.H., Healy D.L. Endometriosis: Science and Practice. Wiley-Blackwell, 2012. 600 p.
26. Kim M.J., Shin H.J., Won K.A. et al. Progesterone produces antinociceptive and neuroprotective effects in rats with microinjected lipopolysaccharide in the trigeminal nerve root // *Mol. Pain*. 2012. Vol. 8. P. 16. [PMID: 22429647]
27. Raghupathy R., Al Mutawa E., Makhseed M. et al. Redirection of cytokine production by lymphocytes from women with pre-term delivery by dyogestosterone // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2007. Vol. 58 (1). P. 31–38. [PMID: 17565545]
28. Vasekova L., Tanabe A., Terada H. et al. Decrin induced by progesterone plays a crucial role in suppressing endometriosis // *J. Endocrinol.* 2014. Vol. 223 (2). P. 203–216. [PMID: 25244916]
29. Van der Linden M., Buckingham K., Farquhar C. et al. Luteal phase support for assisted reproduction cycles // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011. Iss. 10. Art. No. CD009154. [PMID: 21975790]
30. Rana A., Pawar V.C. Modulating fertility outcome in assisted reproductive technologies by the use of dyogestosterone // *Gynecol. Endocrinol.* 2007. Vol. 23 (1). P. 68–72. [PMID: 17943542]
31. «Эндометриоз: эмпирическая терапия?» Бриль Ю.А.
32. Johnson N.P., Hummelshøj L. Consensus on current management of endometriosis // *Hum. Reprod.* 2013. Jun. Vol. 28 (6). P. 1552–1558.
33. Wykes C.B., Clark T.J., Khan K.S. Accuracy of laparoscopy in the diagnosis of endometriosis: a systematic quantitative review // *BJOG*. 2004. Vol. 111 (11). P. 1204–1212.
34. Vercellini P., Giussy B. Comparison of contraceptive ring and patch for the treatment of symptomatic endometriosis // *Fertil. Steril.* 2010. Vol. 93 (7). P. 2150–2161.
35. Stratton P., Berkley K.J. Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications // *Hum. Reprod. Update*. 2011. Vol. 17 (3). P. 327–346.
36. Guo S.W. Recurrence of endometriosis and its control // *Hum. Reprod. Update*. 2009. Vol. 15. P. 441–461.
37. Эндометриоз: диагностика, лечение, реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. 2013. С. 36. — URL: <http://www.ncsag.ru/upload/obrazovanie/16.pdf>.
38. Vercellini P., Beretta P., Franchi M. et al. Recurrence of endometriosis: a plea for prevention based on pathogenetic, epidemiological and clinical evidence // *Reprod. Biomed.* 2010. Vol. 21. P. 259–265.
39. Shukla K. et al. Surgical treatment of endometriosis: a 7-year follow-up on the requirement for further surgery // *Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 111. P. 1285–1292.
40. Vercellini P., Beretta P., Franchi M. et al. Recurrence of ovarian endometriosis and anatomical location of the primary lesion // *Fertil. Steril.* 2001. Vol. 75. P. 136–140.
41. Koga K., Takemura Y., Osuga Y. et al. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision // *Hum. Reprod.* 2006. Vol. 21. P. 2177–2174.
42. Susacchi M., Ripamini J., Somigliana E. et al. Postoperative ovarian failure after laparoscopic excision of bilateral endometriomas // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006. Vol. 195. P. 421–425.
43. Lee D.-Y., Young Kim N., Jae Kim M. et al. Effects of laparoscopic surgery on serum anti-Müllerian hormone levels in reproductive-aged women with endometrioma // *Gynecol. Endocrinol.* 2011. Vol. 27 (10). P. 733–736.
44. Унянган А.И., Сидорова И.С., Коган Е.А. Активный и неактивный аденомиоз: клинико-морфологические варианты развития, дифференцированный подход к терапии // *Акушерство. Гинекология. Репродукция*. 2012. 7. №2. С. 25–30.
45. Адамян Л.В., Андреева Е.Н. Эндометриоз. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 731 с.
46. Тихомиров А.И. Новая концепция возможного патогенеза эндометриоза. Обсуждение профилактики // *PMJX*. 2012. №1. С. 6.
47. Sarachchandra M., Mabrouk M. et al. Long-term cyclic and continuous oral contraceptive therapy and endometrioma recurrence: a randomised, controlled trial // *Fertil. Steril.* 2010. Vol. 93. P. 52–56.
48. Rogers P.A.W., D'Hooghe T.M. et al. Priorities for Endometriosis Research: Recommendations from an International Consensus // *Workshop. Reprod. Sci.* 2009. Vol. 16. P. 335–346.
49. Nioham K.E. et al. World Endometriosis Research Foundation Global Study of Women's Health consortium. A multicenter study across ten countries // *Fertil. Steril.* 2011. Vol. 96 (2). P. 366–373.
50. Shindker A.E. Non-contraceptive benefits of hormonal contraception // *Min. Gynecol.* 2010. Vol. 62. P. 319–329.
51. Leyland N. et al. Endometriosis: Diagnosis and Management // *Clinical Practice Guideline*. 2010. Vol. 32 (7). P. 1–27.
52. Прилепская В.Н. Гормональная контрацепция. Клинические лекции. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. С. 204–241.
53. Ruan X., Seeger H., Mueck A.O. The pharmacology of dienogest. *Stat. Med.* 2011. Vol. 30 (12). P. 3237–3244.
56. Mori T., Ito F., Matsushita A. et al. Dienogest reduces HSD17B1 expression and activity in endometriosis // *J. Endocrinol.* 2015. Mar. 12. [pii: JOE-15-0052. Epub ahead of print.].
57. Octet M., Berboas-Martin B., Elger W. et al. A19-norprogesterin with a 17-ethinyl group. Dienogest from a pharmacodynamic. *Med. Actual // Drugs Today*. 1995. Vol. 31. P. 499–516.
58. Schleussner E., Michels W., Betteg S., Klinger G. // *Dienogest. Preclinical and clinical Features of a Unique Progestogen*, 2nd Edition / Teichmann A.T. (ed.). Berlin: Walter de Gruyter, 1995. P. 171–179.
59. Schweppe K.W. (ed.). Berlin: World Congress on Endometriosis // VI World Congress on Endometriosis (Quebec City, 3–4 July 1998). Quebec, 1998. P. 76.
30. Tasuku H., Mikio M., Yuji T. et al. Dienogest is as effective as in-transanal busulene acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis — a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial // *Fertil. Steril.* 2009. Vol. 91 (3). P. 675–681.
31. Wagauchi T., Ito F., Matsushita A. et al. Dienogest with oral contraceptives // *Drugs*. 2004. Vol. 64 (21). P. 2447–2462.
32. Jeng C.J., Chuang L., Shen J. A comparison of progestogens or oral contraceptives and gonadotropin-releasing hormone agonists for the treatment of endometriosis: a systematic review // *Expert Opin. Pharmacother.* 2014. Vol. 15 (6). P. 767–773.
33. Wagauchi T., Ito F., Kuroki Y. et al. The use of reproductive medicine technologies for the rehabilitation of the patients presenting with endometriosis/external genitalia // *Yopr. Kurorol. Fiziocrit. Lech. Fiz. Ukol.* 2012. Vol. 3. P. 26–29.
34. Vercellini P., De Giorgi O., Mosconi P. et al. Dienogest a continuous monophasic oral contraceptives in the treatment of recurrent pelvic pain associated with endometriosis // *Hum. Reprod.* 2007. Vol. 22 (1). P. 247–2462.
35. Klipping C. et al. Long-term tolerability of ethinylestradiol 20 µg/dispirenone 3 mg in a flexible extended regimen: results from a randomised, controlled, multicentre study // *J. Fam. Plan. Rep. Prod. Health Care*. 2012. Vol. 38. P. 84–93.
36. Rogers P.A., D'Hooghe T.M., Fazleabas A. et al. Defining future directions for endometriosis research: workshop report from the 2011 World Congress of Endometriosis in Montpellier, France // *Reprod. Sci.* 2013. May. Vol. 20 (5). P. 483–489.

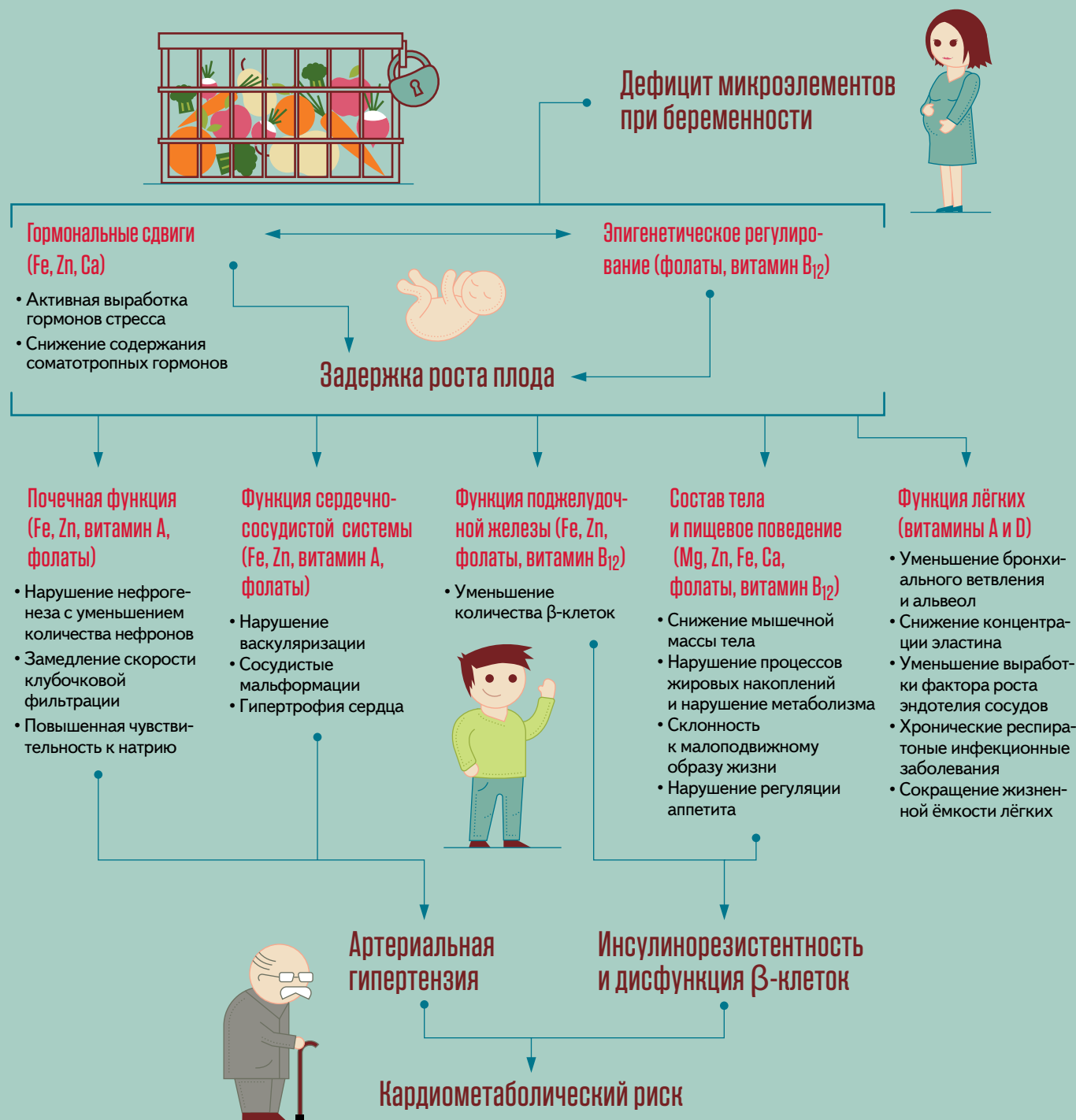
37. Hudelist G., Fritzer N., Thomas A. et al. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences // *Hum. Reprod.* 2012. Dec. Vol. 27 (12). P. 3412–3426.
38. Arruda M.S., Petta C.A., Abramo M.S., Benetti-Pinto C.L. Time elapsed from onset of symptoms to diagnosis of endometriosis in a cohort study of Brazilian women // *Hum. Reprod.* 2003. Apr. Vol. 18 (4). P. 756–759.

«Суррогатные» колонизаторы: эффект трыонско-го коня» Радзинский В.Е., Добрецова Т.А.

1. McFall-Ngai M. et al. Animals in a bacterial world, a new imperative for the life sciences // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2013. Vol. 110. P. 3229–3236. [PMID: 23391737]
2. Madioano P.N., Bobetis Y.A., Offenbacher S. Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease: pathogenic mechanisms // *J. Periodontol.* 2013. Vol. 84 (4). P. S170–180. [PMID: 23631577]
3. Tissier H. Recherches sur la flore intestinale des nourrissons (État Normal Et Pathologique) // *Thesis*, ed. G. Carre, C. Naud. Paris, 1900.
4. Wassenar T.M., Panigrahi P. Is a foetus developing in a sterile environment? // *Lett. Appl. Microbiol.* 2014. Vol. 59 (6). P. 572–579. [PMID: 25273800]
5. Aagaard K. et al. The placenta harbors a unique microbiome // *Sci. Transl. Med.* 2014. Vol. 6 (237). P. 237–265. [PMID: 24484255]
6. Donders G. G. Treatment of bacterial vaginosis: what we have and what we miss // *Expert Opin. Pharmacother.* 2014. Vol. 15 (5). P. 645–657. [PMID: 24519850]
7. Communicating Current Research and Educational Topics and Trends in Applied Microbiology // A. Méndez-Vilas (Ed.). Netherlands: FORMATEX, 2007. 467 p.
8. Reid G. et al. Oral probiotics can resolve urogenital infections // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2001. Vol. 30 (1). P. 49–52. [PMID: 11172991]
9. Chan R.C., Bruce A.W., Reid G. Adherence of cervical, vaginal and distal urethral normal microbial flora to human uroepithelial cells and the inhibition of adherence of gram-negative uropathogens by competitive exclusion // *J. Urol.* 1984. Vol. 131 (3). P. 596–601. [PMID: 6422061]
10. Reid G., Bruce A.W. Selection of lactobacilli strains for urogenital probiotic applications // *J. Infect. Dis.* 2001. Vol. 183 (1). P. S77–80. [PMID: 11171021]
11. Gardiner G.E. et al. Oral administration of the probiotic combination Lactobacillus rhamnosus GR-1 and L. fermentum RC-14 for human intestinal applications // *International Dairy Journal*. 2002. Vol. 12 (2–3). P. 181–196. [PMID: 1262848]
12. Reid G. et al. Oral use of Lactobacillus rhamnosus GR-1 and L. fermentum RC-14 significantly alters vaginal flora: randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2003. Vol. 35 (2). P. 131–134. [PMID: 1282548]
13. Gilbert S.F., Sapp J., Tauber A.I. A symbiotic view of life: we have never been individuals // *Q. Rev. Biol.* 2012. Vol. 87 (4). P. 325–3241. [PMID: 23379797]
14. Frankel C.L. et al. Obesity prevalence in relation to gut microbial environments capable of producing equal or D-desmethyl angeliol from the isoflavone daidzein // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2014. Vol. 68. P. 526–530. [PMID: 24569543]
15. Gilbert S.F. A holobiont birth narrative: the epigenetic transmission of the human microbiome // *Front. Genet.* 2014. Vol. 5 (9). P. 282. [PMID: 25191338]
16. Gregor Reid talks about the benefits of probiotics. special topics interview: June 2010. Sciencewatch, 2010. — URL: <http://archive.sciencewatch.com/ana/st/probiotics/10JunProReid/>.
17. Henderson B., Wilson M. Homo bacteriens and a network of surprises // *J. Med. Microbiol.* 1996. Vol. 45. P. 393–394. [PMID: 8958241]
18. Марков А.В. Содружество в эволюции // *Экология и жизнь*. 2009. №7–8. — URL: <http://elenty.ru/lib/430868>.
19. Vighi G. Allergy and the gastrointestinal system // *Clin. Exp. Immunol.* 2008. Vol. 153 (1). P. 3–6. [PMID: PMC2515351]
20. Strachan D.P. Hay fever, hygiene, and household size // *BMJ*. 1989. Vol. 299. P. 1259–1260. [PMID: 2513902]
21. Garn H., Renz H. Epidemiological and immunological evidence for the hygiene hypothesis // *Immunobiology*. 2007. Vol. 212 (6). P. 441–452. [PMID: 17544829]
22. Blaser M.J., Falkow S. What are the consequences of the disappearing human microbiota? *Nat. Rev. Microbiol.* 2009. Vol. 7. P. 887–894. [PMID: 19898491]
23. Finkhouser L.J., Bordenstein S.R. Mom knows best: the universality of maternal microbial transmission // *PLoS Biol.* 2013. Vol. 11 (6). P. e1001631. [PMID: 23978878]
24. Goswales M.J. Meconium microbiota types dominated by lactic acid or enteric bacteria are differentially associated with maternal eczema and respiratory problems in infants // *Clin. Exp. Allergy*. 2013. Vol. 43 (2). P. 198–211. [PMID: 24569543]
25. Prince A.L. et al. The microbiome, parturition, and timing of microbial colonization: more questions than answers // *J. Reprod. Immunol.* 2014. Vol. 104–105. P. 12–19. [PMID: 24793616]
26. Jiménez E. et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? // *Res. Microbiol.* 2008. Vol. 159 (3). P. 187–93. [PMID: 18281199]
27. Stout M.J. et al. Identification of intracellular bacteria in the placental plate of human placenta in term and preterm pregnancies // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 208 (3). P. 226e1–226e7. [PMID: 2333552]
28. Reid G., Burton J., Devillard E. The rationale for probiotics in female urogenital health // *MedGenMed*. 2004. Vol. 6 (1). P. 49. [PMID: 15208560]
29. Reid G. Microbiota restoration: natural and supplemented recovery of human microbial communities // *Nat. Rev. Microbiol.* 2011. Vol. 9 (1). P. 27–38. [PMID: 2113182]
30. All Nabel Laureates in Physiology or Medicine. — URL: <http://www.nobelprizemuseum.org/wp-content/uploads/2014/08/laureates.pdf>.
31. Steinman R.M., Cohn Z.A. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution // *J. Exp. Med.* 1973. Vol.

- National Health And Nutrition Examination Survey, 2003–2006 // J. Infect. Dis. 2011. Vol. 204 (4). P. 566–573. [PMID: 21791659]
2. Кедрова А.Г., Левасова С.А., Челюкова Н.Н. Оптимизация медикаментозной терапии начальных повреждений эпителии шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека // Акушерство и гинекология. 2014. №8. С. 88–93.
3. Прилепская В.Н., Костава М.Н. Возможности терапии папилломавирусной инфекции // РМЖ. 2009. Т. 17. №1. С. 1–4.
4. Park J.Y., Lee K.H., Dong S.M. et al. The association of pre-conization high-risk HPV load and the persistence of HPV infection and persistence/recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after conization // J. Gynecol. Oncol. 2008. Vol. 108 (3). P. 449–554. [PMID: 181717929]
5. Клинишкова Т.В., Самосудова И.В., Турчанов Д.В. Результаты лечения больных с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями высокой степени тяжести, ассоциированных с вирусом папилломы человека // Гинекология. 2008. Т. 14. №4. С. 62–66.
6. Минкина Г.Н. Квадрантная вакцина против вируса папилломы человека: вакцинация женщин среднего возраста // Медицинский журнал. 2010. №2. С. 271–273.
7. Nakazato I., Hirayasu T., Kamada Y. et al. Carcinoma of the lung in Okinawa, Japan: with special reference to squamous cell carcinoma and squamous metaplasia // J. Pathol. Int. 1997. Vol. 47. P. 659–672. [PMID: 931099]
8. Tshukho K., Nakazato I., Hirayasu T. et al. Human papillomavirus DNA in adenocarcinoma carcinoma of the lung // J. Clin. Pathol. 1998. Vol. 51. P. 741–749. [PMID: 10023336]
9. Елисеева М.Ю., Мынбаева О.Д. Ваксинационная иммуотерапия при ВПЧ-ассоциированных поражениях слизистых оболочек и кожи уrogenитальной и перанальной локализации // Лечащий врач. 2010. №11. С. 2–11.
10. Королёвская Л.И., Анисенкова Е.В., Бабаева А.А., Новиков В.В. Расторбионы дифференцировочные молекулы аденовирусного иммунного ответа у больных ЦМ, микроинвазиями и инвазивными раком шейки матки // Материалы глобального онкологического форума EAO, М., 2012. 95 с.
11. Унянзя А.Л., Сидорова И.С., Коссович Ю.М. и др. Роль сочетания ВПЧ-инфекции и хронического эндометрита в патогенезе злокачественных опухолей эндометрия // StatusPraesens. 2012. №3 (9). С. 23–26.
12. Протоколы ведения больных. Инфекции, передаваемые половым путём / под ред. В.И. Кислиной. М.: НБЮДИМЕД. 2014. 464 с.
13. Назарова Н.М., Бастаева Н.В., Прилепская В.Н. и др. Новые направления и дискуссионные вопросы диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией // Акушерство и гинекология. 2012. №3. С. 10–16.
14. Georgala S., Katalous A.C., Belfon A. et al. Oral inosiplex in the treatment of cervical condylomata acuminata: a randomised placebo-controlled trial // BJOG. 2006. Vol. 113 (9). P. 1088–1091. [PMID: 16956341]
15. Кедрова А.Г., Поддостов Ю.И., Кузнецов В.В. и др. Роль противовирусной терапии в комплексном лечении больных инвазивными дисплазиями и инвазивным раком шейки матки // Гинекология. 2005. №7 (3). P. 170–173.
16. Nelmark A.J., Shelkoviakova N.V., Nelmark B.A., Sizov K.A. The role of human papilloma virus in development of chronic krauroititis and vulvodynia in females: perspectives of immunomodulating therapy // Urologia. 2012. Mar-Apr. Vol. 2. P. 35–36. [PMID: 22876651]
17. Fox P.A., Tung M.Y. Human papillomavirus: burden of illness and treatment cost considerations // Am. J. Clin. Dermatol. 2005. Vol. 6 (6). P. 365–381. [PMID: 16343025]
18. Роговская С.И., Терехова В.И. Клинические аспекты плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки // Акушерство и гинекология. 2013. №2. С. 139–143.
19. Инструкция по медицинскому применению препарата «Изопринозин». — URL: <http://www.teva.ru/upload/iblock/a72/ууухр9q5q%20bbsqesq%20ydbpaxgtam.pdf>.
20. Кедрова А.Г., Левасова С.А., Челюкова Н.Н. Оптимизация медикаментозной терапии начальных повреждений эпителии шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека // Consilium Medicum. 2014. №6. С. 88–92.
21. РЛС. Энциклопедия лекарств 2015. Вып. 23 / под ред. Г. Вышковского. М.: РЛС-Медиа. 2014. С. 1368.
22. Isoprinidine. Neurpharm Pharmaceuticals Ltd. — URL: <http://www.corporationneurpharm.com/eng/history>.
23. Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Седова М.С. и др. Клинико-иммунологическая эффективность применения инозина пранобекса при острых респираторных инфекциях у детей с атопической бронхиальной астмой // Педиатрическая фармакология. 2010. Т. 7. №3. С. 56–65.
24. Gotlibovska-Wazurzyniak M., Markiewicz K., Kozar A. et al. Immunological and clinical study on therapeutic efficacy of inosine pranobex // Pol. Merk. Lekarski. 2005. Vol. 19 (111). P. 379–382. [PMID: 16358878]
25. Petersen I., Klein F. HPV in non-gynecological tumors // Pathology. 2008. Vol. 29 (2). S. 118–122. [PMID: 1903986]
26. Whitaker N.J., Glen W.K., Sahudin A. et al. Human papillomavirus and Epstein-Barr virus in prostate cancer: colocalizes indicate potential oncogenic influences of human papillomavirus in prostate cancer // Prostate. 2012. Vol. 73 (3). P. 236–241. [PMID: 22851253]
30. IFPRI. Actions and accountability to accelerate the World's progress on Nutrition. Global Nutrition Report 2014. Washington: International Food Policy Research Institute. 2014. 100 p.
31. Allen L.H., Pearson J.M. The Maternal Micronutrient Supplement Impact on Growth: Impact of multiple micronutrient versus iron-folic acid supplements on maternal anemia and micronutrient status in pregnancy // Food Nutr. Bull. 2009. Vol. 30. P. S527–S532.
32. Christian P., Murray-Kolb L.E., Khutry S. et al. Prenatal micronutrient supplementation and intellectual and motor function in early school-aged children in Nepal // J. Am. Med. Assoc. 2010. Vol. 304. P. 2716–2723. [PMID: 2117508]
33. Williams P.J., Bulmer J.N., Innes B.A., Broughton-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. [PMID: 21340824]
34. Farouei M., Robertson C., Whitaker J. et al. Maternal Hb during pregnancy and offspring's educational achievement: A prospective cohort study over 30 years // Br. J. Nutr. 2010. Vol. 104. P. 1363–1368. [PMID: 20522275]
35. Berti C., Biesalski H.K., Gärtner R. et al. Micronutrients in pregnancy: Current knowledge and unresolved questions // Clin. Nutr. 2011. Vol. 30. P. 689–701.
36. Stevens G.A., Finucane M.M., DeRegil L.M. et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995–2011: A systematic analysis of population-representative data // Lancet Glob. Health. 2013. Vol. 1. P. e16–e25. [PMID: 25103581]
37. Hansen H., Rybo G. Folic acid dosage in prophylactic treatment during pregnancy // Acta. Obstet. Gynecol. Scand. 1967. Vol. 46. P. 107–112. [PMID: 4865965]
38. DeRegil L.M., Fernandez-Gaxiola A.C., Dowswell T., Pena-Rosas J.P. Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects // Cochrane Database Syst. Rev. 2010. Iss. 10. Art. No. CD007950. [PMCID: PMC4160020]
39. Shamkani W.A., Jafar N.S., Narayanan S.R., Rajappan A.K. Acute Myocardial Infarction in a Young Lady due to Vitamin B12 Deficiency Induced Hyperhomocysteinemia // J. Heart Vasc. 2015. Vol. 16 (1). P. 25–29. [PMID: 2538876]
40. Kalhan S.C. One-carbon metabolism, fetal growth and long-term consequences // Nestle Nutr. Inst. Workshop. Ser. 2013. Vol. 74. P. 127–138. [PMID: 23887111]
41. Patrick L.R. Restless legs syndrome: pathophysiology and the role of iron and folate // Altern. Med. Rev. 2007. Vol. 12 (2). P. 101–112. [PMID: 17604457]
42. Sheridan M., Jamieson A. Life Threatening Folic Acid Deficiency: Diogenes syndrome in a young woman? // Am. J. Med. 2015. [Epub ahead of print; PMID: 25863152]
43. Rydeck F., Rahman A., Grandjean M. et al. Maternal urinary iodine concentration up to 1.0 mg/L is positively associated with birth weight, length, and head circumference of male offspring // J. Nutr. 2014. Vol. 144. P. 1438–1444. [PMID: 25031330]
44. Rohner F., Zimmermann M., Jooste P. et al. Biomarkers of nutrition for development — iodine review // J. Nutr. 2014. Vol. 144. P. 1322S–1342S.
45. Bhutta Z.A., Das J.K., Rizvi A. Evidence-based interventions for improvement of maternal and child nutrition: What can be done and at what cost? // Lancet. 2013. Vol. 382. P. 452–477. [PMID: 23746776]
46. Intervention strategies to address multiple micronutrient deficiencies in pregnancy. In: Meeting Micronutrient Requirements for Health and Development / Z. Bhutta, R. Hurrell, I. Rosenberg, Switzerland: NNI Workshop Series, 2012. Vol. 70. P. 61–73.
47. Duggan C., Srinivasan K., Thomas T. et al. Vitamin B12 supplementation during pregnancy and early lactation increases maternal, breast milk, and infant measures of vitamin B12 status // J. Nutr. 2014. Vol. 144. P. 758–764. [PMID: 2459885]
48. Agarwal A., Seckman L.H. The role of antioxidant therapy in the treatment of male infertility // Hum. Fertil. (Camb). 2010. Vol. 13 (4). P. 217–225. [PMID: 21171931]
49. Витамин и кофермент: учеб. пособие. Ч. 2 / В.А. Смирнов, Ю.Н. Климонкин. Самара: СГТУ. 2008. 91 с.
50. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации: методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08 от 18.12.2008.
51. Global prevalence of vitamin A deficiency in populations at risk 1995–2005: WHO global database on vitamin A deficiency. Geneva: WHO, 2009. 55 p.
52. West K.P. Jr. et al. Double blind, cluster randomised trial of low dose supplementation with vitamin A or beta carotene on mortality related to pregnancy in Nepal // BMJ. 1999. Vol. 318 (7183). P. 570–575. [PMCID: PMC27760]
53. Wei S.O. et al. Longitudinal vitamin D status in pregnancy and the risk of pre-eclampsia // BJOG. 2012. Vol. 119. P. 832–839. [PMID: 22462614]
54. Zhang C. et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus // PLoS One. 2008. Vol. 3. P. e3753. [PMID: 19015731]
55. Dawodu A., Nath R. High prevalence of moderately severe vitamin D deficiency in preterm infants // Pediatr Int. 2011. Vol. 53. P. 207–210. [PMID: 20667028]
56. Leflaer E.R., Vrijlkotte T.G., Van Eijden M. Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to fetal and neonatal growth: results of the multi-ethnic Amsterdam Born Children and their Development cohort // Br. J. Nutr. 2010. Vol. 104. P. 108–117. [PMID: 20193097]
57. Al-Enadi S., Hammoud M. Vitamin D study in pregnant women and their babies // J. Qatar. Med. J. 2013. Vol. 13 (1). P. 32–37. [PMID: 25003056]
58. Ota K., Dambavea S., Han A.R. et al. Vitamin D deficiency may be a risk factor for recurrent pregnancy losses by increasing cellular immunity and autoimmunity // Hum. Reprod. 2014. Vol. 29 (2). P. 208–219. [PMID: 24277747]
59. Ahsan U., Kamran Z., Raza I. et al. Role of selenium in male reproduction — a review // Anim. Reprod. Sci. 2014. Vol. 146 (1–2). P. 55–62. [PMID: 24613033]
60. Rayman M.P., Bath S.C., Westaway J. Selenium status in UK pregnant women and its relationship with hypertensive conditions of pregnancy // Br. J. Nutr. 2015. Vol. 9. P. 1–10. [PMID: 25571960]
61. Mori R., Ota E., Middleton P. et al. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome // Cochrane Database Syst. Rev. 2012. Iss. 7. Art. No. CD000230. [PMID: 25642969]
62. Brough L., Rees G.A., Crawford M.A. Effect of multiple-micronutrient supplementation on maternal nutrient status, infant birth weight and gestational age at birth in a low-income, multi-ethnic population // Br. J. Nutr. 2010. Vol. 104 (3). P. 437–445. [PMID: 20412605]
43. Independent Research on Midwives' Recommendation. — URL: http://www.vitabiotics.com/pregnacare/midwives_recommend/.
44. Baumann Kreuziger L.M., Morton C.T., Reding M.T. Is prophylaxis required for delivery in women with factor VII deficiency? // Haemophilia. 2013. Vol. 19 (6). P. 827–832. [PMID: 23607277]
45. Chraïbi Z., Ouldamer L., Body G., Bacq Y. Hyperemesis gravidarum: a ten-year French retrospective study of 109 patients // Presse Med. 2015. Vol. 44 (1). P. e13–22. [PMID: 25511653]
46. Toriello H.V., Erick M., Alessandrini J.L. et al. Maternal vitamin K deficient embryopathy: association with hyperemesis gravidarum and Crohn disease // Am. J. Med. Genet. A. 2013. Vol. 161A (3). P. 417–429.
47. Martín-López J.E., Carlos-Gil A.M., Rodríguez-López R. Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding of the newborn // Farm. Hosp. 2011. Vol. 35 (3). P. 148–155. [PMID: 2111646]
48. Almawi W.V., Al-Shaikh F.S., Melemedjian O.K., Almawi A.W. Protein Z, an anticoagulant protein with expanding role in reproductive biology // Reproduction. 2013. Vol. 146 (2). P. R73–80. [PMID: 23690629]
49. Ladipo O.A. Nutrition in pregnancy: Mineral and vitamin supplements // Am. J. Clin. Nutr. 2000. Vol. 72. P. 280S–290S. [PMID: 10871594]
50. Christian P., Stewart C.P. Maternal micronutrient deficiency, fetal development, and risk of chronic disease // J. Nutr. 2010. Vol. 140. P. 437–445. [PMID: 20071652]
51. Waterland R.A., Michels K.B. Epigenetic epidemiology of the developmental origins hypothesis // Ann. Rev. Nutr. 2007. Vol. 27. P. 363–388. [PMID: 17465856]
52. Sinclair C.D., Allegrucci C., Singh R. et al. DNA methylation, insulin resistance, and blood pressure in offspring determined by maternal periconceptional B vitamin and methionine status // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2007. Vol. 104. P. 19351–19356. [PMID: 18042717]
53. Parisi F., Laoreti A., Cetin I. Multiple micronutrient needs in pregnancy in industrialized countries // Ann. Nutr. Metab. 2014. Vol. 15 (1). P. 13–21. [PMID: 25227491]
54. Приказ Минздрава России от 14.09.2006 №662 «Об утверждении стандарта медицинской помощи женщинам с нормальным течением беременности».
55. Мызгин А.В. Социальные риски медикализации беременности: автореф. дис. ... канд. социол. наук. Волгоград, 2012. 8 с.
56. Сидорова И.С., Унянзя А.Л. Роль витаминно-минерального комплекса в прегравидарной подготовке, при беременности и лактации // Гинекология. 2009. Т. 8 (2). С. 69–72.
57. Фоданова И.Ю. Необходимость и некоторые особенности прегравидарной подготовки в современных условиях // Гинекология. 2009. Т. 11 (1). С. 1678.
- «СОСИ «эпидемия» ВПЧ» Рябинкина Т.С.
1. Boyd P.A., Haessler M., Barisic I. et al. Paper 1: the EUROCAT network — organization and processes // Birth. Defects Res. A Clin. Mol. Teratol. 2011. Vol. 91. Suppl. 1. P. S2–15. [PMID: 21384531]
2. БОС. Информационный бюллетень №370. Январь 2014 г. — URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/ru/>.
3. Сидорова И.С. Дефицит витаминов группы В в структуре прегравидарной подготовки и клинической картины маловесного новорожденного в целом по Российской Федерации в IV квартале 2014 года. Росстат, 2014. — URL: http://www.gks.ru/bgd/free/b04_03/lsaw/Mos.exe/Stg/005/61.htm.
4. Самосудова И.В. Профилактика йоддефицитных заболеваний в России: современные аспекты проблемы // Л.Н. Самосудова, З.А. Касаткина. Доктор. Ру. Гинекология, Эндокринология. 2010. №7 (58). Ч. II: Эндокринология. С. 21–25.
5. Patterson D. Folate metabolism and the risk of Down syndrome // Downs Syndr. Res Pract. 2008. Vol. 12 (2). P. 93–97. [PMID: 19026278]
6. Saleno P., Bianchi F., Pierini A., Baldi F. et al. Folic acid and congenital malformation: scientific evidence and public health strategies // Ann Ig. 2008. Vol. 20 (6). P. 519–530. [PMID: 19238877]
7. Surén P., Roth C., Bressanhan M. et al. Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children // J. Am. J. Clin. 2013. Vol. 309 (6). P. 570–577. [PMID: 23403681]
8. Van Beynum I.M., Kapusta L., Bakker M.K. 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. P. 464–471. [PMID: 19952004]
9. Малахова Л.И., Павлова Т.В. Генетические аспекты гестоза // Практическая медицина. 2011. №6 (1). С. 7–11.
10. Bergen N.E., Jaddoe V.W., Timmermans S. et al. Homocysteine and folate concentrations in early pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes: the generation r study // BJOG. 2012. May. Vol. 119 (6). P. 739–751. [PMID: 22489763]
11. Жакина У.В. Бесплодие у женщин в регионе с дефицитом йода // Успехи современного естествознания. 2014. №6. С. 35–36.
12. Метафолы в составе КОК — инновация в репродуктивное благополучие. Мировые новости: современная контрацепция как новые возможности прегравидарной подготовки // Т.В. Галкина, Х.О. Симонова; под ред. Б.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2013. 24 с.
13. Lamers Y., Prinz-Langenohl R., Brämssing 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. [PMID: 16825990]
14. Yang W., Shaw G.M., Carmichael S.L. et al. National Birth Defects Prevention Study. Nutrient intakes in women and congenital diaphragmatic hernia in their offspring // Birth Defects Res A Clin. Mol. Teratol. 2008. Vol. 82 (3). P. 131–138. [PMID: 18182171]
15. Smeets H.P., Rakshandehroo M., Verkleij-Hagoort A.C. et al. Maternal intake of fat, riboflavin and nicotinamide and the risk of having offspring with congenital heart defects // Eur. J. Nutr. 2008. Vol. 47 (7). P. 357–365. [PMID: 18779918]
16. Robitaille J., Carmichael S.L., Shaw G.M., Olney R.S. Maternal nutrient intake and risks for transverse and longitudinal limb deficiencies: data from the National Birth Defects Prevention Study, 1997–2003 // Birth Defects Res A Clin. Mol. Teratol. 2009. Vol. 85 (9). P. 773–779. [PMID: 19350655]
17. Vukojic M., Ocke M.C., Van der Spek P.J. et al. Maternal Western dietary patterns and the risk of developing a cleft lip with or without a cleft palate // Obstet. Gynecol. 2007. Vol. 110 (2). Pt. 1. P. 378–384. [PMID: 1766614]
18. Коваленко В.М., Вржеская А.А., Спиринев В.Б. Изменения обеспеченности витаминами взрослого населения Российской Федерации за 1987–2009 гг. (К 40-летию лаборатории витаминов и минеральных веществ НИИ питания РАМН) // Вспр. питания. 2010. №79 (3). С. 68–72.
19. Nijmeijer A.H., Vollebregt S.E., Rasmussen S. et al. Folic acid and multivitamin supplement use and risk of placental abruption: a population-based registry study // Am. J. Epidemiol. 2008. Vol. 167 (7). P. 867–874. [PMID: 18187445]
20. Czeizel A.E. Periconceptional folic acid and multivitamin supplementation for the prevention of neural tube defects and other congenital abnormalities // J. Child Defect Res A Clin. Mol. Teratol. 2009. Vol. 85 (4). P. 260–268. [PMID: 19116112]
21. Nicolaides K.H. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks // Prenat. Diagn. 2011. Vol. 31. P. 7–15. [PMID: 21210475]
22. Ob-Gyns Recommend Chromosomal Microarray Analysis for Genetic Evaluation of Fetal Anomalies. — URL: http://www.acog.org/About_ACOG/News_Room/News_Releases/2013/Ob-Gyns_Recommend_Chromosomal_Microarray_Analysis.
23. Гнетцкая В.А., Гузев Г.Г., Канивев И.В. и др. Хромосомный микроматричный анализ как инструмент в практике современного генетического консультирования // Детская больница. 2013. №4. С. 55–59.
24. Clucker T., Schlade-Bartuska J., Eyraud P. et al. Uniparental disomy: can SNP array data be used for diagnosis? // Genetics in Medicine. 2012. Vol. 14. P. 753–756. [PMID: 22538256]
25. Rajcan-Separovic E. Chromosome microarrays in human reproduction // Human Reproduction Update. 2012. Vol. 18 (5). P. 555–567. [PMID: 22661549]
26. Stephanie C.V. et al. Size-based molecular diagnostics using plasma DNA for noninvasive prenatal testing // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2014. Vol. 111 (23). P. 8583–8588. [PMID: 24843150]
27. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации, утвержденные главным санитарным врачом РФ Г.И. Отенко».
- «Единый знаменатель клинических трактовок» Гагаев Ч.Г., Рябинкина Т.С., Добрецова Т.А.
1. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2011. 688 с.
2. Levene M.J., Chervenak F.A. Fetal and neonatal neurology and neurosurgery. 4th ed. Netherlands: Elsevier Science, 2009. P. 506–527.
3. Cuddeback V. et al. Open access intrapartum CTG database // BMC Pregnancy Childbirth. 2014. Vol. 13 (14). P. 16. [PMID: 24183877]
4. Sartwell T.P., Johnston J.C. Cerebral Palsy Litigation: Change Course or Abandon Ship // Journal of Child Neurology. 2014. [Epub ahead of print]
5. Redman C.W.G., Moulden M. Avoiding CTG misinterpretation: A review of the latest Daves-Redman CTG analysis // BMJ, 2014. [Epub ahead of print]
6. Grivell R.M. et al. Antenatal cardiotography for fetal assessment. Cochrane Database Syst. Rev. 2012. Iss. 12 (12). Art. No. CD007863. [PMID: 23325650]
7. Bogdanovic G. M. et al. Cardiotography in the prognosis of perinatal outcome // Med Arch. 2014. Vol. 68 (2). P. 102–105. [PMID: 24397332]
8. Lozano R. et al. Progress towards Millennium Development Goals 4 and 5 on maternal and child mortality: an updated systematic analysis // Lancet. 2011. Vol. 378 (9797). P. 1139–65. [PMID: 21937100]
9. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition // Obstet. Gynecol. 2014. Vol. 123 (4). P. 896–901. [PMID: 24785633]
10. Alessandra Meloni, Vito Corleone, Sara Francesca Deiana, Rossella Mereu, Giuliana Palmas, Vassilios Fanos, Gian Benedetto Meis. Asphyxia from the eyes of the Obstetrician // JPNM. 2014. Vol. 3 (2). P. e303249.
11. Martin J.A. et al. Births: Final data for 2011 // Natl. Vital. Stat. Rep. 2013. Vol. 62 (1). P. 1–69. [PMID: 24974591]
12. Chiabi A. et al. Risk Factors for Birth Asphyxia in an Urban Health Facility in Cameroon // Iran. J. Child Neuro. 2013. Vol. 7 (3). P. 46–54. [PMID: 24665306]
13. Intrapartum Fetal Heart rate Monitoring Data Revised: April 2014. Section B. Clinical Guidelines. Western Australia: OGCCU, 2014. 4 p.
14. Jonsson M. et al. Metabolic acidosis at birth and suboptimal care — illustration of the gap between knowledge and clinical practice // BJOG. 2009. Vol. 116 (11). P. 1453–1460. [PMID: 19655149]
15. Микеева И.Г. и др. Активность биохимического маркера родového стресса дилипидилиптазы-4 в сыворотке крови здоровых новорожденных детей и их матерей // Педиатрия. 2013. №2. С. 6–10.
16. Cremer M. Ueber die direkte Ableitung der Aktionsströme des menschlichen Herzens vom oesophagus und door das elektrocardiogram des gatus // München med. Wchnscr. 1906. Vol. 553. P. 811–813.
17. Abdulhal E.W. et al. Non-Invasive Fetal Heart Rate Monitoring Techniques // Biomedical Science and Engineering. 2014. Vol. 2 (3). P. 53–57.
18. Street P., Dawes G.S., Moulden M., Redman C.W.G. Short-term variation in abnormal antenatal fetal heart rate records // Am. J. Obstet. Gynecol. 1991. Vol. 163 (3). P. 515–523.
19. CWO Redman, Improving assessment of fetal health // Clin. Serv. J. 2013.
20. Dawes G.S. Computerized measurement of fetal heart rate variation antenatally and in labour. In: Bonnar J, editor. Recent Advances in Obstetrics and Gynaecology. Vol. 17. London: Churchill Livingstone; 1992. P.57–68.
21. V. Serra J, Bellver M, Moulden C. W. G. Redman Computerized analysis of normal fetal heart rate pattern throughout gestation // Int J Obstet in Obstetrics & Gynecology. July 2009. Vol. 34. Iss. 1. P. 74–79.
22. Grivell R.M., Alfreivcz Z., Gyte G.M., Devane D. Antenatal cardiotography for fetal assessment // Cochrane Database Syst. Rev. 2012. Iss. 20 (1). Art. No. CD007863.
23. Alfreivcz Z., Devane D., Gyte G.M. Continuous cardiotography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour // Cochrane Database Syst Rev. 2013. Iss. 31 (5). Art. No. CD006066.
24. Радзинский В.Е., Князев С.А., Костин И.Н. Акушерский риск. Максимум информации — минимум опасности для матери и младенца М.: Эксмо, 2009. 288 с.
25. Interventions for care of healthy women and their babies during child birthing. NICE clinical guideline №190. New Zealand: NICE, 2014 — URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/cq190/resources/guidance-intrapartum-care-care-of-healthy-women-and-their-babies-during-childbirth-pdf>.
26. Smith V., Begley C.M., Clarke M., Devane D. Professional views of fetal monitoring during labour: a systematic review and thematic analysis // BMC Pregnancy Childbirth. 2012. Vol. 12 (12). P. 166.
27. Alfreivcz Z., Devane D., Gyte G.M. Continuous cardiotography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour // Cochrane Database Syst Rev. 2006. Iss. 18 (3). Art. No. CD006066.
- «Обманивая простоту» Оразмураев А.А., Дёмина О.А., Ковалёв А.А., Алаев Д.С.
1. Костин И.Н. Резервы снижения репродуктивных потерь в Российской Федерации: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2012. 48 с.
2. Федеральный закон Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
3. Приказ ЭЗ.1. Москва от 1 сентября 2011 г. №800 «О единой тактике диагностики и лечения неотложных состояний в период беременности, родов, послеродового периода и неотложных состояний в гинекологии в государственных учреждениях здравоохранения города Москвы».
4. Куликов А.В., Мартыросян С.В., Обосковала Т.А. Протокол неотложной помощи при кровотечениях в акушерстве. Екатеринбург: Уральский ГМУ, 2010. 28 с.

ДЕФИЦИТ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ У МАТЕРИ — ПОСЛЕДСТВИЯ ДЛЯ РЕБЁНКА НА ВСЮ ЖИЗНЬ*



* Darnton-Hill I., Uzonna C.M. Micronutrients in Pregnancy in Low and Middle Income Countries // Nutrients. 2015. Vol. 7. P. 1744–1768.