

АКУШЕРУ-ГИНЕКОЛОГУ – ВРАЧУ И ЧЕЛОВЕКУ

StatusPraesens

гинекология акушерство бесплодный брак

#3 [26] 06 / 2015 / StatusPraesens

ISSN 2074-2347
9 772074 234773
15003

тема
№
номера

Натурализация акушерства XXI века — мода или необходимость?

ВОЗ: как снизить частоту кесаревых? • Головная боль и контрацепция • 10 принципов счастья Пьера Дюкана • Домашние роды: можно ли совместить безопасность и комфорт • Мифы о тестостероне • Стрии: что можно с ними сделать? • Антибактериальная терапия: ни дня без пробиотиков • Пищевой экстрим при беременности: почему нет? • Клинические случаи сохранения беременности на фоне рака шейки матки



Уважаемые коллеги!

В наши дни распространённость операции кесарева сечения не может не вызывать тревогу. Для России, где при всех попытках государственного регулирования рождаемость всё равно остаётся невысокой, такая тенденция ещё более актуальна. Чрезмерное увлечение оперативным родоразрешением в угоду позиции «улучшение перинатальных показателей» многократно **увеличивает риски** для всех участников процесса: врач утрачивает профессиональный навык бережного акушерства, мать остаётся в зоне риска возникновения тромбоза, эмболии, кровотечений, новорождённый зачастую получает микрофлору не матери, а медицинского персонала, а потому рискует впоследствии оказаться менее устойчивым к ряду заболеваний, чем дети, рождённые естественным путём. Оптимальной **долей кесаревых сечений** следует признать **10–15%** — именно тогда существует возможность максимально использовать все достоинства этой операции для улучшения перинатальных исходов.

Целиком разделяя инициативу ВОЗ по сужению показаний к кесареву сечению по «желанию женщины», считаю, что именно **врачу** необходимо **объективно оценивать** все преимущества и недостатки каждого способа родоразрешения относительно каждой пациентки, вести порой трудную, но крайне необходимую разъяснительную работу с женщиной и её родными и, самое главное, брать на себя **ответственность** за принятое решение.

Резерв снижения частоты кесаревых сечений есть. И он заключается в грамотном ведении беременности, стратегии перинатального риска, маршрутизации беременных и рожениц. В этих реалиях у нас есть **все шансы** вернуть деторождение в естественное и максимально безопасное русло.

Директор Московского областного
научно-исследовательского института
акушерства и гинекологии,
акад. РАН **В.И. Краснополюский**

status

гинекология акушерство

#3 [26]

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 редакторы номера: Татьяна Анатольевна Добрецова,
Ольга Александровна Катаева

Выпускающий редактор: Наталья Лёвкина

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

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

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

Медицинские и литературные редакторы: Ольга Катаева, Татьяна Добрецова, Хильда
Симоновская, Ольга Руднева, Ирина Ипастова, Татьяна Рябинкина, Маргарита Труш,
Юлия Бриль, Елена Акуленко, Екатерина Серёгина

Отдел подписки: Юлия 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 июня 2015 г. / Адрес и телефон редакции: 105082, Москва, ул. Большая Почтовая, д. 26в, стр. 2, бизнес-центр PostelPlaza, оф. 618. Почтовый адрес: 105005, Москва, а/я 164. Тел. (499) 346 3902. E-mail: status@praesens.ru. Интернет-представительство: www.statuspraesens.ru. Официальное печатное издание Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Отпечатано в ЗАО «Алмаз-Пресс». Адрес: 109548, Москва, ул. Шосейная, д. 40 / Присланные рукописи и другие материалы не рецензируются и не возвращаются. Редакция оставляет за собой право не вступать в дискуссии. Мнение авторов может не совпадать с позицией редакции. Перепечатка материалов и иллюстраций из журнала возможна с письменного разрешения учредителя. При цитировании (ссылка на журнал «StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак» обязательна. Ответственность за содержание рекламы и публикаций «На правах рекламы» несут рекламодатели. 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)
Хамадьянов Ульфат Рахимьянович (Уфа)
Хамошина Марина Борисовна (Москва)
Хомасуридзе Арчил Георгиевич (Тбилиси, Грузия)
Цхай Виталий Борисович (Красноярск)
Шалина Раиса Ивановна (Москва)
Шварёв Евгений Григорьевич (Астрахань)

statusPra

гинекология акушерство беременность

СОДЕРЖАНИЕ НОМЕРА

7 СЛОВО ГЛАВНОГО
РЕДАКТОРА

11 МЕДПОЛИТ

Сократить долю кесаревых сечений

Настоятельные рекомендации ВОЗ о снижении доли кесаревых сечений

Радзинский В.Е., Князев С.А.

21 НОВОСТИ

23 ПОСТ-
АНТИБИОТИКОВАЯ ЭРА

Зонтик для микробиома

Адъювантная терапия пероральными пробиотиками при антибактериальном лечении

Радзинский В.Е., Добрецова Т.А.



...необходимо изменить своё отношение к бактериям. Естественная, эволюционно отработанная способность организма противостоять патогенам зависит прежде всего от микробного состава биоценозов человека — а именно они страдают при антибактериальной терапии. После своего разрушительного действия антибиотикотерапия оставляет настоящую «выжженную землю». Кем будут новые «поселенцы» вагинального биотопа — в полной мере зависит от дальновидности лечащего врача.

31 CONTRA-VERSION

Эндометриоз: эстрогеновые контраверсии

Комбинированные гормональные контрацептивы при эндометриозе: на пике дискуссии

Унанян А.Л.

39 VIA SCIENTIARUM

Лечение миомы: вариативность как проблема

Сравнительная эффективность и безопасность двух схем мифепристона для медикаментозной терапии миомы матки

Радзинский В.Е., Оргиянц И.М., Хорольский В.А.

46

Линии жизни

Стрии во время беременности и в послеродовом периоде: клинические возможности минеральных масел

Катаева О.А.

55

ЛЕХТ-ПРОСВЕТ

Цервикальный пазодобль: увернуться от ножа

Новые возможности в лечении заболеваний шейки матки: первые доказательства эффективности комбинированных схем

Бибнева Т.Н., Бриль Ю.А., Алеев И.А.

62

Двухкомпонентная, трижды эффективная

Двухкомпонентное лечение бактериального вагиноза суппозиториями на ПЭО-основе: клинические перспективы

Буданов П.В., Бахтияров К.Р.

71

ДИСКУССИОННЫЙ КЛУБ

Для меня это слишком вкусно

Правильное питание при беременности: от заблуждений к актуальным рекомендациям

Катаева О.А., Акуленко Е.О.

80

Натошак не читать!

Круглый стол с участием врача-диетолога Пьера Дюкана

Симоновская Х.Ю.

Мозг человека функционирует в поисках счастья в серотониновом эквиваленте. Привычка вкусно покушать, любовь к жене, привязанность к своей работе — всё, что нас вдохновляет, представляет собой варианты серотониновой стимуляции. Понимание этой физиологической зависимости значительно облегчает поиск своего личного пути к счастью.



88

Презумпция невиновности

Опасна ли андрогензаместительная терапия у женщин?

Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А., Тишова Ю.А.

97

РАБОТА НАД
ОШИБКАМИ

Беременность: есть или не есть?

Нарушенное пищевое поведение: чем рискует беременная и каковы последствия для ребёнка?

Кохно Н.И.

106

Вагинальные инфекции: от ошибок к решениям

Генитальные инфекции у молодых женщин: ошибки лечебно-диагностических подходов

Бриль Ю.А.

117

ЭКСТРАГЕНИТОЛОГИЯ

Лишняя головная боль

Головная боль и контрацепция: особенности выбора метода

Балан В.Е., Ильина Л.М., Ковалёва Л.А.



Ещё в начале 1970-х годов было показано, что у женщин с тяжёлой менструальной мигренью введение прогестерона в предменструальный период откладывает начало менструации, но не влияет на время появления приступов мигрени. Были получены доказательства, что пусковым фактором эпизодов мигрени служит резкое снижение уровня эстрогенов перед менструацией. Именно это запускает цепочку нейрогуморальных сдвигов наподобие «синдрома отмены эстрогенов» или «синдрома абстиненции» у чувствительных к гормональным колебаниям женщин.

125

CASUISTICA

Не отвергать и не сдаваться

Обзор нескольких случаев сохранения беременности на фоне рака шейки матки

Князев С.А.

132

ЛИТЕРАТУРА И ИСТОЧНИКИ

натурализация акушерства. прогрессивное ретро

Главный редактор, проф. В.Е. Радзинский о том, как жить в единстве
с природой и прогрессом



Главный редактор
проф. Виктор Радзинский

Акушеризация жизни нашего общества происходит в плену многочисленных представлений, верных и неверных, в надежде на собственный опыт и опыт друзей-подруг, непомерно много «гуляющих» по интернету и призывающих к самым чудовищным поступкам. Например, пресловутые роды в воду. Кто сказал, что это естественно? Не для того же человек вышел на сушу миллионы лет тому назад, чтобы опять возвращаться в воду со всеми опасностями, с этим сопряжёнными. Современной женщине, не имеющей медицинского образования, не прошедшей программу репродуктивного просвещения в школе, очень тяжело. А если добавить ещё псевдонаучные **рекомендации** глянцевого журнала, невозможность вычленив из выступлений масс-медиа, казалось бы, компетентных, но **диаметрально противоположных** специалистов — всё это приводит к сумятице в головах не только обывателей, но и врачей. И если посмотреть на врачебные комментарии во всех средствах массовой информации, включая, конечно, и социальные сети в интернете, то мы чётко увидим полное **отсутствие единых взглядов** по, казалось бы, установившимся вопросам. Самое интересное, что это естественно и в известной степени правильно, потому что в природе нет ничего застывшего, а в медицине нет ничего абсолютного.

Тем и хороша медицина, основанная на доказанном, что показывает бессмысленность многих совершённых ранее деяний. В частности, **назначение без меры**, впрочем, и без особой пользы лекарственных средств с недоказанной эффективностью. Или забвение главного, доминирующего принципа медицины — саногенеза, способности организма к оздоровлению, а иногда и к выздоровлению. Но, казалось бы, какое всё это имеет отношение к беременности и родам, которые в целом у здоровых женщин никаким образом нельзя считать заболеванием, требующим диагноза? Ничего этого близко нет.

А вместе с тем мы пережили прекрасное время борьбы за возврат **к вековым традициям** вскармливания детей. И прежде всего это относится к законодательно утверждённому отказу от бессмысленного достижения стерильности путём бритья

[HAMLET — продукт, который образуется только из грудного молока в желудке ребёнка, способен противостоять большинству всех микроорганизмов.]

лобков, подмышечных впадин, очистительной клизмы и обильного орошения родовых путей с момента поступления в родильный дом до завершения родового акта различными дезинфектантами. Но и это не главное.



Главное — уверенная **доминанта идеологии** грудного вскармливания как в России, так и во всём мире. В прежнем формате родильные стационары не были ориентированы на эксклюзивное — без допаивания, сосок, пустышек и рожков — грудное вскармливание, поскольку оно в первую очередь подразумевает совместное пребывание, когда ребёнок получает грудь по первому требованию без ночных перерывов. Это и есть залог его противостояния различным неинфекционным, а главное — инфекционным заболеваниям. Показано, что HAMLET (Human Alpha-Lactalbumin Made Lethal to Tumor Cells) — продукт, который образуется **только из грудного молока** в желудке ребёнка, — способен противостоять подавляющему большинству всех микроорганизмов, в том числе условно-патогенных и патогенных, **даже метициллинустойчивому стафилококку**. Вот что такое грудное вскармливание.

И вот 16 лет борьбы за то, чтобы оно было разрешено в физиологических и обсервационных послеродовых отделениях, чтобы были отменены, и они отменены СанПиНом, обсервационные отделения. Чтобы мать с момента рождения брала ребёнка на грудь и начинала кормление этими каплями молозива с бесценным биологическим составляющим как **лучшую профилактику** всего того, что может навредить её ребёнку. И достоверные научные данные, социологические исследования показывают, что дети, хотя бы до полугода находящиеся на эксклюзивном грудном вскармливании, здоровее, талантливее, интеллектуальнее тех сверстников, которых кормят искусственно в силу необходимости или по прихоти.

[Каждому врачу необходимо чёткое понимание, что материнская смертность после кесарева сечения, особенно повторного, всё равно в 4 раза выше, чем после родов *per vias naturales*.]

Доминанта грудного вскармливания в обществе к настоящему времени достигнута, и нет большей радости, чем услышать вопрос, заданный сотрудникам родильного дома: «А у вас совместное пребывание или нет?» Потому что, увы, отсутствие жёсткого контроля в этом вопросе приводит к тому, что **иногда просто удобнее** носить ребёнка каждые 3 часа на вскармливание. В качестве причин происходящего можно услышать много версий, в том числе ту, что мать сама не хочет кормить по требованию. Оправдание весьма сомнительной достоверности. Матери необходимо объяснить, что у неё вряд ли будет 10 детей, но **здоровье этого конкретного ребёнка** зависит от того, как часто он будет получать сначала

капли молозива, а потом в полном объёме и по собственным потребностям грудное молоко. Этого будет достаточно для решения проблемы. Всё дело в идеологии, которая существует в родовспомогательном учреждении.



Ещё один вопрос на пике актуальности. И не просто вопрос, а проблема, с которой ВОЗ в апреле обратилась к врачам всего мира, — «Давайте делать **меньше кесаревых сечений**». Призыв, надо сказать, правильный, но, как показывают те форумы, которые прошли после этого обращения, не очень перспективный. Тут всё гораздо сложнее. От всех врачей требуют результат. А сам результат — ни больше ни меньше, а живой и здоровый ребёнок.

Выполнив кесарево сечение, операцию, которой акушеры хорошо владеют, применив хороший шовный материал, имея возможность работать в асептических условиях, можно предотвратить множество осложнений. Во всяком случае, **снизить риск** распространения инфекций, перитонита, с которыми боролись раньше, нередко проигрывая борьбу.



С моей точки зрения, здесь требуется гораздо большая **просветительская работа**, направленная на понимание того, что материнская смертность после кесарева сечения, особенно повторного, всё равно в 4 раза выше, чем после родов *per vias naturales*. Выполнение кесарева сечения как операции отчаяния, операции спасения при почти полном или полном раскрытии — это отдельная графа формирования материнской смертности и акушерских осложнений. Выход только один, а именно выполнение рекомендаций Европейской ассоциации акушеров-гинекологов. Определение у каждой женщины реального, хорошо подсчитанного **перинатального риска**. Перинатальный риск — это сумма баллов по каждому фактору, которые кому-то могут казаться неважными.

Высшее образование — ну и что? А это 1 балл. У учительницы эмоциональные нагрузки — ещё балл. Мужу 40 лет, и он курит — ещё 2 балла. Вот уже 4 балла из таких бытовых, казалось бы, естественных для подавляющего большинства семей факторов. А вот когда этих баллов становится 22 или 25 и на этом фоне наблюдают излитие зелёных околоплодных вод — это и значит, что кесарево сечение абсолютно необходимо и оправдано, причём в любое время суток. Снова считаем: понятие «в любое время суток» даёт разные числа, разное количество осложнений. Вот почему так **важно**, чтобы этот способ родоразрешения **выполняли плано**во. Например, там, где однозначно высокий перинатальный риск и в 41 нед отсутствует готовность шейки матки к родам. Ничего хорошего из следующей недели, где экспоненциально увеличивается перинатальная смертность, не будет. И таких женщин, слава Богу, не слишком много.

Или когда у женщины за беременность набралось 36—42 балла перинатального риска. Вот тут не надо пытаться превозмочь природу. Необходимо сделать плановое кесарево сечение при таких высоких баллах риска. При других цифрах — **индивидуально**, для этого и необходима госпитализация в отделение патологии беременных, чтобы был день-другой

подумать над этой женщиной. То ли предоставить ей возможность **программированных родов**, прекрасно осознавая невозможность каким-либо другим способом снизить перинатальную смертность при малом количестве кесаревых сечений. Либо с учётом всех приводящих обстоятельств и высокого перинатального риска (те же 36—40 баллов) предпринять плановое кесарево сечение. Но в любом случае при программированных родах **не будет экстренного кесарева сечения**, оно будет плановым без попыток родоразрешения *per vias naturales* или запланированным — то, что обычно мы пишем в плане как «роды начать вести консервативно».



Без этой идеологии просто стихийное снижение операций кесарева сечения недостижимо. Живой классик, акад. Г.М. Савельева справедливо отметила, что поздно заставлять врачей опять сидеть сутки с женщиной со слабостью родовой деятельности. И для плода не здорово, и мать утомляется, и врачу не просто. Таким образом, те доктрины, которые господствовали ещё в 60—70-е годы, действительно **пересмотрены в пользу** кесарева сечения. И поэтому вопрос о том, как поступить в этой ситуации, остаётся самым сложным в современном акушерстве. Мы знаем, что **выполняем 25% излишних кесаревых сечений**, т.е. каждая четвёртая из прооперированных могла бы родить сама живого, как правило, здорового ребёнка. Но мы же не доделываем 15% кесаревых, которые надо было сделать именно тем, кто впоследствии вошёл в скорбную статистику перинатальной смертности, тяжёлой перинатальной заболеваемости и инвалидизации. Пока же в отсутствие реальных методов прогнозирования состояния плода сиюминутной оценки этого показателя в утробе матери нет. Суммарно все существующие электронные методы — УЗИ, доплер, кардиомониторинг, биофизический профиль плода — дают 56% точности. Этого мало.



Мы ждём научных изысканий, надеемся на **метабономику**, на поиски тех маркеров, которые подскажут, что



© Balke / iStockphoto.com

[Современные реалии таковы: мы выполняем 25% излишних кесаревых сечений, т.е. каждая четвёртая из прооперированных могла бы родить сама живого, как правило, здорового ребёнка.]

вот у этого ребёнка скоро всё будет плохо, он уже начинает страдать внутриутробно, не проявляя никаких изменений сердечных ритмов и других показателей. А вот этот ребёнок до настоящего момента не испытывает никаких внутриутробных негативных воздействий. Но это будущее, может быть — ближайшее. На самом деле то, что приходится делать современному акушеру-гинекологу, — это **анализировать коэффициент эффективности** кесаревых сечений по методике проф. Костина. Там чётко видно, где делают достаточное количество кесаревых сечений, где недостаточно, а где — чаще всего — делают избыточно, поскольку чёткое соотношение частоты кесаревых сечений и **перинатальной смертности** — это один из важнейших моментов определения «а правильно ли, и тому ли, и в нужное ли время мы делаем кесарево сечение».



Мы собираемся продолжить обсуждение непростых вопросов **натурализации акушерства**, возвращения его к тем естественным жизненным атрибутам, которыми природа наградила женщину. Всячески будем поддерживать те начинания, которые касаются более естественных вертикальных родов, родов на корточках. Даже таких революционных ситуаций, когда мать своими руками извлекает ребёнка во время кесарева сечения. Пусть на первый взгляд кажется абсурдным. Но в этом **может быть смысл**. Главное, чтобы мы были открыты к всевозможным дискуссиям, контраверсиям и возможностям отличить рациональное от не очень полезного. **SP**



StatusPraesens

Мед полит

Для библиографических ссылок

• Рагзинский В.Е., Князев С.А. Настоятельные рекомендации ВОЗ о снижении доли кесаревых сечений // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2015. — №3 (26). — С. 11–20.

сократить долю кесаревых сечений

Настоятельные рекомендации ВОЗ о снижении доли кесаревых сечений



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

Кесарево сечение — термин, знакомый любому, даже далёкому от медицины человеку. За последние 100 лет эта операция из редчайшей и рискованной, проводимой лишь опытными акушерами, превратилась в распространённую хирургическую рутину. В наше время по окончании курса специализации провести кесарево сечение может почти любой врач — частота этих операций **растёт**.

В качестве основных причин неуклонного роста абдоминальных родоразрешений выдвигают разные: общепопуляционное ухудшение здоровья беременных, необходимость минимизировать риск для плода, увеличение доли беременностей, наступивших с помощью ВРТ. Однако рост кесаревых сечений в целом выливается в довольно **скромное** снижение перинатальной смертности. Критические замечания об абсурдности ситуации остаются «гласом вопиющего в пустыне»: ВОЗ в последние годы выпустила несколько бюллетеней на данную тему, причём последние «Рекомендации по кесареву сечению ВОЗ» (2015) настоятельно требуют проводить кесарево сечение **только** по строгим медицинским показаниям.

Станут ли эти рекомендации поворотным моментом и первым шагом к взвешенному подходу или так и останутся только на бумаге?

К моменту распада Советского Союза доля кесаревых сечений в РФ составляла около 7,2%, счастливо отставая от стран с высоким уровнем жизни примерно в 2 раза. Однако потом этот показатель стал расти в арифметической прогрессии с шагом в 0,7–0,8% в год, и имевшееся отставание было быстро преодолено. Рекомендованный ВОЗ в 1985 году как желательный диапазон частоты кесаревых сечений — 10–15% — в России просуществовал всего 10 лет, с 1995 по 2005 год; затем,

«проскочив» этот коридор, рост продолжился с прежней скоростью.

Столь стремительная **эскалация** доли абдоминальных родоразрешений не уникальна именно для российского акушерства. По данным ВОЗ, увеличение этого показателя отмечено во всех странах, кроме Японии, причём в государствах Латинской Америки и Китае сегодня он более чем впечатляющий — 3–5% в год¹, а суммарная частота кесаревых сечений к 2015 году там превысила 40–45%. При этом обилие уже проведённых

[Рекомендованный ВОЗ в 1985 году как желательный диапазон частоты кесаревых сечений — 10–15% — в России просуществовал всего 10 лет.]

От жёсткого консерватизма до либерализации

Ещё со времён «открытия» альтернативного способа рождения ребёнка на свет (что произошло в Древнем мире), через разрез, этот метод порождает во врачебном сообществе множество споров: о его целесообразности — так как часто он приводил к смерти матери, о его технике — зашивать разрез на матке или нет, о показаниях к нему — в каких случаях нужно проводить чревосечение.

Эпоха осторожности

По утверждению А.Я. Красновского, до 1888 года **все** кесарева сечения в России заканчивались **смертельными исходами**, за исключением нескольких операций, проведённых у одной женщины в г. Риге (врачом Зоммером в 1796 году и врачом Роде в 1810-м)². Причём это мнение не совсем точно, поскольку описаны ещё как минимум два случая с удачными исходами: чревосечения, проведённые И.Ф. Эразмусом в 1756 году в Пернове и В.М. Рихтером в 1842 году в Москве³. Если учесть, что к 1888 году, по данным того же А.Я. Красновского, в России было проведено **всего 12 кесаревых сечений**⁴, процент не погибших для того времени получается весьма неплохим.

К концу XIX века вследствие отработки технических моментов операции число выживших начало возрастать, и главным вопросом стало определение **чётких показаний**. В период с 1890 по 1905 год в связи с развитием антисептики⁵ смертность снизилась до 10%, к 1912 году — до 6%²; также заметно выросла выживаемость детей.

[Сегодня, благополучно миновав период разумных ограничений, мы вступили в эпоху необоснованно широких показаний к кесареву сечению.]

Этот успех привёл к первой дискуссии в 1928 году в Киеве на VIII Всесоюзном съезде акушеров-гинекологов о необходимости **расширения** показаний к кесареву сечению. Основой обсуждений стал доклад казанских акушеров В.С. Груздева и А.И. Тимофеева «К современному положению вопроса об абдоминальном кесарском сечении», в котором авторы указывали на снизившуюся опасность такого родоразрешения для матери и положительное влияние вмешательства на сокращение младенческой смертности. В пользу расширения относительных показаний для кесарева сечения на дискуссии высказались проф. А.Н. Лебедев и ещё 11 содокладчиков. И тем не менее итогом съезда стала достаточно консервативная резолюция, выработанная при участии председателя заседания проф. Ф.А. Соловьёва:

1) предостережение от излишнего увлечения кесаревым сечением;

2) внесение большей ясности в показания к операции;

3) соблюдение условий выполнения кесарева сечения.

Каждый увидел в итогах этой дискуссии своё: одни приняли резолюцию как руководство к действию по расширению показаний к этому способу родоразрешения, другие вынесли, что «...ближайшие результаты кесарева сечения уступают по безопасности способам родоразрешения через естественные родовые пути и что детская смертность далеко не приближается к нулю, как пытались доказать энтузиасты кесарева сечения»⁶.

Кстати, процитированный вывод несёт в себе элементы лукавства: естественно, что расширение показаний к кесареву сечению не может привести к нулевому уровню младенческой смертности, но в странах, где либерализация показаний началась, показатели **младенческой смертности** уже в 1928 году были лучше, чем в СССР, где это расширение воспринималось негативно (США — 68‰, Германия — 89‰, Франция — 91‰, Великобритания — 65‰, тогда как СССР — 155‰).

Период замалчивания

В последующие годы **консервативное** отношение к кесареву сечению как операции, проводимой исключительно по жизненным показаниям со стороны матери, стало доминирующим и не подлежащим критике, тем более что общая политическая обстановка в СССР не располагала к таким острым дискуссиям, которые врачебное сообщество ещё позволяло себе в 1928 году.

Директор Московского областного научного института клинических исследований (МОНИКИ) А.П. Музыченко вспоминал, что соперничавшие между собой группы в научных медицинских кругах в то время научились избегать профессиональных споров и конфликтов по любым даже незначительным медицинским и другим профессиональным проблемам, поскольку никогда нельзя было предсказать, какая из конфликтующих сторон получит поддержку в верхах, а какая окажется в политическом проигрыше и попадёт в поле зрения органов госбезопасности⁷. Однако, даже несмотря на это, находились отдельные смельчаки, делавшие робкие попытки изменить ситуацию, но все эти поползновения пресекались достаточно решительно, как это видно из учебной литературы тех лет: «...Вновь наметившаяся было в последние годы тенденция к расширению показаний к кесареву сечению была пресечена решением 4-го Пленума Совета по родовспоможению и гинекологической помощи Министерства здравоохранения СССР (1952)»⁸. Требование выполнять кесарево сечение **только по жизненным показаниям** для матери сохранялось несколько десятилетий.

В направлении перинатального акушерства

Только в конце 70-х годов XX века после публикации результатов работ Г.М. Савельевой, В.И. Кулакова и В.Н. Серова начал развиваться **перинатальный подход в акушерстве**, и доминирующая позиция «консервативного подхода», не учитывающая в определении показаний к абдоминальному родоразрешению интересы плода, несколько пошатнулась.

В возглавляемых пионерами перинатального акушерства учреждениях начался рост числа операций, проводимых **в интересах плода**, что привело к широкой дельте в частоте кесаревых — 21% в Центре охраны здоровья матери и ребёнка РАМН по сравнению с 1–2% в районных роддомах.

Конечно, сохранявшаяся до середины 1980-х годов общая **низкая** частота кесаревых сечений в СССР (в 1986 году — 3,1%) была следствием не только консерватизма акушеров, но и отсутствия **опытных хирургов** на местах. К примеру, в Туркменской ССР к этому времени оперирующие акушеры были только в 21 из 44 районов республики, и 67% материнских смертей происходили вследствие не сделанной вовремя операции⁸. Хотя к тому моменту безопасность кесарева сечения существенно возросла за счёт развития анестезиологии, широкого распространения качественного шовного материала и доступности антибактериальных препаратов широкого спектра действия.

Однако уже сегодня, благополучно миновав период разумных ограничений, мы вступили в новую эпоху — эпоху **необоснованно широких** показаний к кесареву сечению. Один из заметных исторических деятелей советского периода с полным правом мог бы использовать для характеристики сложившейся ситуации известную обличительную максиму «головокружение от успехов».



вмешательств привело к появлению огромной группы беременных с рубцом на матке, вызвав «эффект домино»: почти каждое второе кесарево сечение в этих странах — следствие предыдущего¹.

Причинная множественность

Сегодня ВОЗ сокрушённо констатирует, что чётко определить и статистически проанализировать причины роста доли кесаревых сечений — практически невозможная задача, поскольку детерминанты этого феномена для каждого региона различны, а **единой системы клас-**

сификации, принятой всеми странами, на сегодняшний день не существует¹.

Однако если, например, сфокусировать внимание на показаниях, распространённых в России, то некоторые характерные особенности определить всё же можно. За последние три десятилетия, ознаменовавшиеся ростом кесаревых сечений, перечень показаний к ним из константы превратился в переменную, что особенно заметно по так называемым **относительным** показаниям. Появилось огромное количество работ и решений различных съездов, рекомендующих **расширять** показания в той или иной ситуации, что каждый раз пополняло и без того их бесконечный список. Мало того что остался непрояснённым вопрос о том,

сколько необходимо относительных показаний (одно-два-три-пять²) для принятия решения о кесаревом сечении, материализовались сомнительные, так называемые «социальные» показания: возраст, индуцированная беременность, отягощённый анамнез и самое спорное — **желание женщины**.

Однако и этого оказалось мало. С середины 1990-х годов появился новый стимул для расширения показаний к кесареву сечению — **юридический**. Большинство судебных жалоб в акушерстве содержало претензии о несделанной вовремя операции; в прессе и на центральных телевизионных каналах стали выходить разного рода статьи и шоу с громкими названиями: «Врачи-палачи» (НТВ, 2009), «Больница-убийца» («Россия 1», 2013), «Врачи в Казани затолкали ребёнка в утробу, избегая кесарева» («Собеседник», 2015), в которых различные лица, не имеющие даже начального медицинского образования, высказывают «авторитетные» мнения о необходимости сделать кесарево сечение.

Клаус Фризе (Klaus Frieze), директор клиники «Гроссхадерн» в Мюнхене и президент Немецкого общества акушерства и гинекологии (DGGG, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe), считает одной из причин роста кесаревых сечений именно **страх врачей** перед возможными юридическими проблемами после родов через естественные родовые пути³, а также нежелание вести эти роды **при малейших отклонениях** от установленной, но никем не доказанной «нормы». Это мнение подтверждает Джен Кристилоу (Jan Christilaw): по её данным, в среднем каждому практикующему акушеру-гинекологу в США в течение всей карьеры предъявляют **три иска** по поводу невыполнения или несвоевременного выполнения кесарева сечения¹⁰.

Заработать незаработанное

Ещё одна причина — **коммерциализация** медицины. Сегодня коммерческие учреждения стали наращивать частоту кесаревых сечений, особенно в странах, где деятельность частных клиник не

[В США каждому практикующему акушеру-гинекологу в среднем в течение всей карьеры предъявляют три иска по поводу невыполнения или несвоевременного выполнения кесарева сечения.]



имеет чётко регламентированных рамок. Пионером широкого распространения вмешательства без показаний (elective cesarean) выступила Бразилия, быстро достигшая в коммерческом секторе частоты абдоминального родоразрешения в 80%. Основной подоплёкой этого роста стала финансовая заинтересованность врачей — стоимость вагинальных и оперативных родов одинакова, но в условиях принятого в коммерческих клиниках обязательного врачебного сопровождения за время, пока идут одни роды через естественные родовые пути, врач может сделать несколько кесаревых сечений и, соответственно, заработать больше денег¹¹.

Широко используя медийные средства, коммерческая медицина стала успешно **манипулировать** страхами и тревогами самих беременных. В качестве **ложных** мотиваторов в пользу кесарева сечения часто используют вероятные события, так или иначе ассоциированные с естественным родоразрешением: боль в родах, возможность в будущем половой дисфункции, стрессового недержания мочи, пролапса органов малого таза, риск нарушения состояния плода в родах, страх перед другими оперативными вмешательствами в виде наложения щипцов, вакуум-экстрактора. Появились рекламные слоганы клиник, рекламирующих кесарево сечение, как, например, «Preserve your love channel — take a cesarean*».

Финансовый аспект играет решающую роль не только в коммерческой медицине. В 2012 году наши коллеги были на стажировке в клинике Стэнфордского университета (Stanford University) в Калифорнии. Ответ на вопрос, как в их клинике ведут роды при рубце на матке, удивил своей краткостью: «Никак». Как выяснилось, причиной отказа от такого ведения родов была именно **экономическая** составляющая. Несмотря на либерализацию рекомендаций Американской коллегии акушеров-гинекологов (ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists), позволяющих вести роды естественным путём даже после двух кесаревых сечений, сохранившееся требование об обязательном врачебном сопровождении родов у женщин, имеющих рубец на матке, поставило их в разряд **убыточных** для клиники — за время, потраченное на одну такую пациентку, врач может прооперировать несколько других беременных или принять несколько родов у пациенток без рубца.

Куда ведут благие намерения?

Проведённый 8–9 октября 2014 года в Женеве (Швейцария) Совет экспертов ВОЗ пришёл к однозначному выводу: эффект снижения материнской и перинатальной смертности **растает** при увеличении частоты кесаревых сечений **до 10%** всех родов, тогда как дальнейший рост доли абдоминальных родоразрешений не влияет на показатели материнских и перинатальных потерь¹². Получается, что российское родовспоможение уже давно исчерпало весь возможный выигрыш, однако при этом продолжает **рисковать**.

Кесарево сечение несёт в себе целый комплекс рисков — от непосредственно интраоперационных до отдалённых по-

следствий для матери и новорождённого. Общий для полостных хирургических вмешательств **непосредственный** риск — возможность анестезиологических осложнений, ранений кишечника и мочевого пузыря, септических и тромбоэмболических состояний. Безусловно, эти осложнения, строго учитываемые медицинской статистикой, можно и нужно мониторировать и сокращать.

Гораздо меньше исследований и статистических данных об **отдалённых** последствиях этого вмешательства, которые возникают на поверку гораздо чаще. По данным Люси Льюис (Lucy Lewis), только 38% женщин после кесарева сечения в состоянии постоянно находиться вместе с **новорождённым**¹³. Шведское исследование Боэля Никлассона (Boel Niklasson) приводит неутешительные данные о **качестве жизни** прооперированных женщин: боль и дискомфорт в области рубца через 3, 6 и 12 мес после операции наблюдали у 40, 27 и 22% пациенток соответственно¹⁴.

[Кесарево сечение несёт в себе целый комплекс рисков, от непосредственно интраоперационных до отдалённых последствий для матери и новорождённого.]

Последующие беременности могут осложняться **врастанием плаценты**, причём риск возрастает с количеством перенесённых кесаревых сечений: от 0,24% при одном в анамнезе до 6,74% при шести операциях. Редкое, но чрезвычайно грозное осложнение — **беременность в рубце на матке** (cesarean scar pregnancy). Любой вариант имплантации плодного яйца в зоне рубца чреват высоким риском **массивного кровотечения** с последующей потерей матки в случае как родоразрешения, так и прерывания текущей беременности¹⁵.

Ребёнок тоже играет в русскую рулетку

Не улучшает абдоминальное родоразрешение и здоровье ребёнка. Новорождённый для подготовки к внеутробной жизни проходит физиологический, **эволюционно отработанный процесс** созревания **в родах**. У детей, лишённых этого этапа созревания и фактически моментально перемещаемых из одних условий существования в кардинально другие, снижены адаптационные возможности, что в основном выражается в **респираторных расстройствах**. Помимо нарушенной эндогенной подготовки лёгких, при кесаревом сечении нет механической подготовки к расправлению альвеол за счёт удаления (по сути — выдавливания) из них амниотической жидкости, которое происходит при продвижении ребёнка через родовые пути¹⁶.

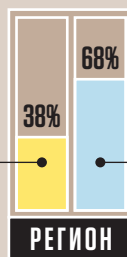
Помимо дыхательных расстройств, у новорождённых, извлечённых абдоминально, возникают ещё проблемы с **иммунитетом**, поскольку именно при прохождении через родовую

* В вольном переводе: «Береги свой туннель удовольствий — выбирай кесарево сечение».

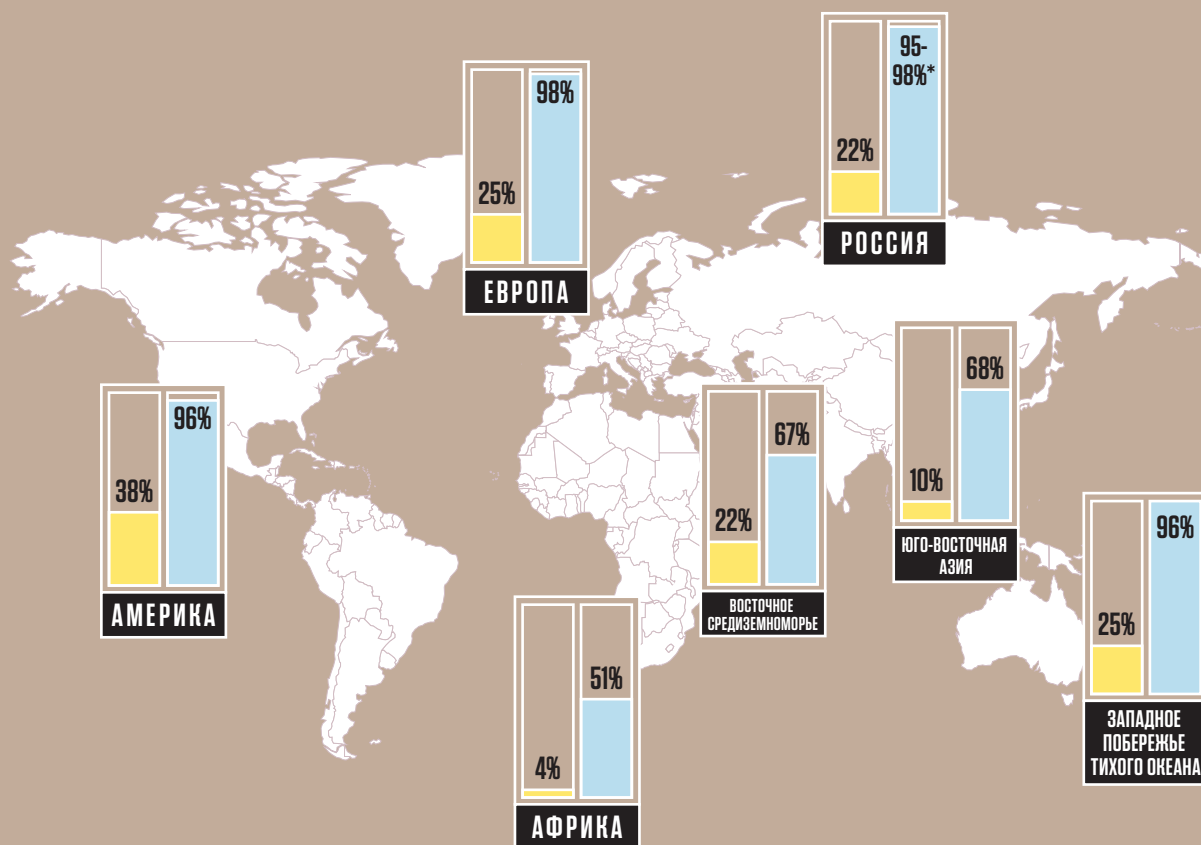
КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ В МИРЕ И В РОССИИ

ЛЕГЕНДА

Операция кесарева сечения, %
Мировые данные
представлены ВОЗ (2007–2014 годы),
по России — Росстатом (2012 год)



Роды, принятые квалифицированным
медицинским персоналом, %



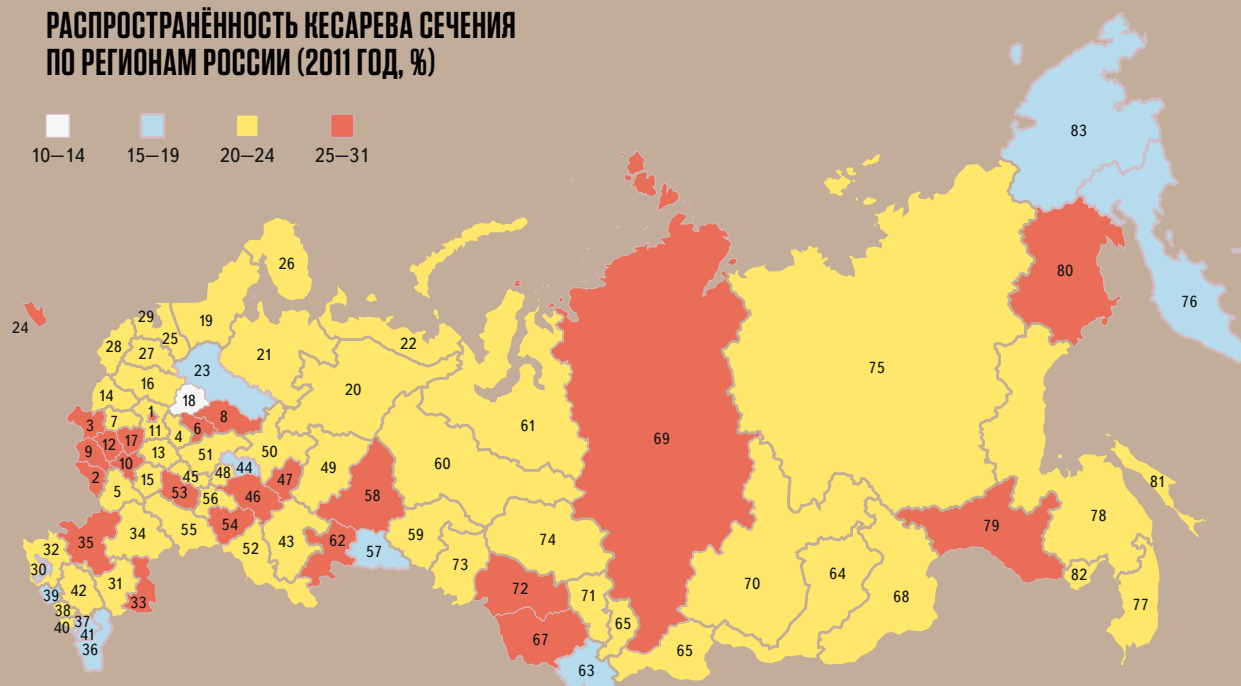
Значение менее 5% не всегда означает, что в регионе действуют правила выполнения кесарева сечения только по абсолютным показаниям. Зачастую такая статистика характерна для стран, где женщинам его не применяют даже при показанном абдоминальном родоразрешении.

* Оценочные данные



РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ ПО РЕГИОНАМ РОССИИ (2011 ГОД, %)

10–14 15–19 20–24 25–31



Центральный ФО ————— 23

1. Москва	25
2. Белгородская область	25
3. Брянская область	31
4. Владимирская область	21
5. Воронежская область	24
6. Ивановская область	29
7. Калужская область	23
8. Костромская область	26
9. Курская область	25
10. Липецкая область	27
11. Московская область	20
12. Орловская область	25
13. Рязанская область	23
14. Смоленская область	24
15. Тамбовская область	22
16. Тверская область	20
17. Тульская область	28
18. Ярославская область	10

Северо-Западный ФО ————— 21

19. Республика Карелия	20
20. Республика Коми	22
21. Архангельская область	20
22. Ненецкий автономный округ	20
23. Вологодская область	17
24. Калининградская область	27
25. Ленинградская область	22
26. Мурманская область	24
27. Новгородская область	23
28. Псковская область	20
29. Санкт-Петербург	21

Южный ФО ————— 25

30. Республика Адыгея	17
31. Республика Калмыкия	21
32. Краснодарский край	23
33. Астраханская область	29
34. Волгоградская область	21
35. Ростовская область	28

Северо-Кавказский ФО ————— 19

36. Республика Дагестан	19
37. Республика Ингушетия	15
38. Кабардино-Балкарская Республика	23
39. Карачаево-Черкесская Республика	16
40. Республика Сев. Осетия — Алания	20
41. Чеченская Республика	18
42. Ставропольский край	20

Приволжский ФО ————— 23

43. Республика Башкортостан	23
44. Республика Марий Эл	19
45. Республика Мордовия	23
46. Республика Татарстан	25
47. Удмуртская Республика	27
48. Чувашская Республика	22
49. Пермский край	23
50. Кировская область	23
51. Нижегородская область	21
52. Оренбургская область	20
53. Пензенская область	26
54. Самарская область	26
55. Саратовская область	24
56. Ульяновская область	20

Уральский ФО ————— 24

57. Курганская область	19
58. Свердловская область	25
59. Тюменская область	22
60. Ханты-Мансийский авт. округ	24
61. Ямало-Ненецкий авт. округ	22
62. Челябинская область	28

Сибирский ФО ————— 23

63. Республика Алтай	18
64. Республика Бурятия	22
65. Республика Тыва	20
66. Республика Хакасия	21
67. Алтайский край	26
68. Забайкальский край	22
69. Красноярский край	27
70. Иркутская область	21
71. Кемеровская область	22
72. Новосибирская область	25
73. Омская область	23
74. Томская область	22

Дальневосточный ФО ————— 23

75. Республика Саха (Якутия)	24
76. Камчатский край	19
77. Приморский край	21
78. Хабаровский край	23
79. Амурская область	27
80. Магаданская область	26
81. Сахалинская область	24
82. Еврейская авт. область	22
83. Чукотский автономный округ	17

канал ребёнка **первично обсеменяется** материнской микрофлорой, в том числе лактобактериями¹⁷. Именно этот микробиологический контакт во время естественных родов служит важным источником для начала бактериальной колонизации новорождённого. Во время абдоминального родоразрешения ребёнок не соприкасается напрямую с половыми путями женщины и колонизируется посторонней микрофлорой, к сожалению, **госпитальной**, что имеет долгосрочные последствия. При родах естественным путём новорождённые

радикально, например в Турции, где это **запрещено** инструкциями Министерства здравоохранения. Министр здравоохранения Турции Мехмет Мюжиноглу (Mehmet Müezzinoğlu) прокомментировал эту инструкцию довольно категорично: «...Физиологические роды — это естественное право пациентки, так и должно быть; обязанность акушеров и врачей — подготовить и мотивировать женщин к естественным родам. Пациентка не может сказать: "Я хочу кесарево сечение", она не имеет такого права...»²⁰.

[«Физиологические роды — это естественное право женщины; обязанность акушеров — подготовить и мотивировать пациенток к естественным родам», — заявляет министр здравоохранения Турции.]

колонизированы преимущественно лактобациллами, и эта материнская микробиота играет важную роль в постнатальном развитии иммунной системы, стимулируя выработку различных цитокинов, в то время как при кесаревом сечении происходит колонизация смесью условно-патогенных бактерий, чаще штаммами стафилококков¹⁸, зачастую устойчивых к антибактериальным препаратам.

Помимо упомянутых выше доказанных отрицательных воздействий на здоровье ребёнка, существует ряд наблюдений, свидетельствующих, что с увеличением частоты кесарева сечения в развитых странах отмечен рост в популяции **аутоиммунных и аллергических заболеваний**: сахарного диабета 1-го типа, болезни Крона, рассеянного склероза, бронхиальной астмы и атопических дерматитов¹⁹. При достоверной корреляции точные причинно-следственные механизмы выяснить пока не удалось.

Таким образом, из всего вышесказанного следует простой вывод: кесарево сечения в силу своей **неестественности** — не лучший способ родоразрешения, и проводить его нужно по **чётким абсолютным показаниям**.

С наиболее абсурдным показанием к кесареву сечению «по желанию женщины» в некоторых странах обошлись

Такое же ужесточение с 1 сентября 2012 года появилось в некоторых штатах США, где были приняты законы, запрещающие оперативное вмешательство исключительно по желанию пациентки. Это, кстати, вызвало небольшой рост «хирургического туризма», однако его объём совершенно незначителен по сравнению, например, с «абортным туризмом».

Верхи хотят —
низы могут, но...

Как бы горько это ни звучало, но **погмента** естественных родов кесаревым сечением в ближайшие годы будет только нарастать. Это общемировой тренд, и изменить его в обозримом будущем вряд ли возможно. Имеет ли обсуждаемая проблема какие-либо пути решения вообще? Конечно, имеет, этот путь долг и тернист, но, как говорили китайские мудрецы, «путь в тысячу ли начинается с первого шага».

По мнению директора Департамента ВОЗ по репродуктивному здоровью и научным исследованиям Марлина Теммермана (Marleen Temmerman), при **сужении** показаний к абдоминальному родоразрешению «...главное — не стремиться к каким-либо конкретным

числовым показателям, а проводить кесарево сечение в тех случаях, когда это действительно необходимо»²¹.

Приоритетным направлением проводимых мероприятий должна стать их поддержка **«на местах»**, поскольку решение о каждой операции принимает не ВОЗ и не акушерский съезд, а конкретный врач. Без понимания целей и задач любая благая **инициатива сверху** утонет на исполнительном уровне, так как возможностей для её саботажа будет предостаточно — найти причину и грамотно документально оформить любую проводимую процедуру для опытного врача не представляет никаких трудностей.

Попытка прямого административного давления сверху, политика «кнута» может дать определённые результаты, но они будут скромными и кратковременными. Да и зачем врача, человека, **огарённого интеллектом**, загонять в ситуацию: «направо пойдёшь — выговор, налево пойдёшь — срок». Разжигать этот костёр, в котором происходит профессиональное «выгорание» врача, не имеет смысла. Организаторам здравоохранения гораздо выгоднее сделать врача своим союзником, проводником здоровых идей, объясняя цели, задачи и обеспечив его административной и законодательной поддержкой на этом пути. Первые шаги по ограничению показаний «по желанию женщины» уже сделаны, и в нашей стране по примеру других государств тоже следует **закондательно** ограничить такую возможность, при этом не оставив лазеек для коммерческой медицины, поскольку лечить последствия их вмешательств в большинстве случаев приходится бюджетным учреждениям.

Следующим шагом должно стать упорядочение **относительных** показаний к кесареву сечению, которые следует определять с позиций их балльной оценки по шкале перинатального риска; их сочетание должно быть не абстрактной «суммой относительных показаний», а конкретной степенью перинатального риска, выраженной суммой баллов.

Дальнейшие шаги по выработке конкретных мер по снижению хирургической активности упираются в отсутствие стандартизированной и признанной всеми странами системы **классификации** проводимых абдоминальных

родоразрешений по клинической ситуации, приведшей к кесареву сечению.

Классификация как решение

В качестве признанной международной классификации абдоминального родоразрешения ВОЗ предлагает принять систему, представленную в 2001 году акушером из Дублина Майклом Робсоном (Michael Robson).

Согласно этой системе, **каждая женщина**, поступающая в родильное отделение на кесарево сечение, должна быть отнесена к одной из 10 групп на основе легко определяемых **клинических характеристик**, таких как число предыдущих беременностей, положение и предлежание плода, гестационный срок, кесарево сечение в анамнезе, многоплодие и наличие спонтанной родовой деятельности. Основное достоинство этой системы заключается в том, что она состоит из взаимоисключающих критериев, поэтому делает

невозможной путаницу в группах — пациентка может иметь признаки, характерные только для **одной** группы²².

Использование этой системы позволит проводить сравнительный анализ частоты кесарева сечения как в рамках отдельно взятых учреждений, так и между разными учреждениями здравоохранения, а также между странами и регионами — а значит, **сопоставлять** показания к целесообразности проведения абдоминального родоразрешения и **делать выводы**. Эту классификацию используют во многих центрах по всему миру; в Российской Федерации она пока не нашла широкого распространения, однако в последнее время опубликованы работы из российских регионов, использующих эту систему^{23,24}. Классификация Робсона приведена в конце журнала в рубрике «88-я полоса», однако описание групп не будет лишним продублировать.

1-я группа — первородящие с гестационным сроком 37 нед и более, одноплодной беременностью; плод в головном предлежании, наблюдают спонтанную родовую деятельность.

[В мире первые шаги по ограничению показаний к кесареву сечению «по желанию женщины» уже сделаны, и в нашей стране следует законодательно ограничить такую возможность, при этом не оставив лазеек для коммерческой медицины, нацеленной на кесарево сечение по финансовым соображениям.]



2-я группа — первородящие с гестационным сроком 37 нед и более, одноплодной беременностью; плод в головном предлежании; женщинам проводили индукцию родов или плановое кесарево сечение.

3-я группа — повторнородящие без рубца на матке с гестационным сроком 37 нед и более, одноплодной беременностью; плод в головном предлежании, спонтанная родовая деятельность присутствует.

4-я группа — повторнородящие без рубца на матке с гестационным сроком 37 нед и более, одноплодной беременностью; плод в головном предлежании; женщинам проводили индукцию родов или плановое кесарево сечение.

5-я группа — повторнородящие с рубцом на матке, гестационным сроком 37 нед и более, одноплодной беременностью; плод в головном предлежании.

6-я группа — первородящие с одноплодной беременностью; плод в тазовом предлежании.

7-я группа — повторнородящие с одноплодной беременностью, в том числе с рубцом на матке; плод в тазовом предлежании.

8-я группа — все женщины с многоплодной беременностью, в том числе с рубцом на матке.

9-я группа — все женщины с одноплодной беременностью при поперечном или косом положении плода, включая женщин с рубцом на матке.

10-я группа — все женщины с одноплодной беременностью, с гестационным сроком 36 нед и менее, включая женщин с рубцом на матке; плод в головном предлежании.

[Достоинство системы Робсона в том, что она состоит из взаимоисключающих критериев; это делает невозможной путаницу с группами — пациентка может иметь признаки, характерные только для одной группы.]

Именно система Робсона, помимо функций контроля за учреждением, может дать фактический материал для анализа, который необходим при разработке дальнейших стратегических мер по снижению частоты кесаревых сечений без ущерба для здоровья матерей и новорождённых.

Эффективность кесаревых сечений

Говоря о резервах снижения частоты кесаревых сечений в России, необходимо отметить, что между регионами и учреждениями разброс в частоте может быть достаточно существенным, как и показатели перинатальной смертности. Определить, насколько эта частота обоснованна, можно с помощью специального коэффициента — коэффициента эффективности

кесарева сечения (КЭКС), впервые представленного проф. И.Н. Костиным в 2007 году²⁵.

Основные показатели, используемые для расчёта КЭКС, — частота операции КС (%) и показатель ПС (‰). Базовая формула для расчёта КЭКС такова:

$$\text{КЭКС} = \frac{\text{КС базового региона} \times \text{ПС базового региона}}{\text{КС исследуемого региона} \times [\text{ПС исследуемого региона}]^2} \times 10$$

Базовый регион — регион, внутри которого производят расчёт, в нашем случае — Российская Федерация. Коэффициент, равный 2,0 и выше, считают отличным, 1,5–2 — хорошим, 1–1,5 — удовлетворительным, ниже 1 — плохим²⁶.

Этот интегральный показатель позволяет чётко ответить на вопрос, оправдана ли высокая частота кесаревых сечений **голым** снижением показателя перинатальной смертности.



Двойная система, состоящая из контроля и учёта КЭКС и шкалы Робсона, может позволить эффективно оценивать ситуацию с кесаревым сечением **на любом уровне** — в отдельном учреждении, городе, регионе, федеральном округе. И хотя оба этих инструмента можно и нужно использовать с целью контроля, всё-таки главная цель у них другая — подсказывать пути дальнейшего решения этой проблемы, **снижая долю кесаревых сечений**. Задача организаторов здравоохранения — донести до рядового врача необходимость аккуратного использования этой системы (ведь пользуются все МКБ-10 — уже привыкли!) и, что крайне важно подчеркнуть, не пытаться исказить данные, получаемые по своему учреждению, а тщательно анализировать их и искать пути исправления ситуации.

В настоящей публикации мы сознательно ушли от обсуждения «ятрогенных кесаревых сечений», то есть операций, первопричиной которых стали распространённые элементы акушерской агрессии — амниотомии, проводимые без учёта показаний и условий, родостимуляции и т.д. Совершенно очевидно, что элементы акушерской агрессии необходимо искоренять в любом акушерском учреждении без связи с абдоминальным родоразрешением, поскольку основные последствия ошибочных или намеренно неверных врачебных действий гораздо шире — рост акушерского травматизма и повышенная заболеваемость новорождённых.

Акушерская агрессия находится вне закона, и моделировать её нельзя, она вообще не имеет права на существование. Задача настоящей публикации: убедить акушеров-гинекологов, что снижение кесаревых сечений возможно за счёт управляемых причин, и предложить пути дальнейшей интеграции России в мировые стандарты акушерства. **SP**

Н О В О С Т И

Очередные загадки
генома

Новость из Стэнфорда: идентифицирован **ген, регулирующий рождаемость**¹. За счёт образования у потомства анеуплоидий эволюция запрограммировала естественный отбор. Изменение кариотипа эмбриона приводит к нарушению его развития или прерыванию беременности. Открытые механизмы возможных изменений генома натолкнули учёных на любопытные выводы.

Анеуплоидии возникают в результате нарушения сегрегации хромосом в митозе или мейозе. Наибольшее количество ошибок при их расхождении замечено в аллельных вариантах региона q28.1—q28.2 четвёртой хромосомы матери. Данный регион представляет ген *PLK4*, известный как регулятор репликации центросом и формирования веретена клеточного деления². Повышение экспрессии этого гена приводит к чрезмерной дупликации центросом, что чревато их потерей при расхождении, так как нити веретена деления прикрепляются к одной из сестринских хромосом с обоих полюсов. Снижение экспрессии *PLK4* может стать причиной утраты центриоли и формирования многополярного веретена деления.

Полиморфизм гена *PLK4* материнского генома определяет способность той или иной женщины к вынашиванию здорового ребёнка. Наличие так называемого «**минорного**» аллеля rs2305957 встречается у 20—45% в популяции. В эксперименте *in vitro* у носительниц такого гена число эмбрионов, полученных после оплодотворения яйцеклеток, было меньше, чем в контрольной группе. Обсуждаемый ген может нарушить не-

обходимый порядок при делении клеток, способствуя таким образом регуляции рождаемости.

Такой механизм, по мнению авторов статьи, имел смысл во времена, когда у женщины было **много партнёров** и она была заинтересована в их заботе о ней и её детях. Поскольку в отличие от других млекопитающих овуляция у женщины происходит без внешних признаков и не каждый половой акт заканчивается

чительно в государственных медицинских учреждениях. Прерывание беременности в частной медицинской организации чревато административными штрафами: для граждан — в размере от 150 до 200 тыс. рублей; для должностных лиц — от 500 до 800 тыс. рублей; для лиц, осуществляющих предпринимательскую деятельность, — от 500 тыс. до 2,5 млн рублей или административное приостановление деятельности на срок до 90 сут.

[**Определение генотипического риска анеуплоидий перспективно в контексте создания диагностических и лечебных стратегий борьбы с бесплодием.**]

рождением ребёнка (но в то же время фертильность сохраняется в течение всего репродуктивного возраста без длительных перерывов), мужчина не мог знать, чей именно он отец и был более склонен защищать и поддерживать всех детей.

Сегодня же определение генотипического риска анеуплоидий представляется перспективным в контексте создания диагностических, а возможно, и лечебных **стратегий борьбы с бесплодием**.

Запрет аборт
снова на те же грабли?

Елена Мизулина, председатель Комитета Госдумы по вопросам семьи, женщин и детей, предложила **законопроект** «О внесении изменений в статью 56 федерального закона "Об основах охраны здоровья граждан"».

Согласно законодательной инициативе, аборт необходимо выполнять **исключительно**

Более того, выполнение аборта **в рамках системы ОМС** этот законопроект не предусматривает. Искусственное прерывание беременности за счёт средств бюджета возможно только по медицинским показаниям.

Законопроект №796136-6 о выведении абортов из системы обязательного медицинского страхования и их проведении только в государственных медицинских учреждениях 19 мая 2015 года **направлен на рассмотрение** в Государственную Думу.

По предварительным данным, идею депутата Госдумы РФ Елены Мизулиной о выведении абортов из системы обязательного медицинского страхования и запрете на их проведение в частных клиниках правительство не поддержало. Однако в настоящее время происходит дополнение состава инициаторов. Законопроект находится **в статусе рассмотрения**. **SP**

Библиографию см. на с. 132—135.

• ПОСТ • Антибиотиковая ЭРА

Для библиографических ссылок
• Радзинский В.Е., Добрецова Т.А.
Агьювантная терапия пероральными
пробиотиками при антибактериальном
лечении // StatusPraesens. — М.: Изд-во
журнала StatusPraesens. — 2015. —
№3 (26). — С. 23–28.

ЗОНТИК для микробиома

Адьювантная терапия пероральными пробиотиками
при антибактериальном лечении?



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)

«...Антибиотики превратили наши тела из садов в поля сражения. <...> Мы станем свидетелями исчезновения многих видов, и речь идёт вовсе не об амурских тиграх...» — с такими словами обратился к читателям американский микробиолог и писатель Мартин Блэйзер (Martin Blaser). На страницах своей книги «Пропавшие без вести микробы» (Missing microbes) учёный предупреждает человечество, что антибиотики не только спасают от инфектов, но и наносят непоправимый урон эндогенной микробиоте¹. Перспектива **потерять микробиом**, «подаренный» человеку самой **эволюцией**, попросту означает лишиться надёжной защиты, которая возникла не здесь и не сейчас, а формировалась на протяжении многих тысяч лет.

Как же поступить врачу? Отказываться от антибиотиков нельзя. Ответ лежит на поверхности: назначая антибиотик, врач должен чётко понимать — неминуемо пострадает в том числе и вагинальный биотоп. Зачем ждать? Может быть, лучше сразу одновременно с антибиотиками назначить и пробиотик?

Научное и медицинское сообщество сегодня пересматривает своё отношение к бактериальному миру, поскольку стало понятно, что открытие антибиотиков — палка о двух концах. С одной стороны, противомикробные лекарства уже спасли **миллиарды** человеческих жизней, а с другой — «создали» бактериальных монстров.

Парадоксальный факт: бактерии, устойчивые к антибиотикам, существуют уже сотни миллионов лет. Многие противомикробные вещества (например, пенициллин, эритромицин) на самом деле представляют собой побочные **продукты метаболизма** почвенных микроорганизмов или симбионтов растений². Антибиотики — неотъемлемая часть **бесконечной конкуренции** в природе между видами за выживание и, более того, за доминирование в экологической нише. В естественных условиях в ответ на токсичный метаболит грибов бактерии также «изобретают» различные ухищрения, чтобы избежать

сокрушительного антимикробного действия; все эти «обходные» механизмы у бактерий присутствовали **задолго** до того, как человек научился использовать антибиотики.

В отличие от *Homo sapiens*, бактерии воспроизводят себе подобных каждые 20–30 мин и способны напрямую, «соседски» передавать свой генетический материал родственникам. Таким образом микробы «сообщают» друг другу, как избежать уничтожающего действия противомикробной субстанции. Именно эти два ключевых различия **не были учтены**, когда в 40-х годах прошлого столетия мир уверовал, что с открытием антибиотиков люди приобрели мощнейшее оружие против инфектов.

Недооценка биологических возможностей бактерий вылилась в ошибку глобального масштаба, имя которой — **супербэг** (от англ. superbug, суперошибка). Практика **бесконтрольного** использования противомикробных препаратов стала **началом конца** эры антибиотиков.

Идеальный... шторм

«Погода» на фронте антибиотиков не всегда была стабильной, но ещё никогда не было так неспокойно, как в последние годы. С развитием устойчивости микроорганизмов к противомикробным агентам и возникновением **смертельно опасных штаммов** мир, по заявлению ВОЗ 2014 года, вступил в постантибиотиковую эру, когда против определённых патогенов все современные антимикробные препараты перестают работать³. Попросту говоря, человечество отбросило себя назад в то время, когда люди умирали от банальных инфекций.

Казалось бы, осознав надвигающуюся угрозу, фармкомпании должны были наладить выпуск новых антибиотиков. Однако этого не произошло. Во-первых, разработка лекарственного препарата занимает **продолжительный**

период времени. Во-вторых, многие компании **не всегда готовы вкладываться в долгосрочную апробацию антибиотиков**: гораздо выгоднее производить те лечебные средства, которыми больной будет пользоваться долгие годы или даже всю жизнь (например, антигипертензивные препараты), тогда как антибактериальная терапия занимает в среднем около недели. В современном мире антибиотикотерапию накрыл глобальный кризис — **идеальный шторм***, когда растущей микробной устойчивости человечество не может противопоставить ни один из существующих препаратов⁴.

* «Идеальный шторм» (англ. perfect storm) — фразеологизм, описывающий ситуацию, возникшую путём сложения ряда неблагоприятных факторов, в результате чего их суммарный негативный эффект существенно возрастает. Равнозначен известной фразе «дело пахнет керосином».

Задумываясь о проблеме

История развития пробиотиков в России имеет точную дату начала. В 1984 году на конференции по проблемам инфекционно-воспалительных заболеваний, организованной проф. Виктором Павловичем **Басаковым**, руководителем кафедры акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова (Ленинград), впервые прозвучали обстоятельные сообщения о возможности дотации лактобактерий. Вот с этого заявления и пошла волна использования, с большим или с наименьшим успехом, препаратов с содержанием лактобацилл. Тогда не было рандомизированных исследований, и поэтому в 80-е годы прошлого столетия пробиотические препараты получили путёвку в жизнь благодаря небольшой группе энтузиастов.

В 1993 году на конференцию в Санкт-Петербурге приехал выдающийся учёный — проф. А. А. Ленцнер — и поведал всем, что **нормальный** (физиологический) путь лактобактерий при заселении влагалища происходит из толстого кишечника. Поэтому для длительного сохранения вагинального нормоценоза необходимо применять любые средства, содержащие лактобактерии, но, чтобы молочнокислые бактерии могли беспрепятственно мигрировать из кишечника, прежде всего нужно ликвидировать запоры, особенно у беременных. Это, казалось бы, нехитрое и вполне **логичное действие**, тем не менее, встречало очень большое скептическое отношение, вплоть до отрицания. Есть или нет вагинальный дисбиоз — в целом вопрос не решён до сих пор, поскольку в МКБ-10 такого диагноза по-прежнему нет.

В лечении вагинальных выделений камень преткновения — лечить или не лечить. Постулат «установить причину болезни, а потом лечить» известен со времён проф. Р. Вирхова, но не исполним по сегодняшний день. И вот почему. В 2015 году каждый врач точно знает, что самое главное — это сохранить имеющийся вагинальный нормоценоз, поскольку восстановить его после разрушения крайне сложно. Проблема в **малой адгезионной способности** лактобактерий (как эндо-, так и экзогенных): они плохо прилипают к слизистой оболочке влагалища. И пока никто не знает, насколько это утверждение верно, необходимо быстро и действительно защищать или восстанавливать вагинальный биотоп.

Что под ударом?

Причин развития резистентности у бактерий действительно немало. Самый мощный «двигатель» микробной устойчивости к антибиотикам — **пациенты, не завершившие терапевтический курс лечения**. Формирование микробной устойчивости у бактерий в этом случае сводится к принципу «Всё, что меня не убило, сделало меня сильнее».

Пациенты прекращают приём антибиотиков либо по собственной неаккуратности, либо вследствие возникших **побочных эффектов**. В числе самых распространённых «неприятностей» — дисбиоз кишечника, а у женщин к этому расстройству могут присоединиться **нарушения вагинального биоценоза**. Например, в официальной инструкции к препарату «Аугментин» в списке частых побочных эффектов (возникают с частотой от 1 до 10%) приведён **кангидоз** кожи и слизистых оболочек⁵. Кроме того, длительный и бесконтрольный приём антибиотиков — известный фактор риска **бактериального вагиноза**. Все эти последствия антибиотикотерапии нарушают как минимум качество жизни пациенток, а как максимум могут стать основой для развития различных осложнений.

Под удар антибиотиков неминуемо попадают не только патогены, но и **эндогенные**, «полезные» для человека микроорганизмы. Например, исследование 2015 года сообщило о **чувствительности** вагинальных штаммов **лактобактерий** в том числе к гентамицину, клиндамицину и ципрофлоксацину⁶. Авторы публикации искренне советуют принимать выявленное ими обстоятельство во внимание при назначении женщине антибиотиков. Не менее тревожными выглядят и результаты болгарского исследования также 2015 года⁷. В процессе изучения 23 штаммов человеческих лактобактерий и бифидобактерий (в том числе **вагинального** происхождения) исследователи констатировали их чувствительность в том числе к амоксициллину и клиндамицину. Таким образом, возникновение вагинальных дисбиозов при использовании ряда антибиотиков (например, пенициллинов, как незащищённых, так и защищённых) запрограммировано **самим** механизмом их действия.

После подведения первых итогов международного проекта «Микробиом человека» (The Human Microbiome, 2012) стало ясно, что **наше представление** о бактериальных патогенах и симбионтах **не соответствует действительности**⁸. Ещё 5 лет назад никто из учёных не мог и предположить, что обычный человек, не спеша передвигаясь по дому, ежеминутно поднимает за собой шлейф из 37 млн окружающих его бактерий, в том числе «упавших» с него самого⁹. Сегодня это общепризнанный факт.

Всё больше и больше подтверждений тому, что, если человечество хочет добиться успеха в борьбе с инфекциями, необходимо **изменить своё отношение** к бактериям. Естественная, эволюционно отработанная способность организма противостоять патогенам зависит прежде всего от микробного состава биоценозов человека — а именно они страдают при антибактериальной терапии. После своего **разрушительного** действия антибиотикотерапия оставляет настоящую «выжженную землю». Кем будут **новые «поселенцы»** вагинального биотопа — в полной мере зависит от дальновидности лечащего врача.

Пробиотики как решение?

Мировые эксперты видят в назначении пробиотиков особый **путь к преодолению** микробной резистентности¹⁰, поскольку отсутствие побочных эффектов даёт пациенту возможность завершить антибактериальное лечение, и устойчивые штаммы не возникнут¹¹. Кокрейновский обзор 2010 года, объединив в метаанализе 10 рандомизированных слепых плацебо-контролируемых исследований (в общей сложности 1862 пациента), позволил сделать следующие выводы. Терапия препаратами с содержанием **лактобацилл** во время приёма противомикробных лекарственных средств **снижает риск** антибиотикоассоциированной диареи¹².

В феврале 2015 года Кокрейновская база данных представила результаты метаанализа 12 исследований (3720 взрослых и детей), в котором эксперты оценивали эффективность пробиотиков в предотвращении инфекций верхних дыхательных путей¹³. Авторы пришли к выводу, что по сравнению с плацебо назначение пробиотических препаратов **на 47% уменьшает риск** возникновения ОРЗ, и связывают защитные эффекты пробиотиков с их модулирующим действием на иммунную систему.

Для акушера-гинеколога, в чьей зоне ответственности находится репродуктивное здоровье женщины, это означает не только профилактику дисбиотических состояний влагалища, но и **высокую комплаентность** со стороны пациенток, поскольку такой подход оградит от неприятных симптомов. Не стоит сбрасывать со счетов и тот факт, что урогенитальные инфекции занимают первое место по числу обращений за медицинской помощью к акушеру-гинекологу¹⁴. Учитывая это обстоятельство, группа канадских учёных в 2010 году опубликовала систематический обзор, в котором обсуждались накопленные за последние 10 лет знания о вагинальном биотопе. Авторы исследования пришли к выводу, что пробиотики могут стать одним из ключевых путей к здоровью женщины.



Пробиотики в работе акушера-гинеколога

Насколько большое значение проблемам женского микробиома придают учёные всего мира, говорит тот факт, что в мае 2015 года в Амстердаме прошёл I Международный симпозиум «Женщины и их микробы» (Women and Their Microbes)¹⁵. Симпозиум затрагивал самые различные вопросы женского репродуктивного здоровья: как изменяется микробиом женщины во время и вне беременности; почему поддержание вагинального нормоценоза важно не только для плода, но и для будущего ребёнка в перспективе; как происходит колонизация эмбриона уже в утробе матери; как влияет менопауза на бактериальный состав влагалища; почему микробиом молочной железы¹⁶ и грудного молока¹⁷ важен и для новорождённых, и для их матерей.

Мировые эксперты, собравшиеся на симпозиуме, организованном по инициативе Международной научной ассоциации пробиотиков и пребиотиков, делились с аудиторией новейшими данными о микробиомах женщин, проблемах ИППП, **манипулировании** вагинальным биоценозом. Большое внимание было уделено вопросу о биомаркерах здоровья влагалища. Одним из докладчиков симпозиума стал проф. Грегор Рейд (Gregor Reid), директор Канадского исследовательского центра пробиотиков при Лоусоновском исследовательском институте здоровья (Канада, Онтарио). «...Представьте себе, **40 лет** мы предлагали неэффективные методы лечения вагинальных дисбиозов. <...> Сегодня настало время начать всё сначала»¹⁸ — с такими словами обратился докладчик к слушателям. И надо

сказать, на то у него были веские основания, поскольку исследователь посвятил изучению вагинального биотопа и разработке пробиотических штаммов не одно десятилетие.

Результат его 20-летнего поиска совместно с Эндрю Брюсом (Andrew Bruce) — открытие штаммов *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 и *Lactobacillus reuteri* RC-14¹⁹. За многие годы эта комбинация экзогенных лактобацилл не только собрала **убедительную доказательную базу** как профилактирующего метода^{20,21}, но и показала высокую эффективность в качестве лечебного средства.

Лактобациллы: хитрости боя

Вагинальный нормоценоз функционирует благодаря присутствующим во влагалище молочнокислым бактериям, которые обладают **специфическими механизмами** как поддержания гомеостаза среды, так и восстановления влагалищного биоценоза после различных возмущений (действия антимикробных агентов, изменения кислотности среды при менструальном кровотечении, спринцеваний и пр.)^{22,23}.

Многие биологические свойства лактобацилл достаточно хорошо известны, однако Грегор Рейд в своей публикации о механизмах восстановления вагинального гомеостаза предлагает и ряд **новых** возможных эффектов симбиотической микрофлоры²⁴. Более того, известный учёный утверждает, что для достижения терапевтического эффекта точно такими же свойствами должны обладать и пробиотические штаммы.

1. Бактериоцины и перекись водорода. Бактериоцины — антибиотикоподобные вещества, способные пробить брешь



[Насколько большое значение проблемам женского микробиома придают учёные всего мира, говорит тот факт, что в мае 2015 года в Нидерландах прошёл I Международный симпозиум «Женщины и их микробы» (Women and Their Microbes).]

в клеточной мембране патогена²⁵. Точная роль вагинальной перекиси до конца не ясна, но существует мнение, что повышение концентрации H_2O_2 обуславливает быстрое высвобождение кислорода, который разрушает липиды патогенных мембран²⁶.

2. Коагрегация. Отдельные лактобациллы организуют сплочённые группы, формируя непатогенные **биоплёнки**²⁷. Принцип защиты вагинального эпителия с помощью коагрегации очень прост: симбионты механически препятствуют колонизации вагинального эпителия патогенами. После разрушительного действия антибиотиков биоплёнки способны к реорганизации, что способствует поддержанию гомеостаза среды.

3. Биосурфактанты — биологически активные соединения липидов, жиров и углеводов, продуцируемые вагинальными лактобактериями. Отталкивая возбудителей от клеток эпителия, биосурфактанты препятствуют патогенным микроорганизмам образовывать собственные биоплёнки²⁸.

4. Сигнальные молекулы инактивируют токсины инфектов, что предотвращает развитие токсического шока²⁹. Сигнальные молекулы присутствуют не только у симбионтов, но и у пробиотических штаммов, например у *Lactobacillus reuteri* RC-14³⁰.

5. Конкурентное исключение условно-патогенных микроорганизмов³¹.

6. Модуляция иммунной системы за счёт распознавания «свой—чужой». «Взяв» пробу в виде белков с мембран бактерий, иммунокомпетентные клетки **сверяют** информацию с имеющейся «библиотекой» антигенов (презентация антигена).

Кроме того, иммунные клетки отвечают за формирование толерантности по отношению к **эндогенной** микробиоте по принципу «своих не трогаем». При обнаружении «чужака» происходит синтез противомикробных соединений (дефензинов, лизоцима и др.)³². К примеру, щелочная фосфатаза разрушает липопротеины клеточных мембран патогенов; активированный присутствием инфектов ядерный фактор каппа В (NF-κB) запускает каскад провоспалительных цитокинов³².

7. Модуляция плотных межклеточных контактов обеспечивает целостность эпителиальной выстилки, что важно для за-

щиты от инвазии патогенных бактерий и вирусов. К примеру, ВИЧ разрушает трансэпителиальные белки, такие как клаудин-1, окклюдин и ZO-1-протеин (белок плотных адгезионных контактов)³³. Нарушенная целостность между клетками эпителия служит входными воротами для инфекта^{34,35}. По мнению некоторых исследователей, лактобациллы оказывают регулирующее влияние именно на ZO-1-протеины, но пока эти эффекты находятся в стадии изучения.

Штаммы *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 и *Lactobacillus reuteri* RC-14, открытые в своё время Г. Рейдом и его коллегами, в полной мере соответствуют заявленным требованиям — как раз по этим признакам они и были отобраны.

Агьюванты вагинального здоровья

Учитывая агрессивное действие антимикробных препаратов, вполне оправданным следует считать назначение в составе терапии различных инфекционных болезней пробиотических штаммов, таких как комбинация *Lactobacillus*

rhamnosus GR-1 и *Lactobacillus reuteri* RC-14 (на отечественном рынке представлены препаратом «Вагилак»), тем более что на сегодняшний день накоплены доказательства их лечебного эффекта. Например, эти пробиотики могут быть рекомендованы в качестве **агьюванта в составе противомикробной и противогрибковой терапии**.

Очевидные нарушения вагинального микробиоценоза при системной терапии **антибиотиками**^{3,6,21} требуют от клинициста эффективных защитных мер, и использование именно **пероральных** пробиотиков имеет свои преимущества. Во-первых, указанные средства показали свою высокую результативность при восстановлении уже утраченного вагинального нормоценоза³⁶. Во-вторых, длительность их сохранения во влагалище после перорального приёма (до 19 дней³⁷) существенно перекрывает продолжительность среднего курса лечения антибиотиками (5–7 дней). В-третьих, именно пероральное назначение пробиотиков позволяет в некоторой степени защитить кишечную микроэкологию, также попадающую под удар.

Защитное влияние пероральных пробиотиков при использовании **анти-**

Что такое пробиотики?

Ещё 14 лет назад, в 2001 году, ВОЗ совместно с Продовольственной и сельскохозяйственной организацией ООН (Food and Agriculture Organization, FAO) предложила определение термину «пробиотик»: «...живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах вызывают **улучшение здоровья** организма-хозяина»³⁸.

Что нового мы узнали о пробиотиках за прошедшее десятилетие и почему человечеству нужно пересмотреть своё отношение к ним? Об этом говорили в Лондоне эксперты Международной научной ассоциации пробиотиков и пребиотиков (ISAPP, The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics) в октябре 2013 года³⁹.

Согласно принятому консенсусу, термин не утратил своей актуальности с 2001 года. Однако не всё можно причислить к пробиотическим продуктам. Например, различные средства гигиены (шампуни, мыла, гели), фекальные трансплантаты **не относятся** к пробиотикам. Эксперты отметили, что, несмотря на доказанную полезность, продукты жизнедеятельности микроорганизмов (метаболиты) не отвечают мировым стандартам, предъявляемым к пробиотикам. Нельзя назвать полезными и ферментированные продукты, в которых содержатся бактерии неопределённых видов³⁹.

Учёные предложили использовать термин «пробиотик» по отношению к тем продуктам, которые содержат минимальное число **одного** из хорошо изученных видов. По мнению экспертов, «живые культуры» полезны только тогда, когда оказывают благотворное влияние на организм, **подтверждённое исследованиями**.

микотических средств убедительно доказано. Так, эффективность 4-недельного курса экзогенными лактобациллами была подтверждена в рандомизированном слепом плацебо-контролируемом исследовании 55 женщин с кандидозным вульвовагинитом⁴⁰. Все пациентки получили однократно 150 мг флуконазола и были разделены на группы с плацебо или пробиотиками. После лечения в группе получавших пероральные лактобактерии молочнокислая микрофлора доминировала у 34,6 против 10,3% в группе плацебо ($p=0,03$), тогда как дрожжи были обнаружены у 10,3 против 38,5% соответственно ($p=0,014$).

Кстати, пробиотические штаммы лактобактерий для перорального приёма не только обладают противопатогенной активностью, но и проявляют собственные фунгицидные свойства. В мае 2015 года авторитетный портал PubMed опубликовал исследование учёных из Малайзии, в котором *in vitro* впервые была продемонстрирована эффективность *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 и *Lactobacillus reuteri* RC-14 («Вагилак») в отношении гриба *Candida glabrata*⁴¹.

В ходе работы было установлено, что эти штаммы лактобацилл оказывают мощное фунгицидное действие на кандиды и таким образом препятствуют заселению патогенов на вагинальном эпителии. Более того, авторы эксперимента обнаружили, что в присутствии *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 и *Lactobacillus reuteri* RC-14 грибы вообще не проявляли метаболическую активность, как будто были «парализованы одним только видом» молочнокислых бактерий. По всей видимости, изучаемые лактобациллярные штаммы обладают ещё не изученными оборонительными механизмами.

Результаты исследования представляют практический интерес, поскольку для видов *Candida non-albicans*, в частности *Candida glabrata*, характерна мультилекарственная устойчивость, что не может не вызывать опасений⁴². Частота возникновения рецидивирующих кандидозных вульвовагинитов, в том числе обусловленных *non-albicans*-видами кандид, в популяции достаточно высока — ежегодно ими болевают 5% женщин⁴³.

Противопатогенная активность *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 и *Lacto-*

bacillus reuteri RC-14 против видов *Candida albicans* была продемонстрирована в 2012 году⁴⁵. Точные механизмы действия лактобацилл на грибы тогда выяснены не были, но учёные доказали, что молочнокислые бактерии не только ингибируют, но и убивают патогены. Открытие фунгицидной активности у пробиотических штаммов рисует радужные перспективы использования экзогенных лактобацилл в лечении и профилактике грибковых осложнений у женщин даже в отсутствие специфического лечения.



За сотни тысяч лет человечество научилось жить в «дружбе» со многими бактериями, но всего лишь за последние полвека оно погубило эти здоровые отношения, когда открыло многочисленные способы убивать микроорганизмы. Нравится нам это или нет, но бактерии — доминирующие виды на нашей планете, поэтому сегодня в отношениях с микробами нам жизненно необходимо «найти общий язык».

Легкомысленное использование противомикробных препаратов привело к селекции супербагов как к крайнему проявлению устойчивости к антибиотикам. И одна из недавно выясненных причин — агрессивный подход не только к патогенам, но и к резидентной микробиоте.

Отдавая эндогенным бактериям должную роль в поддержании человеческого здоровья, каждому врачу следует помнить: назначив антибиотик, он обязан задуматься о симбиотических микроорганизмах. Особенно в акушерстве и гинекологии, где состояние вагинального микробиоценоза — один из главных гарантов сохранности здоровья репродуктивной системы в целом. Допустимо ли оставлять без прикрытия тонко настроенную влагалищную микроэкологию, если мы точно знаем, что она сама не справится с антибактериальной атакой? Ответ на этот вопрос пока не включён в текущие клинические рекомендации, однако врачу в практической работе приходится руководствоваться ещё и логикой, здравым смыслом и современными данными, в том числе представленными в настоящей статье. 

Человек под угрозой вымирания?

В течение XX века произошла радикальная смена микроокружения человека. Созданные в процессе естественного отбора устойчивые биоценозы, занимающие в организме человека определённые экологические ниши, под влиянием антибактериальных агентов оказались на грани исчезновения. Утрачены биологически целесообразные симбиозы с бактериями. В итоге нарушенное эндозоологическое равновесие, созданное в ходе эволюции, оказалось переориентированным в пользу опасного вирусного микроокружения, на которое антибактериальные средства действия не оказывают.

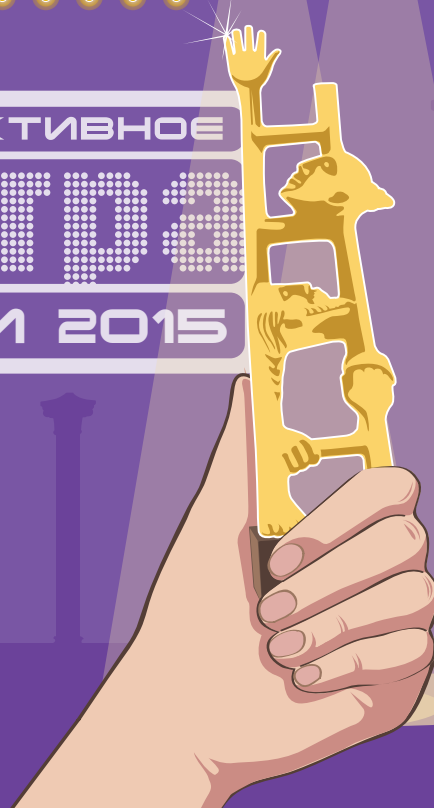
Именно к такому выводу пришли авторы книги «Биологические законы и жизнеспособность человека: метод многофункциональной восстановительной биотерапии»* в 2000 году и выдвинули контрверсионное заявление⁴⁴. По их мнению, многие вирусные инфекции, включая ВИЧ, следует рассматривать не как инфекционное заболевание, а как симптом глубоких нарушений внутренней среды организма человека, вызванных сменой его микробиоценоза с тенденцией к фатальным для человека как биологического вида последствиям.

Сегодня биологическое состояние человеческого организма следует квалифицировать как переход от сформированного в ходе эволюции бактерионотительства и симбиоза с бактериальной внутренней средой, функционирующей на принципах мутуализма (высшей формы взаимовыгодных симбиотных отношений), к новому состоянию, создающему благоприятные условия для длительной персистенции в теле человека вирусов.

* Авторам за эту книгу в 2004 году были присуждены премия и почётные дипломы РАН за лучшие работы по популяризации науки.



РЕПРОДУКТИВНОЕ
ЗАВТРА
РОССИИ 2015



Приглашаем 6 сентября 2015 года
в Зимний театр города Сочи
на церемонию вручения премии
«Репродуктивное завтра России»



8-Й ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СЕМИНАР
СОЧИ — СЕНТЯБРЬ

«Репродуктивный потенциал России:
версии и контраверсии»

5–8 сентября 2015 года



г. Сочи, ул. Театральная, д. 2, Зимний театр

Тел./факс: +7 (499) 346 3902; info@praesens.ru;

www.praesens.ru; группа ВКонтакте: vk.com/praesens



StatusPraesens
by S&P

Contra- version

Для библиографических ссылок

• Унанян А.Л. Комбинированные гормональные контрацептивы при эндометриозе: на пике дискуссии // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2015. — №3 (26). — С. 31–36.

эндометриоз: эстрогеновые контраверсии

Комбинированные гормональные контрацептивы
при эндометриозе: на пике дискуссии



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

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

Одна из наиболее дискуссионных тем в лечении эндометриоза — возможность и целесообразность назначения **комбинированных эстроген-гестагенных средств**. С трибун конференций, как российских, так и зарубежных, всё чаще раздаются мнения о том, что эстрогенный компонент КОК способен провоцировать прогрессирование эндометриоидных очагов.

При этом логика противников КОК довольно убедительна: в патогенезе эндометриоза именно чрезмерное воздействие **эстрогенов** (как системных, так и синтезированных локально) в противовес недостаточности прогестероновых влияний выступает основой пролиферативной агрессии эндометриоидных гетеротопий. А раз всё зависит от избытка эстрогенов, то зачем вводить их дополнительно извне? Тем более что есть чисто гестагенные средства с отличной доказательной базой.

Однако факт остаётся фактом: **Глобальный консенсус** по ведению больных с этим заболеванием (2013) рекомендует КОК наравне с прогестинами в качестве этиопатогенетического лечения. В каком же направлении действовать клиницисту? Внести ясность в этот спорный вопрос журнал SP попросил чрезвычайно вдумчивого специалиста — докт. мед. наук, проф. Арс Леонидовича Унаняна.

Глобальный консенсус по ведению больных эндометриозом, принятый Всемирной ассоциацией по эндометриозу (World Endometriosis Society) в марте 2013 года, стал поистине знаменательным событием¹. Впервые были достигнуты договорённости по вопросам обследования и лечения пациенток с этим заболеванием, позволяющие улучшить качество их жизни, на основании **наиболее достоверных** научных доказательств.

Процесс разработки консенсуса в корне отличался от общепринятых правил создания официальных руководств. Документ был принят при сотрудничестве 56 представителей

34 национальных и международных медицинских и немедицинских организаций. Впервые в процесс были вовлечены не только клиницисты, но и **общественные организации женщин**, страдающих эндометриозом.

Korga в товарищах
согласье есть

Созданию консенсуса предшествовало Согласительное совещание в 2011 году (Монпелье, Франция), где были обсуждены 69 положений, касающихся широкого круга вопросов, связанных

с эндометриозом, по которым необходимо было выработать **единую точку зрения** (консенсус). Когда убедительных доказательств исследований для окончательного решения не хватало, но группа экспертов считала, что знаний и практического опыта для представления важного заявления достаточно, такое положение получало обозначение «образцы надлежащей практики» (good practice point, GPP), и далее в ходе обсуждения его относили к «сильным» или «слабым» (в зависимости от распределения мнений экспертов)².

Именно в этом состоит новизна консенсуса — по всем спорным позициям сформировано взвешенное мнение, каждое из которых чётко размечено по степени согласия или несогласия с ним экспертов.

Каждое положение по силе согласия научных экспертов оценивали следующим образом.

- α — единодушное решение или близкое к единодушному — более 80% экспертов были согласны без возражений и менее 5% участников были несогласными.

Онкопротективные свойства КОК

Особую настороженность вызывает возможная реализация онкогенного потенциала при эндометриодном процессе. Так, ряд авторов обнаружили **взаимосвязь** между эндометриозом и светлоклеточным субсерозным эндометриодным раком яичника³, а риск рака яичников увеличивается с одного до двух случаев на 100 женщин⁴. При этом риск выше при аденомиозе, чем при наружном эндометриозе. В частности, анализ 9842 человеко-лет наблюдений в когорте больных эндометриозом и 36 274 человеко-лет наблюдений в когорте сравнения показал, что при эндометриозе яичников имеет место 4-кратное увеличение риска развития рака яичника, а при аденомиозе — пятикратное. Также существуют данные о 13-кратном повышении риска колоректального рака при аденомиозе⁵.

Учитывая вышесказанное, становится очевидной целесообразность применения эстроген-гестагенных препаратов при аденомиозе с учётом их онкопротективных эффектов. Анализ 45 эпидемиологических исследований более 23 257 случаев рака яичников и более 87 303 случаев контроля показал, что использование КОК **снижает риск развития рака яичников** на 27%⁶. Причём уменьшение этого риска пропорционально продолжительности приёма КОК⁷. Онкопротективные свойства КОК профилируют развитие злокачественных процессов, обусловленных мутацией генов *BRCA1* и *BRCA2*⁸.

У женщин, использующих КОК хотя бы в течение 1 года, на 50% снижается риск рака эндометрия по сравнению с пациентками, никогда не принимавшими оральные контрацептивы. Защитный эффект увеличивается **с каждым годом приёма препарата** и сохраняется более 20 лет после его отмены^{9,10}.

- β — единодушное решение с возражениями: менее 5% были не согласны, но менее 80% согласились без возражений.

- γ — 50–80% членов экспертного совета согласились с решением.

- δ — отсутствие консенсуса, когда менее 50% экспертов согласились с данным положением с возражениями или без таковых.

Интересно, что полностью согласны эксперты были только по **семи из 69 обсуждаемых положений**, и это свидетельствует о том, что достичь консенсуса было не так-то просто.

Медикаментозное лечение: до чего договорились?

Эксперты консенсуса определили в качестве **первой линии терапии** эндометриоза те препараты, которые большинство клиницистов назначают эмпирически и наиболее часто (как до операции, так и после). Препараты **второй линии** врачи предпочитают назначать только после лапароскопического подтверждения диагноза¹.

В отношении медикаментозной терапии наиболее важными необходимо признать следующие положения.

- Медикаментозное лечение можно рутинно использовать как **адъювантную терапию** до или после операции, в качестве курса лечения после хирургического вмешательства; кроме того, фармпрепараты могут быть назначены в рамках **долгосрочного противорецидивного лечения**¹¹.

- Относительно недорогие и доступные препараты с хорошей переносимостью (НПВС, анальгетики, КОК и прогестины) рассматривают как терапию первой линии при эндометриозе, подтверждённом лапароскопически^{12,13,14}. Вместе с тем даже при не верифицированном лапароскопией диагнозе не следует откладывать лечение тазовой боли — в таких ситуациях средства первой линии могут быть назначены **эмпирически** на основании предположительного диагноза.

- Прогестины с доказанным эффектом и специфическим показанием для лечения эндометриоза (медроксипрогестерона ацетат, норэтистерон и диенгест) также могут быть предложены в качестве терапии первой линии с учётом побочных эффектов.

- КОК особенно эффективны для минимизации риска рецидивов **эндометриодных кист** яичников после их хирургического удаления².

Следует отметить, что принятию консенсуса предшествовал целый ряд **отрицательных заявлений** об отсутствии эффективности комбинированных гормональных контрацептивов в лечении эндометриоза. Авторы такой позиции объясняли её стимулирующим влиянием КОК на эндометриодный процесс (публикации датированы 1994 и 1999 годами^{15,16}). По мнению цитируемых авторов, эстрогенный компонент препаратов облегчает имплантацию и рост гетеротопий, что увеличивает риск заболевания. Тем не менее итоговый текст консенсуса 2013 года **не содержит** подобных суждений — и для этого есть действительно веские обоснования.

Главное — сохранять равновесие

По современным представлениям, эндометриоз входит в группу несомненно **эстрогензависимых** болезней, в которую также включены некоторые виды злокачественных опухолей (молочной железы, кишечника, предстательной железы, матки), СПКЯ, миома матки, фиброзно-кистозная мастопатия и др.^{17–19} О связи **эндометриоза** с женскими половыми гормонами свидетельствует также тот факт, что возникает он у женщин репродуктивного возраста, может регрессировать в перименопаузальный период и после овариэктомии²⁰.

Роль эстрогенов в генезе указанных **пролиферативных** состояний учёные объясняют их биологическим значением — определённо **анаболический** эффект женских половых стероидов (и их метаболитов) необходим в том числе для **роста** эпителия (эндометрия, слизистой оболочки влагалища в первую фазу цикла, протоков молочных желёз и др.) и других эстрогензависимых тканей. Например, именно эстрогены стимулируют обмен в костной ткани и ускоряют созревание костей скелета, с чем связано прекращение роста последних в пубертатном периоде.

Об эстрогеновой зависимости эндометриоза говорит также действенность средств **антиэстрогеновой** направленности (например, тамоксифена), ограниченная, однако, малопримлемыми побочными эффектами²¹. Тем не менее объяснить возникновение эндометриоза исключительно гиперэстрогенизмом невозможно.

Практически все эстрогендетерминированные заболевания представляют собой **результат дисбаланса** не только эстрогенов, но и прогестерона. Биологический антагонист эстрогенов — **прогестерон** — выступает «ограничителем» их гиперактивности: стимулирует выработку железами эндометрия секрета, содержащего гликоген, уменьшает строми подслизистого слоя, тем самым создавая условия для имплантации эмбриона, снижает тонус миометрия. В отличие от эстрогенов, прогестерон — **катаболический** гормон. Именно ослаблению уравновешивающих прогестероновых влияний — **гипопрогестеронемии**



© Ifearamonso / Shutterstock.com

либо **резистентности к прогестерону** — отводят в патогенезе эндометриоза чрезвычайно заметную роль^{22,23}.

Таким образом, с точки зрения логики **равновесное** поступление в организм и эстрогенов (чаще всего этинилэстрадиола), и прогестина (оптимально в виде потрясающе уместного диеногеста с его мощным антипролиферативным действием) избавляет женщину от главного — **дисбаланса** гормональных влияний.

Конверсия гормонов: актёры в поисках сюжета

В организме женщины эстрогены присутствуют в трёх видах в зависимости от количества гидроксильных групп в их составе: эстрон (E_1 , одна —ОН), эстрадиол (E_2 , две —ОН) и эстриол (E_3 , три —ОН). E_2 примерно в **10 раз сильнее** E_1 и в **80 раз мощнее** E_3 . Вполне логично, что такая активность должна быть под строгим контролем, поэтому все стеро-

иды в организме циркулируют в инактивированном состоянии в виде соединений с особыми белками печени (глобулинами, связывающими половые гормоны, ГСПГ) либо банальных альбуминов.

Этинилэстрадиол, входящий в состав большинства комбинированных контрацептивов, действует на эту систему утихомиривающим образом — он **повышает активность синтеза в печени ГСПГ** (30 мкг этинилэстрадиола повышают уровень ГСПГ в плазме с 70 до 350 нмоль/ λ^{24}), тем самым сокращая количество свободно циркулирующих, то есть активных, эстрогенов.

Секреция всех половых стероидов находится в прямой зависимости от синтеза гонадотропинов, но и сама действует на последние — по принципу обратной связи. В единой гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси влияние тропных гормонов на половые стероиды похоже на капающий кран: монотонное их поступление в кровоток стимулирует синтез эстрогенов, а когда концентрация последних достигает максимальных значений — «кран» закрывается. Введение

сторонних эстрогенов и гестагенов в составе КОК действует на гипоталамо-гипофизарную ось аналогично «родным» гормонам — синтез тропных гормонов останавливается, **равно как и выработка эндогенных эстрогенов**. Принципиальный момент: по выраженности патогенетического влияния на очаги эндометриоза различные эстрогены **неоднозначны**, поскольку проходят несколько разные, хотя и близкие метаболические пути. И этих небольших различий в отношении эндометриоза оказывается более чем достаточно.

Трансформация эстрогенов происходит под действием цитохрома P₄₅₀ в один из метаболитов: 2-гидроксиэстрон (2-ОНЕ₁) или 16-гидроксиэстрон (16-ОНЕ₁). При этом первый обладает **слабым эстрогенным эффектом** и не оказы-

вает стимулирующего эффекта на пролиферацию, тогда как 16-ОНЕ₁ — действительно агрессивный метаболит даже **с канцерогенным потенциалом**, обладающий в 4 раза большей биологической активностью, чем свободные фракции эстрогенов²⁵.

За счёт стимулирующего воздействия на процессы клеточного деления 16-ОНЕ₁ активирует митогенные, провоспалительные факторы роста, матриксные металлопротеинкиназы, активирует процессы неангиогенеза, ингибирует механизмы апоптоза. Доказано, что длительное нарушение баланса **соотношения 2-ОНЕ₁/16-ОНЕ₁** в сторону повышения последнего служит причиной развития эстрогензависимых пролиферативных заболеваний органов-мишеней, **в том числе генитального эндометриоза**²⁶.

Использование КОК обеспечивает женщине с эндометриозом дополнительную «фору», о чём свидетельствует научная работа немецких исследователей²⁷, изучавших концентрации метаболитов 2-ОНЕ₁ и 16-ОНЕ₁ у женщин, принимавших гормональные контрацептивы. Выяснилось, что использование комбинации этинилэстрадиола и диеногеста выражалось **в достоверном снижении соотношения 2-ОНЕ₁/16-ОНЕ₁** с 0,62 до 0,31 через 3 мес приёма КОК. Кстати, такая комбинация оказалась гораздо выгоднее, чем этинилэстрадиол с левоноргестрелом.

КОК: клинические исследования

В целом возможность достичь положительной динамики в отношении симптомов эндометриоза на фоне применения комбинированных гормональных препаратов широко представлена в научной литературе^{28–33}.

Систематический обзор 2009 года³⁰ объединил результаты семи крупных исследований, удовлетворяющих условиям включения в обзор. Всего в ходе этих семи исследований **КОК в послеоперационном периоде** при эндометриозе применяли 702 женщины, из которых 446 — в циклическом режиме, 256 — в пролонгированном (не считая группы плацебо или контрольного наблюдения, n=456). Выводы группы экспертов были однозначными: комбинированные гормональные контрацептивы результативно снижают частоту рецидивов и уменьшают выраженность симптоматики.

- В группах плацебо или пассивного наблюдения **частота рецидивов** при длительности наблюдения от 6 до 28 мес составила от 29 до 56%, тогда как у женщин, принимавших КОК, она была **в 2–3 раза ниже** — 8,2–9%.
- При той же длительности наблюдения достоверно уменьшилась выраженность **болевого синдрома**, проявлявшегося в тазовой боли, дисменорее и диспареунии (в одном исследовании болевой синдром, обусловленный дисменореей, сократился на 46% по данным визуально-аналоговой шкалы).



© bikeriderlondon / Shutterstock.com

[По выраженности патогенетического влияния на очаги эндометриоза различные эстрогены неоднозначны, поскольку проходят несколько разные, хотя и близкие метаболические пути.]

Результаты метаанализа, опубликованные в 2013 году³¹, оказались столь же позитивными. Итальянские специалисты включили в метаанализ женщин, принимавших КОК как минимум в течение 12 мес после хирургического лечения эндометриоидной кисты яичников. По выражению авторов метаанализа, КОК оказались «впечатляюще» **эффективными** в снижении частоты рецидивов по сравнению с наблюдательной тактикой — в группе КОК рецидивы возникли только у 8% женщин (из 423), тогда как в группе пассивного наблюдения — у 34% (из 341 участницы) при высокой достоверности полученных различий. Таким образом, процитированные публикации позволили Глобальному консенсусу с полным правом включить КОК в препараты первой линии при лечении эндометриоза, в том числе эндометриоидных кист яичников.

Что же касается аденомиоза, то публикаций о явном **ле- чебном** эффекте КОК в целом недостаточно — это, безусловно, в компетенции чистых прогестинов, в первую очередь диеногеста. Однако существуют убедительные доказательства, что КОК способны ослаблять выраженность симптоматики при наличии аденомиоза (болевого синдром и нарушения менструального цикла), в том числе за счёт модуляции синтеза провоспалительных ферментов, например ЦОГ-2, необходимой для выработки медиаторов воспаления простагландинов³².

Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование японских специалистов³⁴ показало, что в течение четырёх циклов гормональной контрацепции болевой синдром исчез у 75% участниц с эндометриозом, что достоверно превышало аналогичный показатель в контрольной группе. При этом размеры эндометриом сократились в среднем на 3 см.

Таким образом, положительное симптоматическое влияние КОК (а качество жизни — одна из главных целей лечения эндометриоза) в целом мало зависит от локализации очагов, эффективно устраняя главное проявление — **болевой синдром**³³.

Согласно выводам систематического обзора 2014 года³⁵, гестагены и КОК могут и должны быть применены в качестве первой линии при терапии эндометриоза.

Суммируем

Итак, механизм положительного влияния КОК при эндометриозе разнообразен, и его можно кратко описать следующими пунктами.

1. **Устранение эстрогеновых пиков** за счёт стабилизации гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси (блокирует выброс ФСГ из передней доли гипофиза).
2. Торможение продукции **собственных эстрогенов**, которые обладают гораздо более выраженными биологическими эффектами, в том числе на очаги эктопированного эндометрия.
3. Компенсация **гиперэстрогенизма**, относительного или абсолютного, за счёт увеличения синтеза в печени ГСПГ и усиления «прогестеронового плеча» менструального цикла. Эти механизмы чрезвычайно востребованы при эндометриозе, поскольку позволяют стабилизировать уже имеющиеся очаги эктопированного эндометрия.

Проклятие красоток

Общеизвестно, что люди с определёнными физическими чертами склонны к развитию тех или иных заболеваний, в том числе и эндометриоза³⁶. Объяснение уходит корнями в законы наследования: генотип детерминирует формирование **фенотипа**.

Взяв за основу ранее выявленные причинно-следственные связи, Всемирное общество по эндометриозу в 2013 году запустило международный проект «Феном эндометриоза» (World Endometriosis Research Foundation Endometriosis Phenome and Biobanking Harmonisation Project)³⁷. Цель такого глобального исследования — **сопоставить** анализ биоматериалов после хирургического вмешательства с фенотипической симптоматикой, чтобы в дальнейшем создать банк данных, который поможет прогнозировать возникновение и течение эндометриоза.

Первые результаты оказались весьма интригующими. Так, исследователями было выявлено **биологическое соотношение** между выраженностью физических параметров (размеры тела, индекс массы тела, цвет волос, глаз и кожи) и степенью тяжести эндометриоза. В отношении тела и фигуры, наоборот, обнаружена обратная связь между индексом массы тела и тяжестью заболевания в целом³⁸, в особенности у женщин с выраженным эндометриозом³⁹.

Эксперты пришли к выводу, что **70% пациенток** с ректовагинальным эндометриозом оказались внешне более привлекательны, нежели здоровые женщины и пациентки с другими формами эндометриоза. При этом исследователи предупреждают: это вовсе не означает, что «красотки» более подвержены риску заболевания, а женщины с другими формами эндометриоза — некрасивые.

По мнению учёных, на эстетическое восприятие могут влиять половые гормоны²⁸, а женская привлекательность есть результат более высоких уровней эстрогенов. Именно поэтому нельзя исключить, что **повышенная экспрессия эстрогенов** способствует развитию агрессивных и инвазивных эндометриоидных поражений, особенно у лиц с наиболее женственным фенотипом.

С другой стороны, фенотипические особенности женщин с ректовагинальным эндометриозом могли бы выступить **индикаторами** определённых генных полиморфизмов, связанных с развитием тяжёлых форм заболевания²⁹.

Паоло Верчеллини (Paolo Vercellini), ведущий автор этого необычного и всё же потенциально инновационного исследования и президент Всемирного общества по эндометриозу, подчеркнул важность полученных данных уже на этом этапе изучения вопроса, которые в то же время не должны быть неправильно интерпретированы ради некоторых сенсационных заголовков в популярных изданиях⁴⁰.

4. Обеспечение оптимального уровня пролиферации эндометрия и, соответственно, контроль менструального цикла¹³.

5. Подавление **овуляции**. Это свойство комбинированных контрацептивов оказывается востребованным в плане профилактики рецидивов эндометриоза кист яичников после их хирургического удаления^{31,41}. Так, систематический обзор и метаанализ 12 исследований показали, что послеоперационный постоянный приём оральных контрацептивов снижает риск рецидива эндометриоза в 4 раза⁴¹.

[Известно, что аборт — независимый фактор риска эндометриоза: три и более процедуры искусственного завершения беременности в анамнезе более чем 7-кратно повышают вероятность аденомиоза. При эндометриозе контрацепция особенно показана.]

6. **Децидуализация эндометрия**, в том числе эктопированного, за счёт гестагенного компонента препарата. Гестагенным же компонентом можно объяснить более «удачный» метаболизм натуральных эстрогенов с резким снижением концентрации агрессивных метаболитов (в первую очередь 16-ОНЕ₂).

7. Угнетение синтеза **простагландинов** («проболевых» воспалительных веществ), что выражается в коррекции болевого синдрома.

Испытанный боец

Оптимальным вариантом при выборе КОК следует признать средства, содержащие **диеногест**. Именно этот прогестин буквально «взорвал» научный мир в целом и медицину эндометриоза в частности, когда стала понятной вся масштабность его антипролиферативного воздействия.

В клетках эктопического эндометрия диеногест блокирует фермент **ароматазу**, необходимую для синтеза эстрадиола, лишая гетеротопии возможности пролиферировать и инициировать эстрогенные эффекты^{42–44}. Более того, диеногест специфичен в отношении гестагеновых рецепторов, проявляет антиандрогенную

и антигонадотропную активность, оказывает противовоспалительное (снижает уровень простагландинов) и иммуномодулирующее действие (сокращает уровень ФНО-α) и даже благотворно влияет на центральную нервную систему^{45,46}. Таким образом, диеногест результативно обеспечивает **регресс эндометриозных очагов**, повышая эффективность терапии и **предупреждая рецидивы**³⁰. Не менее важный эффект диеногеста — значимое уменьшение выраженности синдрома **тазовой боли** при эндометриозе⁴⁷.

С точки зрения целесообразности пероральные контрацептивы наиболее

показаны молодым пациенткам с начальными или умеренно выраженными симптомами эндометриоза^{48,49}. В начале терапии оральные контрацептивы обычно назначают **циклично**, однако большинство специалистов сходятся во мнении, что после хирургического вмешательства **продолжительные** схемы представляют собой более действенную, безопасную и экономически выгодную стратегию³⁰.

При таком режиме хорошо зарекомендовал себя комбинированный оральный контрацептив с диеногестом* при приёме по пять циклов с 4-дневными перерывами (120+4 дня), что оптимально для лечения эндометриоза⁵⁰.

Дополнительные бонусы

Один из наиболее актуальных для России дополнительных аргументов для выбора при эндометриозе именно КОК — высокая частота искусствен-

* В России представлен в том числе генерическим препаратом «Диециклен», полностью биоэквивалентным оригиналу⁵¹; «Диециклен» содержит 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг диеногеста.

ных прерываний нежелательной беременности. А между тем известно, что аборт — независимый фактор риска эндометриоза: три и более процедуры искусственного завершения беременности в анамнезе более чем **7-кратно** повышают вероятность аденомиоза^{52,53}. Выскабливание стенок полости матки — малопримемая манипуляция для женщин с эндометриозной болезнью.

Таким образом, в случае эндометриоза женщине особенно необходима уверенность в надёжной контрацепции. При этом одновременный стабилизирующий и профилактический эффект КОК позволяет надеяться на то, что, когда придёт время, желанная беременность наступит в условиях минимально возможного при эндометриозе повреждения репродуктивной системы.



Дискуссии по поводу легитимности комбинированных эстроген-гестагенных средств при эндометриозе, безусловно, не закончены. Очевидно, будут появляться новые публикации, посвящённые этому непростому во всех отношениях вопросу. Однако текущее состояние дел таково, что сумма доступных доказательств свидетельствует не просто о безвредности этой группы препаратов для женщин с эндометриозом — доказано их **выраженное положительное влияние**.

Применительно к противорецидивному действию в первую очередь, конечно, речь должна идти о наружном эндометриозе — кистах яичников эндометриозной природы, а также о других очагах эндометриоза, локализующихся вне матки. Однако даже в случае аденомиоза исследователи сообщают о позитивном влиянии на симптоматику заболевания — болевой синдром и нарушения менструального цикла.

Именно поэтому комбинированные гормональные контрацептивы при эндометриозе рекомендованы Глобальным консенсусом в качестве **первой линии лечения**⁵⁴, заслуженно получив высшую степень доверия — α — экспертной группы Всемирного общества по эндометриозу. **SP**

Библиографию см. на с. 132–135.

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: ЛПО01494-100212. ТОВАРНОЕ 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, олигоменорею и аменорею, ациклические кровотечения, в т.ч.: кровотечения из влагалища и метроррагии; увеличение размеров молочных желез, набухание и расширение 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

Для библиографических ссылок

- Рагзинский В.Е., Ордиянц И.М., Хорольский В.А. Сравнительная эффективность и безопасность двух схем мифепристона для медикаментозной терапии миомы матки // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2015. — №3 (26). — с. 39–45.
- Катаева О.А. Стрии во время беременности и в послеродовом периоде: клинические возможности минеральных масел // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2015. — №3 (26). — с. 46–52.

**via
scien
tia
rum**

лечение миомы: вариативность как проблема

Сравнительная эффективность и безопасность двух схем мифепристона
для медикаментозной терапии миомы матки



Авторы: Виктор Евсеевич **Радзинский**, засл. деятель науки РФ, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН; Ирина Михайловна **Ордианц**, докт. мед. наук, проф. той же кафедры (Москва); Вадим Александрович **Хорольский**, канд. мед. наук, доц. кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Кубанского ГМУ (Краснодар)

Копирайтинг: Елена Акуленко, Татьяна Рябинкина

Миома матки — наиболее распространённое доброкачественное заболевание у женщин репродуктивного возраста. Её частота колеблется в широких пределах. Клинически болезнь проявляется у 30–35% женщин старше 35 лет¹. Кроме того, миома матки на популяционном уровне склонна к постепенному «омоложению», и сегодня её впервые диагностируют в среднем в 32–33 года². Это молодые, социально активные женщины в расцвете карьеры, зачастую ещё **не успевшие реализовать** свою репродуктивную функцию. Конечно, их нужно лечить, пока прогрессирующий патологический процесс не исключит для пациентки другие варианты «лечения», кроме гистерэктомии^{1,3,4}.

В последние годы спектр доступных лечебных методов при миоме расширился за счёт внедрения новых лекарственных средств и процедур⁵. Несмотря на то что основным методом лечения остаётся хирургический, в наши дни не исключено и консервативное ведение. Помимо лекарственных препаратов, для этой цели используют эмболизацию маточных артерий (ЭМА), а также дистанционное разрушение миоматозного узла фокусированным ультразвуком (ФУЗ-абляцию). Настоящая публикация посвящена рациональному выбору лечебной тактики, которую, в частности, следует основывать на том, каковы у женщины дальнейшие репродуктивные планы⁵.

Лечение миомы матки — очень непростая задача, так как, несмотря на гормонозависимую природу, причины её образования всё же весьма гетерогенны². Одно ясно: лечение

нужно начинать **сразу после постановки диагноза**. При пассивном наблюдении заболевание, вероятнее всего, будет прогрессировать. И конечно, если женщина находится в репродуктивном возрасте

и с какой-либо вероятностью в будущем ещё собирается реализовать свой репродуктивный потенциал, чрезвычайно важно сохранить матку.

Именно поэтому для пациенток, планирующих беременность, достойной альтернативой могут стать такие методы органосохраняющего лечения, как **селективные модуляторы прогестероновых рецепторов, ЗМЯ или же ФУЗ-абляция**^{6–8}. Тем не менее при всём богатстве выбора органосохраняющих методов лечения миомы преобладающим пока ещё остаётся хирургический подход.

Когда оправдан радикализм

Итак, **показаниями** к хирургическому лечению считают следующие⁹:

- субмукозная миома матки с обильными длительными менструациями или ациклическими кровотечениями;
- большие размеры опухоли (матка превышает размеры, соответствующие 15 нед беременности);
- размер матки с опухолью, соответствующий 12–13 нед беременности, при наличии симптомов сдавления соседних органов;
- интенсивный рост опухоли (превышающий 4 нед беременности в год);
- субсерозный узел на ножке;
- некроз миоматозного узла;
- интралигаментарное расположение узлов миомы, приводящее к появлению болей вследствие сдавления нервных сплетений или нарушению функции почек при сдавлении мочеточников;
- шейечные узлы миомы матки, исходящие из влагалищной части шейки матки;
- сочетание миомы матки с другими патологическими изменениями половых органов: рецидивирующей гиперплазией эндометрия, опухолью яичника, опущением или выпадением матки;
- бесплодие, обусловленное миомой матки.

Женщинам до 40 лет при показаниях к хирургическому лечению, если позволяют технические возможности, проводят **консервативную миомэктомию**, т.е. удале-

ние узла при сохранении матки, — в этом и состоит «консерватизм» вмешательства. Консервативная миомэктомия — тактика выбора, когда женщина желает сохранить репродуктивную функцию. В зависимости от локализации узлов они могут быть удалены гистероскопически (субмукозные) или лапароскопически (субсерозные и интерстициальные). В последнем случае ложе узла должно быть тщательнейшим образом **ушито** (!) для полного восстановления функциональной способности миометрия⁹. Объём и особенности хирургического вмешательства, характер и локализация узла, по поводу которого было проведено вмешательство, должны быть отражены в протоколе операции, и эту информацию следует выдать пациентке **на руки** — это позволит снять ряд вопросов при будущей беременности.

За исключением случаев субмукозной локализации узлов, оптимальным доступом следует признать именно **лапароскопический**. В систематическом обзоре и метаанализе шести рандомизированных клинических исследований¹⁰ оценивали ряд показателей после хирургического лечения миомы: возможность полного восстановления в течение 15 сут, если полость матки не деформирована, объём кровопотери и частоту послеоперационных осложнений. Оказалось, что все эти показатели лучше при **лапароскопическом доступе**, чем при полостном, а разновидность хирургического метода не влияет на частоту наступления беременности или необходимость повторных вмешательств^{10,11}.

Применительно к реализации репродуктивных планов при наличии миомы важно учитывать три обстоятельства. Во-первых, до сих пор не ясно, улучшается ли после миомэктомии фертильность¹⁰, поэтому миомы **небольших размеров** в целом не следует рассматривать как препятствие для имплантации. Во-вторых, лапароскопический доступ всегда предпочтительней лапаротомного — это минимизирует возможные осложнения гестации⁶.

Третье обстоятельство касается выбора метода родоразрешения после консервативной миомэктомии. Согласно рекомендациям Французского общества акушеров-гинекологов¹³, в настоящее время **рубец на матке** по-

сле миомэктомии **не** служит показанием к операции кесарева сечения¹². А между тем опрос отечественных акушеров-гинекологов показал, что более половины врачей не владеют техникой ушивания ложа миоматозного узла¹³, а это при последующей беременности грозит разрывом матки.

Гистерэктомия как крайняя мера

Тотальная и субтотальная лапароскопическая и лапаротомическая гистерэктомия — метод лечения миомы матки, к которому прибегают до сих пор **неоправданно** часто, объясняя свой выбор большими или множественными миомами, выраженной симптоматикой.

Классическая, **тотальная вагинальная гистерэктомия** в целом довольно безопасна: для неё характерна низкая частота осложнений и непродолжительное время пребывания в стационаре. Преимущество **субтотальной гистерэктомии** состоит в минимальной доле осложнений (1,7%)^{14,15}, хотя примерно 4% пациенток может потребоваться повторная операция для удаления культи шейки вследствие кровотечений из неё или обнаружения патологических изменений в удалённом препарате¹⁵. При выборе хирургического доступа следует помнить, что в мировой науке нет исследований, убедительно доказавших, что сохранение шейки матки даёт какие-либо преимущества в послеоперационном периоде по сравнению с тотальной гистерэктомией¹⁴.

Безусловно, гистерэктомия при миоме матки у большинства пациенток приводит к заметному улучшению качества жизни, однако радикальный подход должен быть более чем серьёзно обоснован, поскольку **постгистерэктомический синдром** может возникать и при сохранении яичников¹⁶. В этом случае ранняя **менопауза** может быть признана ятрогенией. Психологически для женщины это тяжёлая операция, не все пациентки готовы на неё согласиться. Именно поэтому гистерэктомию рассматривают как крайнюю меру, когда нет других вариантов. И лучше лечить болезнь на ранних ста-



диях, сразу после выявления, чтобы не допустить радикальных вмешательств. Не стоит сбрасывать со счетов и тот факт, что операция влияет и на качество сексуальной жизни пациентки.

Сегодня стало реальностью медикаментозное лечение миомы без «выключения» функции яичников.

Гормонозависима!

Согласно современным определениям, миома матки представляет собой **комплексную морфоструктуру**, включающую несколько компонентов: силовой миометрий, его «нервные и сосудистые элементы» и соединительнотканную строму^{17,18}. Чрезвычайно важно, что все перечисленные структурные элементы **гормонозависима**, и динамика их состояния подчинена воздействию основных половых стероидов — эстрадиола и прогестерона. Причём значение имеет не только их общий уровень, но также соотношение их концентраций, плотность гормональных рецепторов и время экспозиции гормонов.

Присутствие **прогестерона** в маточном кровотоке независимо от уровня эстрадиола способствует **гипертрофии** мышечных элементов сосудистой стенки, дифференцировке сосудистых миоцитов в силовые и запуску синтеза коллагена в межуточной ткани пролиферата. В результате в матке растёт пласт гладкомышечных клеток, который на определённом этапе трансформируется в доброкачественное гормонозависимое гладкомышечное новообразование.

Что же касается влияния **эстрогенов**, то уже доказано, что они создают благоприятный фон для проявления активности прогестерона — своего рода пусковой механизм для роста миомы¹⁹. Однако в конечном итоге **именно прогестерон** вызывает рост миомы, действуя через набор ключевых генов, регулирующих апоптоз и пролиферацию. Следовательно, при блокаде биологической активности прогестерона можно ожидать мощного терапевтического результата.

Именно для этой цели используют средства антипрогестинного ряда,

в частности **мифепристон**. Он имеет большее сродство к прогестероновым рецепторам, чем натуральный прогестерон, и надёжно их блокирует²⁰. В 80-х годах XX века препараты, содержащие мифепристон, были разработаны для прерывания беременности малых сроков. Позже исследователи обнаружили их терапевтические свойства в отношении миомы матки; впервые применять мифепристон по этому показанию стали в 1993 году. В России зарегистрирован препарат мифепристона с дозировкой 50 мг для приёма 1 раз в сутки («Гинестрил»). В такой дозировке препарат показан для терапии миомы матки, тогда как для медикаментозного аборта мифепристон используют в дозе 200—600 мг.

В отличие от препаратов центрального действия (АГнРГ), мифепристон не провоцирует гипоестрогенизм: уровень эстрадиола остаётся в пределах значений, соответствующих ранней или средней фолликулярной фазе менструального цикла. Однако самое главное неудобство АГнРГ (из множества) — **медикаментозная менопауза** со всеми симптомами климактерического синдрома: приливами, нестабильностью настроения, поражением органов-мишеней (сосудов, сердца, костной ткани)²¹. Неудивительно, что комплаентность к препаратам этой группы невысока.

Не менее важно, что АГнРГ изменяют архитектуру миомы и прилежащих здоровых тканей матки, и в ходе операции при «вылушивании» миоматозного узла могут возникнуть серьёзные затруднения²². Наконец, АГнРГ отличаются **краткосрочностью** положительного эффекта: после отмены препарата миома вновь начинает расти.

Таким образом, **избирательное**, на уровне матки, антипрогестероновое влияние — наиболее перспективный метод **медикаментозного** лечения миомы. В этой области сегодня продолжается этап интенсивного накопления доказательных данных и изучения соответствующих препаратов в различных схемах применения. Одно из таких исследований, проливающее свет на вопросы клинической эффективности и побочных эффектов мифепристона, и было проведено авторами настоящей статьи.



[Радикальный подход в лечении миомы матки должен быть более чем серьёзно обоснован, поскольку постгистерэктомический синдром может возникать и при сохранении яичников.]

Высокотехнологичная экзотика

Безусловный прогресс науки позволил разработать два инновационных метода лечения миомы матки — селективную сосудистую эмболизацию артерий миомы и сфокусированный ультразвуковой «прогрев» тканей узла.

Их общая особенность, несколько затрудняющая использование в реальной клинической практике, — **высокотехнологичность**, что означает необходимость как сложной и дорогостоящей аппаратуры, так и обученных кадров.

Лечение эмболизацией

За последние 15 лет внедрены новые методы нехирургического лечения миомы матки, наиболее значимый из которых — эндоваскулярная **эмболизация маточных артерий** (ЭМА). У женщин с симптоматической миомой матки ЭМА как органосохраняющую операцию применяют с 1989 года. Эту операцию можно считать методом выбора у пациенток с множественной миомой, большими размерами узла, у имеющих в анамнезе неоднократные полостные операции. Эффективность процедуры подтверждена несколькими рандомизированными исследованиями^{23,24}. Её **преимущества** — непродолжительность самой манипуляции, малая кровопотеря и короткое время пребывания в стационаре²⁵. Для ЭМА нет ограничений с точки зрения количества или локализации миоматозных узлов. Процедура позволяет в среднем вдвое уменьшить размер миомы (максимум — до 89%)²⁶, чем значительно облегчает или полностью купирует её симптомы²⁷.

Как бы то ни было, метод ЭМА не лишён **недостатков** — он инвазивен и подразумевает лучевую нагрузку. Его осложнениями могут стать постэмболизационный синдром, снижение функций яичников (особенно у пациенток в возрасте старше 45 лет)²⁸, атрофия эндометрия и миометрия.

В ряде исследований описывают аменорею (у 3,9% пациенток), риск которой прямо коррелирует с возрастом женщины²⁹. Частота повторных эмболизаций или гистерэктомий в течение 5 лет после вмешательства варьирует от 26 до 35%. Более того, ЭМА не может быть методом выбора, если пациентка имеет репродуктивные планы.

Фокусированный ультразвук

Сравнительно новый метод органосберегающего лечения больных миомой матки — дистанционное разрушение опухолей **фокусированным ультразвуком** под контролем магнитно-резонансной томографии (ФУЗ-абляция).

Метод одобрен авторитетной международной организацией FDA в 2004 году². После многоцентрового исследования было сделано следующее экспертное заключение: «Обсуждаемый метод по целому ряду свойств превосходит существующие технологии лечения миомы матки»², однако на пути повсеместного распространения технологии встала дороговизна используемой аппаратуры.

Принцип процедуры таков: в результате дистанционного воздействия фокусированного ультразвука ткань миомы нагревается до 60–80 °С, вследствие чего некротизируется и уменьшается в размерах. Отсюда снижение выраженности сопутствующей симптоматики — кровотечений, тазовой боли. Спустя полгода после манипуляции пациентки отмечают сокращение симптомов на 40% по сравнению с исходным уровнем³⁰. Данные об успешных **исходах беременностей** после ФУЗ-абляции разнятся; имеющиеся незначительные доступные результаты свидетельствуют о практически одинаковых последствиях после этой процедуры и после миомэктомии³¹.

Для навигации ультразвука, термического контроля в режиме реального времени и контроля результатов лечения используют МРТ. Соответственно, если МРТ противопоказана, выполнять процедуру нельзя. Кроме того, успех ФУЗ-абляции зависит от ряда ограничивающих факторов: особенностей кровоснабжения миоматозного узла, его размера и расположения, наличия петель кишечника в ультразвуковом поле³².

[Общая особенность высокотехнологичных методов — необходимость применения сложной и дорогостоящей аппаратуры и привлечения обученных квалифицированных кадров.]

Частота **осложнений** после лечения ультразвуком сильно варьирует — от 2 до 39%³². В их числе отмечают незначительную воспалительную реакцию (субфебрильная температура тела), локальный ожог передней брюшной стенки, нейропатию седалищных нервов, боль, тошноту.

Эффективность метода зависит в том числе от способности ткани, подвергающейся абляции, поглощать ФУЗ. Так, по данным **гистологического исследования** могут быть определены два основных типа миом матки, отличающиеся способностью поглощать ультразвук: простые и пролиферирующие². Успех ФУЗ-абляции наиболее вероятен при пролиферирующих миомах.

МРТ выявляет три типа миоматозных узлов: «тёмные», «серые» и «белые». Гистологически «тёмные» соответствуют простой миоме без отёка стромы, «серые» — простой миоме с отёком стромы, «белые» — пролиферирующей миоме. Чем «темнее» миома, тем лучше она поглощает тепло и тем оптимистичнее можно ожидать результата абляции. «Серые» узлы требуют высоких энергий, что может оказаться болезненно для пациентки. «Белые» трудно нагреваются, и в таких случаях велика вероятность неудовлетворительного результата.

Результаты отечественного исследования

С целью улучшения результатов консервативного лечения миомы матки в первой половине 2015 года в России под руководством проф. В.Е. Радзинского проведено многоцентровое исследование, в котором проанализирована результативность **двух различных схем применения** препарата «Гинестрил» при миоме матки.

Всего в исследовании участвовали 160 пациенток. **Критерии включения** были следующими.

- Репродуктивный возраст женщины (18–48 лет).
- Сохранённый менструальный цикл (22–35 дней).
- ИМТ 18–32 кг/м².
- Максимальный размер доминантного узла миомы не более 6,5 см.
- Объём матки не более 12 нед беременности.

Критериями исключения послужили любые другие объёмные новообразования малого таза; функциональные расстройства, обусловленные сопутствующими

сomaticкими заболеваниями; приём других гормональных препаратов. Участники исследования разделили на две равные группы, первая из которых получала препарат в дозировке 50 мг в сутки в течение 12 нед, а вторая — 25 мг в сутки в течение 24 нед. Следует отметить, что во второй группе допускалось применять препарат **в двух вариантах**: по 25 мг ежедневно либо по 50 мг через день.

Перед началом лечения пациентки жаловались на обильные менструации, предменструальный синдром (отёчность, психоэмоциональное напряжение, раздражительность, вялость), боль/дискомфорт внизу живота, диспареунию. Динамику этих проявлений оценивали **по субъективным критериям** самой больной (улучшение или ухудшение самочувствия). Анализировали также объём, длину и переднезадний размер матки.

Эффективность лечения оценивали по степени ослабления симптомов и ультразвуковой динамике размеров образований:

- полный эффект — исчезновение всех узлов в матке;
- частичный эффект — уменьшение объёма узлов более чем на 50%;

- стабилизация — уменьшение объёма узла на 10–25%;
- отсутствие эффекта — сохранение объёма узла или его уменьшение менее чем на 10%;
- отрицательная динамика — рост узла более чем на 10% или появление новых узлов.

Было запланировано, что при отсутствии эффекта или отрицательной динамике пациентке назначали другой вид лечения, в том числе хирургический. Однако таких пациенток не было.

Группа с дозой мифепристона 50 мг/сут в течение 12 нед. Через 12 нед лечения у 71 пациентки (88,7%) размеры миоматозных узлов сократились более чем на 50%. При продолжении наблюдений до 24 нед эффект остался прежним. Размер матки также существенно изменился и через 12 нед лечения сократился вдвое — эти параметры сохранялись спустя 3 мес после окончания терапии.

Группа с дозой мифепристона 25 мг/сут в течение 24 нед. Через 12 нед от начала лечения размеры миоматозных узлов сократились более чем на 50% у 59 женщин (73,7%). При продолжении наблюдения до 24 нед такой же эффект наступил ещё у двух пациенток, что в сумме составило 76,3%. Через 12 нед объём матки сократился в 1,5 раза и уменьшался далее на фоне продолжения терапии до 24 нед. Болевой синдром изучали по шкале ВАШ. В обеих группах отмечено уменьшение болей в 2–2,5 раза.

При определении типа васкуляризации миоматозных узлов у женщин с миомой матки выявлено **два типа кровотока** — нодулярный (узловой) и перинодулярный (капсулярный). У 55 пациенток (68,8%) первой и 68 (85%) второй групп был обнаружен перинодулярный тип кровотока через 12 нед терапии. Значения индекса резистентности при импульсно-волновой доплерографии варьировали от 0,2 до 0,75. Так, в I группе в миоматозных узлах с перинодулярным типом кровотока его значения составили $0,57 \pm 0,16$, тогда как во второй группе — $0,26 \pm 0,04$.

В ходе исследования отмечена **прямая корреляционная зависимость** между размерами узла и индексом резистентности. Это можно объяснить механизмом роста опухоли, который предполагает зависимость снижения роста миоматозного узла от интенсивности кровотока (критерий

В копилку исследований

Эффективность мифепристона в лечении миомы матки неоднократно доказана зарубежными и отечественными исследованиями. Публикация 2010 года, посвящённая проблемам медикаментозной терапии миомы матки³³, содержит обобщённые данные **клинических эффектов** мифепристона, которые можно свести к следующим.

- Вызывает уменьшение объёма матки на 27–49% и миоматозных узлов на 26–74%.
- Уменьшает интенсивность менструальных кровотечений у девяти из 10 женщин, за счёт чего способствует повышению концентрации гемоглобина.
- В 4 раза снижает риск рецидивов миомы матки после органосохраняющих операций.
- Сокращает проявления диспареунии и тазовых болей у 75% пациенток уже через 2 мес лечения.

Результаты исследования продемонстрировали **широкие вариации** индивидуального ответа пациенток на лечение. Через полгода после завершения терапии мифепристоном у менее 20% наблюдали увеличение объёма матки, при этом максимальные значения размеров органа были на 42% ниже исходного уровня. Сокращение размеров миоматозных узлов происходило без параллельного уменьшения кровоснабжения матки. У всех пациенток через 2–6 нед после окончания лечения менструальный цикл восстановился. В целом же было отмечено **значительное повышение качества жизни** пациенток за счёт уменьшения негативной симптоматики.

Манна—Уитни, $p < 0,05$). Снижение интенсивности кровоснабжения узлов на фоне терапии «Гинестрилом» приводит к необратимому уменьшению миом и препятствует возобновлению их роста даже после окончания лечения. Учитывая, что точка приложения **клинических эффектов** «Гинестрила» — именно изменённая ткань миометрия (миоматозный узел), — снижение кровотока в узлах следует расценивать как важный механизм, обеспечивающий эффективность терапии.

Лучшие результаты были достигнуты у женщин, имевших интерстициальные узлы объёмом не более 25 см³: положительная динамика отмечена у 86–89% таких пациенток на 50 мг/сут и у 74–76% — на 25 мг/сут. Тем не менее более мягкий перевод в фармакологическую аменорею при приёме 25 мг мифепристона пациентки переносили несколько **лучше**, хотя у получавших 50 мг комплаентность не оказалась ниже. Собственно результативность лечения была оценена исследователями **сопоставимо высокой** при обеих терапевтических схемах: улучшение отмечено у 87,5% при назначении препарата в дозе 50 мг в течение 12 нед и у 88,8% женщин при вдвое меньшей дозе на вдвое больший срок.

Полученный в исследовании опыт показывает, что **индивидуализированный** подход к терапии уже стал реальностью наших дней. Если женщине с миомой матки не показано оперативное вмешательство и она планирует беременность в **ближайшем** будущем, то нужно действовать быстро — ей лучше всего подойдёт 3-месячный курс мифепристона по 50 мг/сут. Если же **цель** — «дотянуть» до естественной менопаузы и **беременность не стоит в приоритетах**, то возможна суточная доза 25 мг на 6 мес и дольше — под контролем состояния эндометрия.



В нашей стране до сих пор распространена **выжидательная** тактика при миоме: женщину «наблюдают» (попросту говоря — бездействуют) до тех пор, пока матка не достигнет размеров 12 нед гестации, что будет означать появление показаний к хирургическому лечению.

С позиций сегодняшнего дня такой подход следует признать **устаревшим**, поскольку уже получены доказательства того, что медикаментозная терапия способна сокращать размер узлов — и тогда показания к операции могут не возникнуть. Медикаментозное лечение может помочь и в программах предоперационной подготовки, и в профилактических послеоперационных мероприятиях. Это, безусловно, не панацея, однако глубина доказательств и выраженность эффекта — чрезвычайно веские поводы для практикующего врача активнее использовать эту группу препаратов.

Общепризнанная тенденция к органосохраняющим тактикам вполне отчётливо прослеживается и в России; злободневно эта тема звучит применительно к миоме матки, поскольку **гистерэктомия** — вторая по частоте выполнения операция в гинекологии³⁴. Пациентке с этим диагнозом, особенно репродуктивного возраста, могут и должны быть предложены **различные** варианты лечения. Причём лечить женщину следует **сразу** при постановке диагноза независимо от размера миомы. **SP**

Библиографию см. на с. 132–135.

ГИНЕСТРИЛ®

Мифепристон 50 мг, 30 таблеток

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕЙ ТЕРАПИИ МИОМЫ МАТКИ

(размером до 12 недель беременности)

Гинестрил®.

Способ применения и дозы:

внутрь, в разовой дозе
50 мг (1 таблетка), однократно.
Курс лечения — 3 месяца.

- Уменьшает размеры миоматозных узлов на 47–58% и предотвращает появление новых¹
- Позволяет провести органосохраняющее лечение и сохранить репродуктивную функцию²
- Не вызывает эстрогенного дефицита и тромботических осложнений²
- Однократный суточный пероральный прием³



Адрес представительства
в РФ: 119017, г. Москва,
Ул. Большая Ордынка,
д. 44, стр. 4
Тел.: +7 (495) 797-31-10

STADA
C I S

www.stada.ru

¹ Самойлова Т.Е., Гус А.И., Аль-Сейкал Т.С. Применение Мифепристона в лечении лейиомы матки. Тезисы второго Российского Конгресса по менопаузе и гинекологической эндокринологии 14–17 сентября 2004 г.

² Самойлова Т.Е. Медикаментозное лечение лейиомы матки антигестагенами: возможности и перспективы // Гинекология 2011, Том 13, №3, С. 62–68.

³ Инструкция по медицинскому применению препарата Гинестрил®, РУ Р N002340/02.



ЛИНИИ ЖИЗНИ

Стрии во время беременности и в послеродовом периоде:
клинические возможности минеральных масел



Автор: Ольга Александровна Катаева,
StatusPraesens (Москва)

30 июля 2014 года социальные сети всколыхнуло открытое письмо жительницы Канады Тэнис Джекс-Блейк (Tanis Jex-Blake), матери **пятерых** детей. Откликом на это послание стали более 8 тыс. комментариев, большинство которых — поддержка и одобрение эмоционального и даже смелого поступка женщины, озвучившей то, что многие старательно скрывают.

Стрии (они же растяжки) действительно можно назвать одной из наиболее острых эстетических проблем, затрагивающих, согласно статистике, от 50 до 90%¹ женщин. Связаны стрии с микротравмами кожи при быстром растяжении и изменениях гормонального баланса; кроме того, к появлению растяжек предрасполагает наследственность. Избавиться от них крайне сложно, однако с помощью местных средств можно значительно сократить риск образования стрий (профилактика до и во время беременности), а также заметно **улучшить внешний вид** уже образовавшихся растяжек. И главный инструмент в решении этой проблемы — **увлажнение кожи**.

Склонность к появлению растяжек наблюдают у представителей обоих полов, однако женщины страдают от них в 2,5 раза чаще, чем мужчины². И хотя стрии не причиняют физического неудобства и с течением времени становятся менее заметными, тем не менее многие женщины отмечают психологи-

ческий дискомфорт от их присутствия на своём теле.

Окончательную точку в изучении вопроса **происхождения** стрий ставить пока рано. К настоящему моменту исследователями высказано немало теорий их возникновения, многие из которых появились ещё в прошлом веке.

Откуда они берутся?

Так, в 1925 году было высказано предположение, что под влиянием инфекции или воспаления происходит высвобождение **стриатоксина** (striatoxin), в свою очередь провоцирующего развитие растяжек³.

Позже возникла теория, не подлежащая сомнению и по сей день, о том, что в появлении стрий имеют значение **механическое** растяжение кожи и разрыв соединительной ткани⁴, когда у кожи довольно внезапно возникает необходимость выполнить покровную функцию для большего объёма тканей. Например, у **спортсменов** при наращивании мышечной массы велика вероятность возникновения растяжек в области плечевого пояса и бёдер; у **беременных** по той же причине стрии появляются преимущественно на коже живота и молочных желёз⁵. При резком увеличении **массы тела** беременной стрии могут образовываться на бёдрах, талии, ягодицах и в других местах отложения жира.

Тем не менее механическая теория не позволяет дать исчерпывающего объяснения — во время беременности появление и размеры стрий мало зависят от увеличения объёма живота². Именно поэтому вполне правомерна теория патогенеза, объясняющая появление стрий высоким уровнем **стероидных гормонов** в сыворотке крови и их влиянием на деятельность фибробластов, а также на содержание коллагена в кожных элементах⁶. Известно, что нормальный уровень **эстрогенов** напрямую поддерживает эластические свойства кожи, а их избыток, наоборот, тормозит заживление тканей.

Есть и достоверно установленные **факторы риска** образования растяжек. В исследовании тайских учёных⁷ приняли участие 280 первородящих: у 77% женщин были выявлены *striae gravidarum*, причём стрии гораздо чаще обнаруживали у **молодых** женщин (средний возраст примерно 23 года, в группе сравнения — около 27 лет). К формированию стрий также предрасполагали высокий индекс массы тела до беременности, бо́льшая прибавка массы в гравидарный период и отягощённый по стриям семейный анамнез: растяжки у матери в 82,8% наблюдений основной группы против 17,2% в группе сравнения. Растяжки чаще возникали и у матерей, чьи дети родились с бо́льшей массой тела (3,1 и 2,9 кг соот-

ветственно), а также у женщин, употребляющих алкоголь (91,4 и 8,6%).

Польское исследование, опубликованное в 2015 году⁵, ещё раз доказало, что независимыми предикторами возникновения растяжек на коже и, кстати, одним из способов **прогнозирования** этого состояния можно считать положительный по стриям семейный анамнез, массу тела при рождении и индекс массы тела женщины до беременности.

Пока весьма контраверсионной, но не лишённой смысла выглядит версия, озвученная в 2015 году группой японских исследователей⁸. В поле зрения учёных попали 508 первородящих, представляю-

щих три разных климато-географических региона. В первую группу включили жительниц горной местности (высота над уровнем моря примерно 1900 м), во вторую — женщин с равнинных территорий (900 м), пациентки третьей группы проживали в городе на берегу моря. Результаты третьей группы были выбраны в качестве отправной точки. Согласно полученным данным, у представительниц высокогорья и равнин стрии образовывались почти в 2 раза чаще, чем у жительниц приморского города. Скорее всего здесь имеет значение **влажность** воздуха, однако единственный ли это фактор — сказать сложно.


Ищите людей, места или предметы


Tanis Jex-Blake

This is an open letter to the 2 guys and 1 girl who decided to skip work today in Sherwood Park where they were building a house , but instead decided to come to Alberta Beach to relax in the sun, enjoy the water and some beers.

I'm sorry if my first attempt at sun tanning in a bikini in public in 13 years "grossed you out". I'm sorry that my stomach isn't flat and tight. I'm sorry that my belly... [Еще](#)

[Посмотреть перевод](#)

[Поделиться](#) · 30 Июль 2014 г.

 14 503 пользователям это нравится

0 гордости женского тела

История, облетевшая без преувеличения все социальные сети и многие печатные издания мира, началась как **рядовое событие**: 33-летняя канадка Тэнис Джекс-Блейк (Tanis Jex-Blake) отправилась загорать на пляж, надев бикини. Однако вид её тела, главным образом живота, где были ярко заметны стрии после пяти беременностей и родов, вызвал жестокие, хотя и глупые насмешки со стороны группы отдыхающих молодых людей. Это и стало поводом к столь нашумевшей истории: Тэнис написала насмешникам открытое письмо.

«...Мне жаль, что моя первая за 13 лет попытка позагорать в бикини на публике "шокировала" вас. Мне жаль, что мой живот не плоский и не подтянутый. Мне жаль, что он весь покрыт растяжками. Но мне совсем не жаль, что моё тело вместило, вырастило, защитило, родило и вскормило пять сказочных, здоровых, умных, замечательных людей. Мне жаль, что моё 33-летнее 57-килограммовое тело задело вас так, что вы могли только смеяться, показывать на меня пальцами, изображать, что вы готовы пинками прогнать меня с пляжа.

Однако мне хочется, чтобы вы знали, о чём я думала, глядя на ваши "совершенные" юные тела. Я подумала про себя: "А какой великий и удивительный подвиг совершили они?" Я держала голову высоко, пока вы насмехались надо мной, и притворялась, что всё это не имеет значения, однако по дороге домой я плакала в машине. Спасибо за то, что испортили мой день!..

Такие, как вы, делают мир уродливым, полным ненависти. Я не могу передать, как мне жаль тех женщин, которые однажды произведут на свет ваших детей и станут "жирными" в ваших глазах, ведь их тела изменит беременность. Я могу только надеяться, что в один прекрасный день вы поймёте: мои боевые шрамы — это предмет гордости, а не стыда...»

[При относительно быстром растяжении тканей фибробласты не успевают синтезировать нужное количество коллагена и эластина — формируются надрывы дермы.]

О маммопластике, курении и контрацептивах

Интересно, что не только беременность, эндокринные нарушения или резкое изменение массы тела сопровождаются развитием растяжек. Пациентки после столь популярной сегодня **маммопластики** также в группе риска⁹.

Так, в исследовании когорты с участием 538 женщин, перенёсших операцию по увеличению груди, стрии соответствующей локализации выявили у 7%. При этом риск растяжек у участниц 22–28 лет возрастал почти в 2 раза в сравнении с пациентками 35 лет и старше (7 и 4% соответственно), а в возрастной категории 21 год — 3-кратно (13%).

Любопытно, что бóльшую склонность к образованию стрий в области молочных желёз исследователи отметили у **курильщиц** (5% некурящих против 9% курящих). Не менее интересным оказался вывод о связи приёма **гормональных контрацептивов** и риска образования растяжек: стрии выявили лишь у 5% использовавших эти методы контрацепции и у 12% — не применявших.

В числе **других** факторов риска стрий — гиперкортицизм, синдром Иценко—Кушинга и дисэнцефальный синдром, приём анаболических стероидов, резкая прибавка массы тела на фоне наследственной предрасположенности и гормонального дисбаланса (с преобладающей ролью гормонов щитовидной железы, надпочечников и половых желёз).

Где тонко, там и...

К сожалению, в своей ежедневной практической работе врачи принимают как **должное** факт возникновения стрий у своих пациенток и крайне редко задумываются о том, как и **почему** это происходит, оставляя проблему без какого-либо врачебного внимания.

Основу любой ткани составляет внеклеточный матрикс¹⁰. В коже эта структура представлена гликозаминогликанами, коллагеном, эластином, фибронектином. Наиболее многочисленно представительство **фибробластов**, которые берут на себя важнейшие функции поддерживать массу, целость и постоянство внеклеточ-

ного матрикса. Это довольно сложный механизм обратной связи синтеза коллагена, эластина, основного вещества, с процессами их разрушения.

Гистологически стрии сходны с **рубцами**; полосы коллагена в верхних слоях дермы растянуты и ориентированы параллельно поверхности кожи. На более поздних стадиях происходит **истончение** эпидермиса, обусловленное потерей коллагена и эластина¹¹.

Согласно современным представлениям морфологов, стрии — **атрофически** изменённые участки кожи, локализованные преимущественно в местах максимального растяжения и **разрыва** тканей. Последний становится следствием многоуровневой патологической цепочки, куда включены воспаление, усиление протеолиза, снижение количества фибробластов с последующим изменением компонентов внеклеточного матрикса (коллагена, эластина, ретикулина), которые они, собственно, и синтезируют¹².

Формирование рубцовой ткани обусловлено нарушением **соотношения** между фибробластами и макрофагами, когда наблюдают дисбаланс пролиферативной активности фибробластов, синтеза про-

теаз (коллагеназы, гиалуронидазы, эластазы), тромбоцитарного фактора роста, эпидермального фактора роста, коллагена, эластина^{13,14}. Именно преобладание функционально активных фибробластов в месте патологического процесса наряду с малым количеством макрофагов, активно синтезирующих коллагеназу, и служит предпосылкой для дальнейших изменений рубцовой ткани.

Изменения компонентов внеклеточного матрикса наиболее интенсивны на этапе эмбриогенеза, а после рождения — при заживлении ран, в ответ на инфицирование тканей. На фоне этих процессов быстрое перерастяжение кожи сопровождается разрушением сетчатого слоя **дермы**, а иногда и **подкожной клетчатки** при сохранении целости эпидермиса. В процесс также включаются сосуды.

В своём развитии стрии проходят несколько **стадий**. Первоначально эти дефекты кожи больше похожи на узкие, слегка волнистые полосы, ширина которых составляет не более 5 мм, а длина варьирует от 10 до 12 см. Бороздки и разрывы обычно возникают **поперечно** по отношению к линии наибольшего напряжения ткани, архитектура которой зависит от состояния эластических волокон.

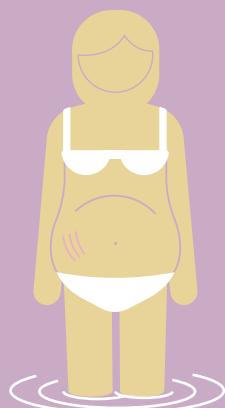
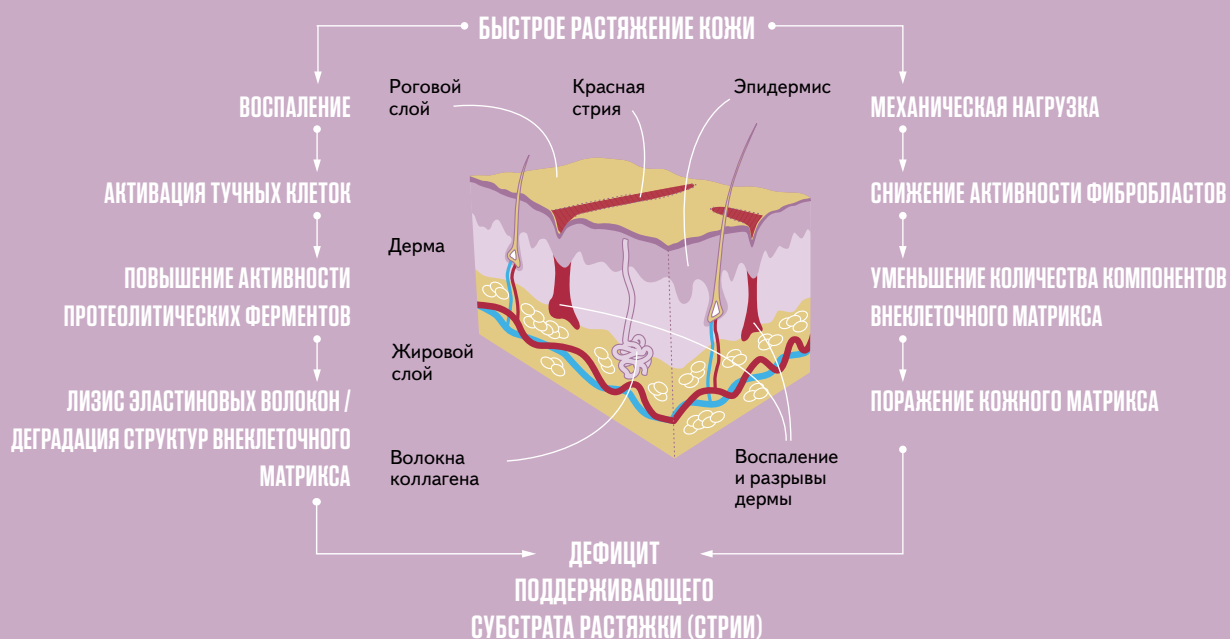
Цвет стрий постепенно меняется: первоначальный розово-красный оттенок переходит в ярко-красный, даже в фиолетовый. Впоследствии, уже после родоразрешения, растяжки становятся белесоватыми. Такая эволюция цвета зависит от сети кровеносных капилляров, просвечивающих сквозь **разрывы дермы**; светлые оттенки более характерны для рубцовой ткани, которая и возникает в процессе «старения» растяжек.

О чём ещё расскажут линии

Появление стрий не самым лучшим образом сказывается на качестве жизни женщин, однако этот же признак можно рассматривать и в другом ракурсе, например как прогностический фактор **успеха процессов заживления** после кесарева сечения.

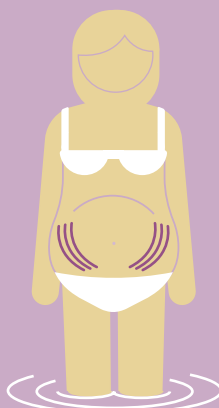
Так, в исследовании, опубликованном в 2014 году¹⁵, показана любопытная связь между наличием стрий

СТРИИ В МЕХАНИЗМАХ И СТАДИЯХ



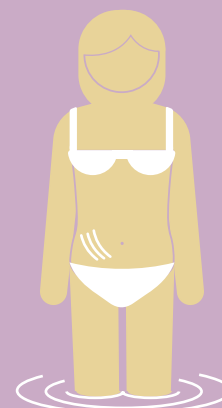
СТАДИЯ 1

На начальной стадии растяжки розового цвета, кожа выглядит истончённой. Иногда возникает зуд.



СТАДИЯ 2

Растяжки увеличиваются по длине и ширине, постепенно приобретают красную или фиолетовую окраску.



СТАДИЯ 3

Зрелые растяжки в течение нескольких месяцев после родов уменьшаются в размерах, приобретают белёсый, иногда жемчужный оттенок, могут иметь неправильную форму.

и внутрибрюшных **спаек** после операции кесарева сечения. 55 участниц исследования, которым второй раз предстояло абдоминальное родоразрешение, разделили на несколько групп: в первую вошли 11 пациенток без признаков растяжек, во вторую — 10 женщин со стриями умеренной степени выраженности; в третью группу включили 34 пациентки с очень заметными растяжками.

В каждой из групп интраперитонеальные спайки выявили у одной (9,1%), трёх (30%) и 17 (50%) пациенток соответственно, что позволило сделать вывод о достоверной связи между выраженностью стрий и образованием спаек в брюшной полости.

Оценить значимость полученных данных ещё предстоит, однако уже сегодня можно говорить о том, что линии растяжек вполне способны выступить в качестве прогноза при планировании тактики родоразрешения пациенткам с кесаревым сечением в анамнезе. Таким образом, предполагая высокую вероятность спаек, состав бригады для повторного кесарева

сечения мог бы быть усилен опытными врачами, а анестезиологу заранее следует получить информацию о возможно более длительном периоде операции.

В 2014 году появилась публикация, посвящённая изучению взаимосвязи стрий и **пролапса тазовых органов**¹⁶. Из 488 участниц исследования сформировали две группы: в первую вошли 244 пациентки с диагностированным пролапсом тазовых органов; вторая группа с аналогичным числом участниц была представлена женщинами, перенёвшими гинекологические операции, но не имеющими пролапса гениталий. Оказалось, что не только наличие стрий, но и их численность свыше 15 увеличивали риск пролапса в 1,29 и 1,19 раза соответственно.

Выявление стрий вполне можно считать прогностическим признаком пролапса тазовых органов, что позволит практикующему врачу и заранее продумать меры профилактики, и **соразмерить** степень внимания к конкретной женщине в плане ранней диагностики тазовых пролапсов. Кстати, локали-

[Выявление стрий вполне можно считать прогностическим признаком пролапса тазовых органов, что позволит врачу заранее продумать меры профилактики и соразмерить степень внимания к конкретной женщине в плане ранней диагностики слабости тазового дна.]



зация растяжек — тоже немаловажная практически значимая информация. Выяснено⁵, что присутствие стрий на коже молочных желёз (например, как следствие маммопластики) свидетельствует об увеличении риска *striae gravidarum* (71,4 против 28,6% у женщин без растяжек на коже молочных желёз). Наоборот, при наличии растяжек на бёдрах риск гравидарных стрий сокращается — 23 и 77% соответственно.

Руководство к действию

На сегодняшний день практически все исследователи проблемы растяжек сходятся во мнении, что и профилактика, и лечение стрий — задача весьма непростая. Однако даже превентивные меры способны улучшить **внешний вид стрий**, а следовательно, качество жизни и эмоциональный настрой женщин¹⁷. В любом случае чем раньше начаты профилактика и лечение, тем выше вероятность получения результата.

Основными действительно **лечебными** мероприятиями, направленными на устранение дефектов кожи, считают всё же **хирургическое** вмешательство (иссечение рубцовой изменённой ткани)¹⁴ или лазерную коррекцию (так называемую «шлифовку», микродермабразию). Однако снизить интенсивность окраски стрий и сделать их **менее заметными** можно с помощью косметических препаратов и уходовых процедур (грязевые и водорослевые обёртывания, маски, контрастные обливания, массаж, компрессы).

Коль скоро одним из качеств рубцовой ткани можно назвать **потерю влаги**, вполне очевидно заслуживает внимания и окклюзионная терапия (использование веществ, создающих на поверхности кожи водонепроницаемую плёнку, препятствующую испарению) для улучшения внешнего вида стрий. Именно поэтому в основе всех процедур ухода за кожей с растяжками лежат **увлажнение кожи и улучшение микроциркуляции**.

Несмотря на неоднозначность теории профилактики и её дискуссионность, большинство **дерматологов** убеждены в необходимости профилактических мероприятий в отношении стрий, особенно в группах риска —

Работа с возражениями

Ответ на вопрос, как это работает, вероятнее всего, следует искать в составе препарата. Уходовые свойства масел давно и хорошо известны^{18–20}. И тем не менее в последние годы вопрос применения минеральных масел, то есть продуктов **переработки нефти**, в качестве базовой основы для средств по уходу за кожей весьма дискуссионен — потребители выражают сомнения в степени чистоты минеральных масел. Однако самый высокий, фармацевтический, уровень очистки масла позволяет использовать его как в фармакологических, так и в косметологических препаратах — именно такое определение «фармацевтической очистки» дают Британская, Европейская и Американская фармакопеи.

Основная функция минерального масла — создание **защитного слоя** на коже, предотвращающего трансэпидермальную потерю воды. В формулу косметического средства Bio-Oil включён дополнительный компонент PurCellin Oil — аналог натурального масла копчиковой железы утки*. Этот компонент уменьшает плотность масла, что обеспечивает его быстрое впитывание после нанесения.

Дополнительно в состав масла Bio-Oil включены компоненты, влияние которых на кожу **хорошо изучено** дерматологами, однако могло бы вызвать возражения у акушеров-гинекологов, чрезвычайно тщательно фильтрующих средства для беременных по безопасности.

Входящий в состав Bio-Oil витамин А усиливает активность ферментов кожи, повышает плотность эпидермиса, стимулирует образование коллагена I и III типов, делая кожу эластичной. Применение витамина А в период беременности ограничено 5000 МЕ в сутки. Однако токсикологи отмечают, что превысить ежедневную **безопасную дозу** беременная может лишь в том случае, если будет использовать не менее двух флаконов (по 60 мл) масла Bio-Oil в сутки. Вряд ли такое условие можно считать выполнимым.

Витамин Е (сумма токоферолов) важен беременной своими антиоксидантными свойствами. Он увлажняет эпидермис, делая кожу в области стрий мягче и эластичнее. Кроме того, этот компонент масла обладает **ранозаживляющими** свойствами. При наружном применении антиоксиданты позволяют выравнивать тон кожи. Известно, что выработка меланина меланоцитами по своей сути окислительный процесс. Именно благодаря способности препятствовать образованию меланина витамин Е уменьшает пигментацию.

Масло ромашки обладает **противовоспалительными** свойствами²¹, смягчает и успокаивает кожу. Масло лаванды — природный антисептик, повышающий к тому же плотность кожи, восстанавливающий её рельеф. Способность масла календулы усиливать репарацию тканей²¹ также позволяет широко применять это средство в акушерско-гинекологической практике.

Масло розмарина устраняет воспаление, обладает мягким антисептическим действием. Тем не менее в больших количествах оно опасно во время беременности. Согласно оценке этого компонента Американским токсикологическим советом, выяснилось, что **предельно безопасная** концентрация масла розмарина при наружном применении составляет до 5%. Поскольку в составе Bio-Oil его не более 0,05%, применение во время гестации вполне допустимо.

* В процессе чистки перьев из копчиковой железы уток выделяется масло, которое покрывает оперение птицы тонкой плёнкой, делая его эластичным и недоступным для воды. Не будь этого свойства, утка попросту не смогла бы плавать: вода, вместо того чтобы стекать каплями с перьев птицы, проникала бы внутрь, увеличивая вес утки.

[Поскольку одним из качеств рубцовой ткани можно назвать потерю влаги, вполне очевидно заслуживает внимания и окклюзионная терапия (препятствующая потере жидкости) — в основе всех процедур ухода за кожей с растяжками лежат увлажнение и улучшение микроциркуляции.]

беременные, подростки, люди с эндокринопатиями и подверженные резким колебаниям массы тела, с наследственной предрасположенностью. Помимо указанных выше процедур, им можно рекомендовать наружные средства, улучшающие клеточное питание и эластичность кожи, стимулирующие образование коллагена, обеспечивающие длительное увлажнение.

Водяная защита

В отсутствие мотивации к хирургическому устранению стрий именно увлажнение помогает сделать кожу, покрывающую рубцы, и саму рубцовую ткань более «мягкими» и эластичными, тем самым улучшив их внешний вид. Одним из доказательств этого утверждения может стать результат двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, в котором приняли участие 38 жительниц Германии в возрасте от 18 до 65 лет²².

В качестве средства борьбы с растяжками все пациентки применяли масло Bio-Oil на протяжении 8 нед. Под наблюдение попали женщины со стриями различного происхождения: появившимися во время беременности, после набора массы тела, в результате резкого роста в период пубертата. Возраст стрий также отличался: менее года, 1—2 года, 2—3 года. В итоговое заключение вошли результаты персональной оценки состояния кожи пациентками (PSAS, personal assessment of the patient's skin; включает цвет, мягкость, толщину, рельеф, болевые ощущения, зуд), а также данные объективного обследования экспертами-дерматологами (OSAS, objective assessment of the patient's skin; васкуляризация, пигментация, эластичность, толщина, рельеф и состояние поверхности).

По тесту POSAS (personal and objective assessment of the patient's skin), объединяющему все полученные данные, абсолютно у всех пациенток вы-

явлено улучшение внешнего вида стрий. Заметная положительная динамика их состояния и по визуальным характеристикам растяжек была отмечена уже после 2 нед регулярного применения масла дважды в день.

Кстати, чтобы лучше понять разницу, масло наносили лишь на половину длины рубца или стрии. Уже через 8 нед лечения отмечено уменьшение пигментации у 72% пациенток, улучшение пластичности тканей и рельефа у 67%, а уменьшение толщины стрий — у 61%. Аналогичные наблюдения опубликованы в 2009 году: 20 женщин на протяжении 12 нед применяли в качестве наружного средства для лечения стрий то же увлажняющее масло Bio-Oil²³, одно из немногих средств в России, имеющее в официальной инструкции пометку «...для уменьшения видимости шрамов, растяжек и неровного цвета кожи».



Говорить об абсолютной победе над растяжками пока, безусловно, рано. Однако уже сегодня очевидно, что своевременное и регулярное применение наружных средств на основе минерального масла фармацевтической степени очистки для увлажнения и смягчения кожи — важный компонент улучшения их внешнего вида.

Хотя если разобраться, то косметическое масло с добавлением экстрактов растений и витаминов не просто оказывает визуальный эффект — оно ещё уменьшает толщину подлежащего рубца, увеличивает его эластичность, выравнивает цвет его кожи, скрадывая пигментацию. Так что аккуратная регулярность применения, женщина всё же способна заметно ослабить выраженность проблемы, отдав всю себя действительно героическому труду по вынашиванию и рождению здорового ребёнка.

В целом же результаты выходят далеко за рамки просто косметического действия: они напрямую влияют на настроение, самооценку и качество жизни, успешность и социальную стабильность. Разве этого мало?



Начиналось всё с овечки

До 1972 года Карл (отец) и Дитер (сын) Байеры, основатели Union Swiss (Pty) Ltd, были крупнейшими южноафриканскими экспортёрами овечьей шерсти. Первоначально в продажу шла немытая шерсть. Однако после обнаружения факта, что 80% веса шерсти составлял животный жир (ланолин), Байеры, как люди весьма практичные, установили на своём производстве оборудование для мытья шерсти. И, конечно, дабы не пропал ценный продукт, ланолин стали перерабатывать, например в средство от ржавчины или в смазку для железнодорожных путей. Как ни странно, но в этом же ряду оказалась разработка южноафриканского фармацевта Грэхема Вульфа, который в то время работал в ланолиновом цехе, — средство по уходу за кожей, известное сегодня очень широкому кругу женщин под названием Oil of Olay. Позже Вульф выкупил свою разработку, которая впоследствии стала всемирно известным продуктом компании Procter&Gamble.

Однако и Union Swiss осталась в выигрыше. С момента приобретения компании Дитер Байер сумел наладить производство более 50 продуктов по уходу за кожей. Тогда же в 1987 году появилось масло Bio-Oil.

Библиографию см. на с. 132—135.



Bio-Oil® (Био-Оил) – это косметическое масло, специально разработанное для уменьшения видимости рубцов, стрий (растяжек) и неровного цвета кожи. В его составе натуральные масла, витамины и революционный по своему действию ингредиент PurCellin Oil™. Для получения более подробной информации о продукте и результатах клинических испытаний ознакомьтесь с информацией на сайте bio-oil.com. или позвоните по телефону горячей линии 8 800 333 99 25* Bio-Oil является лидером продаж среди продуктов от рубцов и стрий (растяжек) в 18 странах.

StatusPraesens

Для библиографических ссылок

- Бебнева Т.Н., Бриль Ю.А., Алеев И.А. Новые возможности в лечении заболеваний шейки матки: первые доказательства эффективности комбинированных схем // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2015. — №3 (26). — С. 55–61.
- Буганов П.В., Бахтияров К.Р. Двухкомпонентное лечение бактериального вагиноза суппозиториями на ПЭО-основе: клинические перспективы // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2015. — №3 (26). — С. 62–69.



цервикальный пасодобль: увернуться от ножа

Новые возможности в лечении заболеваний шейки матки:
первые доказательства эффективности комбинированных схем



Авторы: Тамара Николаевна Бебнева, канд. мед. наук, доц. кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПК МР РУДН; Юлия Альбертовна Бриль; Игорь Александрович Алеев, канд. мед. наук, StatusPraesens (Москва)

Копирайтинг: Маргарита Трыш

Цервикология — один из самых непростых разделов акушерства и гинекологии, где большой объём **систематизированных** знаний должен быть подкреплён значительным собственным **опытом**: не случайно конференции по цервикальным заболеваниям отличаются рекордной посещаемостью практикующими врачами.

Например, уверенно отличить «на глаз» и с помощью кольпоскопических проб CIN от хронического цервицита получается далеко не у каждого опытного специалиста. К тому же само по себе воспаление шейки матки серьёзно затрудняет диагностику — может обусловить как **ложноположительные**, так и **ложноотрицательные** результаты цитологического исследования, а ведь речь идёт о предраковом состоянии! И это лишь два из многочисленных нюансов диагностики и лечения болезней шейки матки. Вот почему **любые** возможности оптимизировать врачебную тактику при цервикальных заболеваниях представляют для клинициста особую ценность.

Настоящая статья призвана помочь в расстановке некоторых практических акцентов, часть из которых действительно может позволить многострадальной шейке матки в прямом смысле «увернуться от ножа».

Заболевания шейки матки явно или скрыто поражают 15% женщин репродуктивного возраста^{1–3}. Однозначным лидером доброкачественных поражений шейки матки признан,

конечно же, **цервицит**. В лечебных учреждениях первичного звена экзо- и эндоцервициты при тщательном обследовании обнаруживают у 50–70% женщин^{2,4}. По данным МОНИИАГ,

специалисты которого наблюдают преимущественно «сложных» пациенток с отягощённым акушерско-гинекологическим анамнезом, почти 80% беременных имеют те или иные заболевания шейки матки, из которых 62% представлено цервицитом; при этом у 75% пациенток МОНИИАГ можно было обнаружить те или иные проявления ВПЧ-инфекции⁵.

Применительно к этой чрезвычайно распространённой нозологии сегодня важно говорить о трёх практических нюансах. Первый — полиэтиологичность цервицита. Как и при других воспалительных гинекологических заболеваниях, в цервиците повинна микст-инфекция, что следует учитывать при выборе этиотропного лечения. У 64% пациенток с носительством вируса папилломы человека выявляют полиэтиологическую структуру цервикалитов⁶. Цервициты могут быть результатом воздействия как патогенных, так и условно-патогенных микроорганизмов.

[Хронический цервицит маскирует цервикальные неоплазии, поэтому врачу надо принять за правило не проводить цитологическое исследование до тех пор, пока воспаление не будет устранено.]

Второй нюанс продиктован всеобщей онкологической настороженностью. По данным ВОЗ, около 290 млн женщин во всём мире инфицированы вирусом папилломы человека^{6,7}. За последние 10 лет рост заболеваемости раком шейки матки составил 25%, а смертность от него повысилась на 6%⁸. Эксперты предсказывают увеличение заболеваемости и распространённости в отношении и предраковых цервикальных заболеваний к 2020 году: в мире — на 40%, в развитых странах — на 11%⁹. В связи с этим важно отметить, что хронический цервицит способен маскировать цервикальные неоплазии, поэтому практикующему врачу надо принять за правило не проводить цитологическое исследование до тех пор, пока воспаление не будет устранено.

«Танец мастера»

Строгий, уверенный взгляд танцора, прямая спина и решительность движений наряду с изяществом и гибкостью танцовщицы создают неповторимый колорит танца пасодобль.

Мужчина — тореадор, женщина — его плащ. Представление начинается. Двойной шаг («Paso Doble») партнёров танца под характерную музыку и стук кастаньет переносит зрителей на арену для корриды. Эстетическая наполненность танца выражается в неимоверной силе и энергии. Пасодобль — парный танец. Поэтому только «двойной шаг» и только совместные действия формируют его целостное восприятие.

Третий нюанс, не менее тревожный, — рецидивирование цервицита и его устойчивость к лекарственным препаратам даже при адекватном их назначении. По данным проф. С.И. Роговской, в анамнезе 87% пациенток с поражением эпителия шейки матки, влагалища или вульвы выявляют цервиковагинит, который врачи неоднократно пытались искоренить.

Под цервицитной вуалью

Характер воспаления в большой мере определяется спецификой возбудителя. По ведущему этиологическому фактору важно различать цервициты специфические (ассоциированные с ИППП или ВПЧ) и вызванные условно-патогенной флорой (чемпионы среди воспалительных поражений шейки матки — до 89%)¹⁰.

По течению цервицит может быть острым или хроническим, по распространённости процесса — диффузным или очаговым. По локализации воспаления различают экзо- и эндоцервициты¹¹. Воспалительные изменения на влагалищной части шейки матки — экзоцервицит — сродни вагиниту и имеют сходные с ним клинические проявления: гиперемия слизистой, множество мелких красных точек в виде очаговых скоплений (кольцевидные петли субэпителиальных капилляров, обнажившиеся вследствие слущивания поверхностных слоёв эпителия). Во время смены острого процесса на репаративный полноценная регенерация завершается заживлением цервикального эпителия, однако под воздействием негативных экзо- и эндогенных факторов полного восстановления нормальной структуры тканей не происходит, а оставшаяся клеточная инфильтрация провоцирует образование наботоновых кист.

При эндоцервиците появляются гиперемия и отёк слизистой вокруг наружного зева шейки матки (при специфической этиологии слизисто-гнойных выделений).

На основании клинко-морфологической картины заболевания различают острый и хронический цервицит. Они — два брата, однако вовсе не близнецы. Если диагностика острого воспалительного процесса понятна и достаточно проста (здесь главное — вовремя назначить адекватное лечение), то выявление длительного вялотекущего поражения шейки матки остаётся сложным.

Для острого цервицита характерны гиперемия тканей, отёчность слизистой оболочки, контактные кровянистые выделения, обилие слизисто-гнойных выделений. В таких условиях полноценная диагностика атипических заболеваний шейки матки невозможна.

Хронический цервицит — ещё более опытный «конспиратор», проявляющийся множеством неоднозначных признаков. При длительном воспалении можно наблюдать дезорганизацию структурных особенностей многослойного плоского эпителия и стромы. Возникает плотный подэпителиальный инфильтрат, шейка матки постепенно гипертрофируется, меняется рельеф её поверхности. Хронический цервицит и последующий репаративный процесс нередко приводят к акантозу, гипер- и паракератозу эпителия.

Следует отметить, что при хроническом цервиците воспаление зачастую продуктивное интерстициальное, т.е. при

нём преобладает **пролиферация эпителиоцитов** над альтерацией и экссудацией^{4,12}. Затянувшееся воспаление стимулирует митотическую активность эпителиоцитов, результатом чего становится избыточная клеточная пролиферация как продуктивная реакция на воспаление.

Именно это можно считать одним из объяснений столь высокой частоты формирования новообразований на шейке матки при **предшествующем** цервиците. Очевидно в таком случае, что развитие цервикальных неоплазий при наличии ВПЧ-инфекции, особенно онкогенных типов, на воспалительном фоне — лишь вопрос времени¹³.

Как уже было сказано, при длительном воспалении шейки матки может быть характерна довольно скудная симптоматика, именно поэтому нередко хронический цервицит можно выявить только благодаря дополнительному обследованию⁶. Заподозрить хронические воспалительные изменения можно при кольпоскопии, однако обобщающая картина этого заболевания всё-таки её **неспецифичность**. Локальная атрофия многослойного плоского эпителия, ацетобелый эпителий с нежной мозаикой и пунктация при пробе с уксусной кислотой, йоднегативные участки, очаги лейкоплакии вполне могут быть проявлениями как хронического цервицита, так и CIN^{14,15}. Подобное сходство кольпоскопических признаков может спровоцировать **неоправданное**, обусловленное субъективностью оценки применение деструктивных методов, особенно если врач не уделит внимание результатам лабораторной диагностики. Результаты двух кольпоскопических исследований, выполненных разными специалистами одной пациентке, совпадают только на 52,5%, а выбор поражённого участка для биопсии одинаков лишь в 77,4% случаев⁶.

Как бы то ни было, бактериоскопия мазка, окрашенного по Граму, ПЦР для выявления облигатных патогенов (трихомонад, гонококков, хламидий, ВПЧ, в первую очередь **онкогенных** типов), а также бактериологический посев материала с определением чувствительности к антибиотикам — обязательные диагностические мероприятия для разработки дальнейшей тактики лечения.



© Iakov Filimonov / Shutterstock.com

[Результаты двух кольпоскопических исследований, выполненных разными специалистами одной пациентке, совпадают только на 52,5%, а выбор поражённого участка для биопсии одинаков лишь в 77,4% случаев.]

Лечить быстро и эффективно

Воспалительный процесс — излюбленная **маска** многих заболеваний шейки матки. Например, при детальном обследовании у каждой третьей участницы упомянутого выше исследования МОНИИАГ верифицируют CIN (в 34% наблюдений)⁵. Таким образом, поставленный при первичном осмотре диагноз может не соответствовать истинной картине патологического состояния, и именно этого следует опасаться клиницистам. Качественное **лечение** воспаления любой локализации, в том числе шейки матки, предотвращает возможные диагностические промахи.

Очевидно, что во избежание ошибки **любым** диагностическим манипуляциям на шейке матки должно предшествовать излечение цервицита. Это расширяет поле не только для качественной

диагностики заболеваний шейки матки, но и для их последующего лечения. При **отсутствии** воспалительного процесса площадь и глубину предстоящего вмешательства по поводу цервикальных неоплазий определить легче⁶. Риск «разнообразия лечебных тактик», начиная от неразумного минимализма и заканчивая неуместным радикализмом, в таком случае становится менее вероятным.

На фоне выраженного дисбиоза влагалища большая часть цервикавагинитов обычно полиэтиологична, они представляют собой смешанные инфекции. Не считая **типичных** представителей «фракции» бактериального вагиноза (сочетаются с 22–50% цервикавагинитов), в возникновении местного воспаления повинны грибы рода *Candida* (17–39%), трихомонады (4–35%). Половина специфических цервикавагинитов развивается при участии таких мощных облигатных патогенов, как гонококки и хламидии⁶. При клинической картине цервикава-

Радужные перспективы правильных сочетаний

Комбинированная терапия удачными сочетаниями лекарственных средств расширяет терапевтические возможности врача: удаётся избежать высоких дозировок и большинства побочных эффектов, менять путь введения препарата, при этом получая **желаемый эффект**. Примерно так же радуга состоит всего лишь из семи цветов, однако их смешение обеспечивает художнику почти безграничные возможности цветопередачи. Не лишне вспомнить также «ключевое правило баланса» в рисовании красками: более трёх не смешивать — получится цветовая грязь. Это же правило визуальной гармонии вполне применимо в терапевтическом контексте, когда речь идёт о комбинировании лекарственных средств.

Карточка участника «Сафоцид»

Полиэтиологичность современных инфекционных процессов диктует необходимость комбинации антибактериальных, противогрибковых и противовирусных средств. Широкий спектр действия — одно из **главных преимуществ** «Сафоцида». Препарат имеет комплексный состав действующих веществ, в который входят азитромицин, секнидазол и флуконазол. Каждый блистер «Сафоцида» содержит 4 таблетки для однократного приёма — 2 таблетки секнидазола (по 1 г), по 1 таблетке азитромицина (1 г) и флуконазола (150 мг). Очевидно, что состав препарата приближается к идеальному антибактериальному средству, каждый компонент которого вносит свой вклад в достижение общего результата.

Азитромицин — антибиотик, эффективный против грамположительных аэробов (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* и др.), грамотрицательных аэробов, включая *Neisseria gonorrhoeae*, анаэробов (*Clostridium perfringens*, *Fusobacterium spp.*, *Prevotella spp.* и др.), а также *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* и др.¹⁶

Секнидазол показан при уретритах и вагинитах, вызванных простейшими, в том числе и *Trichomonas vaginalis*¹⁷.

А **противогрибковая активность** флуконазола даже не нуждается в комментариях.

Карточка участника «Депантол»

Не менее известный комбинированный препарат с антибактериальным и **регенерирующим** действием «Депантол» представляет собой сочетание 16 мг хлоргексидина и 100 мг декспантенола. Достаточное для терапии противомикробное и регенерирующее действие принесло препарату заслуженное признание. Антибактериальный эффект обусловлен активностью хлоргексидина в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, а трофику и регенерацию эпителиоцитов улучшает декспантенол. «Депантол» гинекологическим больным назначают **с целью ускорения** регенерации слизистой оболочки шейки матки после деструктивных методов воздействия, а также в послеродовом периоде.

Наличие в показаниях к применению средства истинных эрозий шейки матки, осложнённой инфекционным процессом эктопии цилиндрического эпителия шейки матки ещё раз подчёркивает правильность выбора «Депантола» в качестве лекарственного партнёра для препарата «Сафоцид». Именно их совместное применение при заболеваниях шейки матки, в том числе при цервицитах, позволило исследователям обнаружить эффект **потенцирования** этих препаратов.

гинита перед взятием материала для цитологического анализа (не говоря уже об инвазивных диагностических процедурах) необходимы противовоспалительная терапия и антибактериальное лечение с учётом возможных этиологических факторов. После забора мазков (для культурального, бактериоскопического исследования, ПЦР) можно начинать **терапию*** препаратами широкого спектра действия, которую врач при необходимости корректирует в соответствии с результатами дообследования.

Одним из универсальных антибактериальных средств признан «Сафоцид». Его клиническая эффективность в терапии цервицитов и вагинитов продемонстрирована неоднократно, в том числе в исследовании докт. мед. наук М.Р. Рахматулиной¹⁸.

В зависимости от **этиологического агента** все участницы (в возрасте от 18 до 45 лет) были разделены на четыре группы:

- бактериальный вагиноз в сочетании с урогенитальным кандидозом;
- трихомонадный цервиковагинит + бактериальный вагиноз и/или урогенитальный кандидоз;
- хламидийный цервиковагинит + бактериальный вагиноз и/или урогенитальный кандидоз;
- цервиковагинит, обусловленный *M. genitalium* + бактериальный вагиноз и/или урогенитальный кандидоз.

Участницы каждой группы получали антибактериальный препарат в обычном режиме (однократный приём). Анализ данных выявил высокую действенность терапии. Эрадикация патогенных возбудителей при использовании комбинированного лекарственного средства возможна в 98% случаев, условно-патогенных — в 96%. Стоит отметить практически абсолютную комплаентность проведённой терапии как дополнительное преимущество¹⁸.

Тем самым, учитывая **полиэтиологическую** природу цервицитов, обоснована комбинированная терапия. Одновременно воздействовать на различных представителей микробного мира — вариант лечения, максимально приближенный к идеалу.

* (см. статью С.И. Роговской «Дисплазия шейки матки на фоне цервиковагинита: как оптимизировать тактику врача» в журнале StatusPraesens [2012. №1 (7). С. 58–64].

Увернуться от ножа

Именно в лечении заболеваний шейки матки удалось обнаружить кумулятивный феномен, причём комбинированные препараты приносят наибольшую пользу в следующих двух клинических ситуациях:

- консервативная терапия заболеваний шейки матки — в некоторых случаях удастся обойтись **без деструктивно-го этапа лечения** (если наблюдаемая эктопия существует на фоне хронического цервицита, а интактность зоны трансформации подтверждена цитологически и кольпоскопически). Антибактериальный препарат («Сафодид») при этом повышает точность диагностики, элиминируя воспалительные изменения, а репаративный агент («Депантол») сокращает площадь эктопированного участка;
- обеспечение беспроблемной репарации после деструктивного лечения. Антибактериальное средство гарантирует **предоперационную санацию** и облегчает определение площади и глубины требуемого вмешательства, а декспантенол ускоряет заживление, снижая вероятность послеоперационных осложнений.

Онкологическая настороженность порой играет с неопытным или недобросовестным врачом злую шутку. Попытки поскорее поставить точку в вопросе выявления дисплазии подталкивают гинеколога к инвазивным диагностическим процедурам, а порой и сразу к дорогостоящим эксцизионным методам лечения. На фоне **некупированного** местного воспаления подобные эксперименты не только могут привести к осложнениям в виде кровотечения, усугубления инфламационного процесса и его распространения, но и нередко будут способствовать необъективному диагнозу и неправильной лечебной тактике⁶.

Не учитывая результаты анализов, специалист ошибочно принимает признаки воспаления за дисплазию; кольпоскопическая картина хронического цервицита напоминает атипичские изменения на шейке, наконец, традиционная цитология в 5% случаев даёт **ложноположительные** результаты относительно интраэпителиальной неоплазии¹⁹. Врач выносит окончательный и не подлежащий обсуждению при-

говор — показана радиоволновая эксцизия шейки матки. Обоснована ли она в подобной ситуации? Скорее всего нет.

Не оправдан столь радикальный подход и в отношении **эктопии**, сочетанной с хроническим цервицитом. В этом случае коагуляция не лучший способ воздействия на цилиндрический эпителий, присутствующий на экзоцервиксе: воспалительный фон препятствует полноценной репарации и может привести к формированию железистых поражений. Очевидно, что первым этапом следует назначить комплексную противовоспалительную терапию (например, препарат с азитромицином, секнидазолом и флуконазолом), которая позволит избежать деструктивного лечения шейки матки.

Живительная сила

В том случае, когда хирургическое воздействие на шейку матки оправдано и избежать его не удастся, необходимо помнить, что оперативное лечение возможно только в отсутствие цервицита.

Несоблюдение этого правила врачами приводит к досрочному отторжению струпа и вторичному кровотечению, что требует повторной коагуляции. Также следует запланировать восстановительный этап терапии. Принимая во внимание способность декспантенола ускорять **регенерацию**, рекомендовано применять это лекарственное средство в послеоперационном периоде. «Депантол» может улучшать **клеточный метаболизм** и потенцировать заживление. Например, при участии декспантенола в фибробластах, ответственных за синтез проколлагена и проэластина, изменяется экспрессия генов, кодирующих синтез коллагена: на смену белку I типа приходит более прочный и эластичный **коллаген IV типа**²⁰.

Важным **нюансом** применения обсуждаемого препарата после одного из видов деструкции следует назвать улучшение регенерации, что можно применять как профилактику **рецидивов CIN**, которые происходят у 1–21% женщин, перенёсших лечение⁶.

Предпосылками для них могут быть возраст пациентки, количество родов в анамнезе, наличие ВПЧ, «градус»

[После забора мазков можно начинать терапию препаратами широкого спектра действия, которую врач при необходимости корректирует в соответствии с результатами обследования.]



© Ozgur Gokun / Shutterstock.com

дисплазии, способ контрацепции, но главное — состояние краёв резекции после петлевой эксцизии или ножевой конизации. Кстати, тщательное исследование «чистоты» края методом оптической когерентной томографии даёт возможность продолжать политику **органосохраняющих** операций при онкологических заболеваниях шейки матки. Оптическое изображение контрастной, ровной границы между слоями эпите-

время вирус активно реплицируется, завоёвывая территорию шейки матки и ослабляя местный иммунитет до такой степени, что **шансы на элиминацию** возбудителя постепенно сводятся к нулю. Когда Т-лимфоциты и НК-клетки окончательно выбывают из строя, система иммунной защиты вручает папиллома-вирусу власть над цервикальными эпителиоцитами, словно ключи от побеждённого города^{24,25}.

[Оптическое изображение контрастной, ровной границы между слоями эпителия на крае удаляемого участка может служить критерием адекватности лечения.]

лия на крае удаляемого участка может служить критерием адекватности проведённого лечения. Отсутствие **структурности края** у 55% пациенток предвещает возобновление патологического процесса²¹, поскольку главной причиной рецидивирования CIN считают неполное удаление поражённых вирусом клеток. Т.С. Качалина с соавт. определили, что после электроконизации шейки матки, выполненной по результатам оптической когерентной томографии, использование суппозитория с декспантенолом в послеоперационный период **сокращает** сроки заживления на 2 нед по сравнению с контрольной группой²².

Немаловажную роль играет вирусная нагрузка (ВПЧ) после операции. В 2011 году в Екатеринбурге проф. Т.А. Обоскалова с коллегами провела исследование клинической эффективности вагинальных суппозитория с декспантенолом и хлоргексидином после деструктивных методов терапии заболеваний шейки матки*. Особое внимание авторы уделили состоянию иммунной системы при **ВПЧ-инфекции**.

Известно лишь, что заражение ВПЧ происходит незаметно. Даже через год после инфицирования можно обнаружить низкие, **прогностически незначимые** титры антител, неспособных в столь ничтожном количестве противостоять натиску вирусных частиц^{15,23}. Всё это

Наблюдая в кольпоскоп результаты **вирусного (своевластия)**, врачи вынуждены прибегать к радикальным методам уничтожения патологического процесса, но операция сама по себе — не панацея от дальнейшего повреждения шейки матки. Так, показатели состояния иммунитета участниц описанного выше исследования в послеоперационном периоде выглядели удручающе. Сниженная в 2 раза секреторная активность IgA, невысокая концентрация интерферона и активация макрофагально-фагоцитарных реакций свидетельствовали о дезинтеграции иммунной системы, и рассчитывать на **полноценное восстановление** разрушенных тканей на таком фоне было невозможно. Если присовокупить к этому косые взгляды на обнажённые подэпителиальные структуры «понаехавших» жителей прилегающей территории (а в 83% случаев заболевания шейки матки сочетаются с дисбиозом влагалища), то ожидать возвращения первоначальной структуры шейки матки в таких условиях тем более неоправданно^{25–28}.

Таким образом, принципиально необходимы реабилитационные мероприятия после применения деструктивных методов. Специалисты кафедры акушерства и гинекологии Уральского ГМУ после аргонплазменной абляции CIN I (на 7-й день послеоперационного периода) рекомендовали пациенткам применять лекарственное средство с **декс-пантенолом** и хлоргексидином дважды в день интравагинально на протяжении 10 дней. Другая группа женщин, которым также проводили деструктивные ме-

тоды лечения по поводу CIN I, подобную терапию не использовала.

Применение в послеоперационном периоде препарата «Депантол», по мнению авторов исследования, выступает вспомогательным этиопатогенетическим методом терапии и, вероятно, может стать средством **профилактики рецидивов** CIN. У женщин, которые использовали обсуждаемое средство, отмечены обнадеживающие сдвиги в состоянии местного иммунитета (восстановление концентрации IgA и интерферонов). Это вселяет надежду на то, что при следующем нападении вирусов клетки с восстановленной противовирусной активностью будут способны дать отпор агрессорам и предотвратить рецидив CIN. Спустя 6 мес после деструкции у пациенток, получавших рекомендованные суппозитории, не было зафиксировано ни одного эпизода повторного заболевания. Во второй группе 10% женщин столкнулись с рецидивом неоплазии.

Парный танец или индивидуальная программа

Комбинированная терапия — своеобразный дуэт препаратов, призванный предотвратить негативные последствия радикальных методов лечения заболеваний шейки матки у пациенток. Результаты клинических исследований, приведённые в этой статье, доказали **потенциальные возможности** терапии с применением обсуждаемых лекарственных средств. Разнонаправленность фармакологических эффектов и взаимодополняемость позволяют с уверенностью применять «Сафодид» и «Депантол» одновременно при подготовке к деструктивным методам лечения заболеваний шейки матки с последующей её реабилитацией. Потенцированный эффект и дополнительные преимущества также замечены при лечении хронического цервицита в сочетании с эктопией. В таком случае **комбинированная схема** позволяет избежать деструктивных методов лечения.

Совместное применение антимикробного препарата и средства, улучшающего регенерацию эпителия, предлагает проф. С.И. Роговская⁶. Эктопия на фоне вос-

* См. статью Т.А. Обоскаловой, И.Н. Кононовой и Е.С. Ворошиловой «Эффективность реабилитационных мероприятий после деструктивного лечения шейки матки» в журнале StatusPraesens (2014. №6 (17). С. 62–67).

палительного процесса с интактной зоной трансформации, подтверждённой цитологическим и кольпоскопическим исследованиями, и хронический цервицит поддаются консервативному воздействию. Однократный приём комбинированного антимикробного препарата с одновременным использованием вагинальных суппозиторий с декспантенолом и хлоргексидином и их последующим применением на протяжении 20 дней рекомендованы в качестве альтернативной комбинированной терапевтической стратегии. Гармоничное воздействие лекарственных средств на шейку матки способствует сокращению площади цилиндрического эпителия на экзоцервиксе, более точной диагностике предраковых заболеваний и позволяет избежать **неоправданных радикальных методов** лечения доброкачественных процессов.



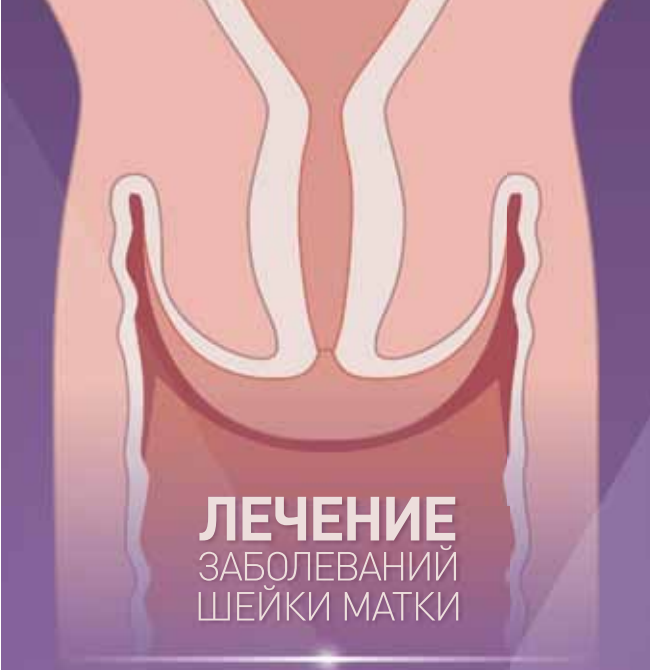
Быстрое восстановление целостности шейки матки после эксцизии или коагуляции имеет важные профилактические преимущества, в том числе снижает вероятность развития вторичного цервикального эндометриоза. Клетки эндометрия обладают значительным пролиферативным потенциалом и при попадании на поверхность с высокими адгезивными свойствами (а раневая поверхность именно такова) с лёгкостью оседают на поверхности эндо- и экзоцервикса 8–10% пациенток²⁹. При этом физиологический апоптоз в описываемой ткани угнетён, поскольку обусловлен антионкогенами p53 и Rb, дефицитными в клетках образующейся эндометриоидной гетеротопии.

Формирования ятрогенных гетеротопий можно избежать, **ускоряя репарацию шейки матки**, чтобы полная эпителизация произошла до первой после инвазивного лечения менструации. В этом случае «парашютики» эндометриоидных клеток проследуют по цервикальному каналу, вновь высланному однослойным цилиндрическим эпителием, транзитом, не найдя подходящей «посадочной площадки», как и положено в норме. Таким образом, **профилактика** вторичного эндометриоза — важная часть общего предупреждения осложнений при деструктивном лечении заболеваний шейки матки.

Воспалительные заболевания шейки матки и влагалища редко бывают изолированными. Недооценка опасности ситуации — риск пропустить рак, а излишняя диагностическая и хирургическая активность — повышенная вероятность необоснованной травматизации важного для здоровья репродуктивной системы органа. Современные клиницисты имеют возможность максимально обезопасить пациентку от негативных последствий заболеваний шейки матки. Достаточно лишь снять воспалительный процесс — и истинная картина откроется, не оставив места для сомнений и рисков.

Комбинированная противовоспалительная терапия пока не имеет достаточно доказательных данных. Однако уже есть безусловно заслуживающее доверия экспертное мнение ведущих специалистов отрасли об эффективности метода. И каждый врач может внести свою лепту в изучение вопроса сочетанного лечения доброкачественных заболеваний шейки матки и встать у истоков применения новых **патогенетически обоснованных** схем лечения. **SP**

Библиографию см. на с. 132–135.



ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

САФОЦИД®

- Обеспечивает санацию перед деструктивными вмешательствами на шейке матки
- Широкий спектр действия обеспечивает эффективное лечение цервицитов смешанной этиологии
- Санация шейки матки до проведения диагностических манипуляций повышает достоверность цитологических результатов
- 100% комплаентность терапии благодаря однократному применению



РУ №ЛС – 002448 от 11.09.2012 г.

Сафокцид®, в 1 блистере: **Секнидазол – 2 г**
Азитромицин – 1 г
Флуконазол – 150 мг

ДЕПАНТОЛ®

вагинальные свечи



ЛСР 003902/07
от 27.02.2012 г.

- По данным исследований на 2 недели ускоряет заживление после деструктивного лечения шейки матки
- Уменьшает площадь эктопии при консервативной терапии заболеваний шейки матки
- Нормализует местный иммунитет слизистой влагалища и шейки матки
- Стимулирует регенерацию эпителия шейки матки

Депантол®: **Декспантенол – 100 мг**
Хлоргексидин – 16 мг



ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



двухкомпонентная, трижды эффективная

Двухкомпонентное лечение бактериального вагиноза суппозиториями на ПЭО-основе: клинические перспективы



Авторы: Павел Валерьевич Буданов, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; Камилль Рафаэльевич Бахтияров, докт. мед. наук, проф. той же кафедры (Москва)

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

С развитием представлений о биоплёночной жизни бактерий, населяющих человеческий организм, в терапии заболеваний влагалища наступила череда «реформ» и «революций». Так произошло и с **бактериальным вагинозом**, лечебный подход к которому за сравнительно короткий срок претерпел большие перемены — приоритет от изолированного использования антибиотиков сместился в пользу **двухкомпонентной терапии**: антисептиков и средств, создающих условия для роста лактофлоры.

Причины для столь мощного сдвига клинических стратегий вполне очевидны: после использования схем с рекомендованным (ДС в качестве «золотого стандарта» метронидазолом частота **рецидивов** в течение года может достигать **58%**¹. Даже супрессивная терапия высокими дозами метронидазола (3 мес дважды в неделю 750 мг интравагинально) при её отмене немедленно выливается в очередной рецидив бактериального вагиноза². Чуть лучше, но тоже не идеально зарекомендовали себя клиндамицин (32% повторных атак за 6 мес)³ и ряд других препаратов: не случайно частота рецидивов — отдельный вопрос, который вдумчивые исследователи всегда выносят в результаты проводимых научных испытаний.

Сегодня в качестве одного из объяснений этого факта научная литература называет именно **биоплёнокообразование**⁴, и теперь перед клиницистами стоит главный вопрос — о средствах, которые действительно способны **разрушать** бактериальные биоплёнки.

В настоящее время вряд ли кто-то решится оспаривать преимущества и даже **безальтернативность** двухэтапной схемы назначений в преодолении бактериального вагиноза. Экспертное мнение по этой теме опубликовано в 2011 году российскими учёными (исследования БИОС* и БИОС-2**), а в 2014 году своими фундаментальными знаниями поделился **ведущий мировой** эксперт по проблеме влагалищных дисбиозов Гилберт Дондерс (Gilbert Donders)³, введя в обиход термин «адекватная терапия вагинальных инфекций», каковая, по сути, и представляет собой второй этап лечения — восстановление вагинальной микрофлоры.

Итак, мировой тренд двухэтапности в лечении **любых** вагинальных инфекций сегодня обозначен более чем чётко. Однако научное развитие тем и хорошо, что идёт непрерывно, и поставить точку в обсуждении лечебных стратегий при бактериальном вагинозе, похоже, не получится никогда. В настоящей статье речь пойдёт о **новых** клинических перспективах, касающихся в первую очередь **результативного** разрушения биоплёнок, но не только этого.

Биоплёнки и антибиотики: я знаю, что ничего не знаю

В 1999 году широкой медицинской общественности стало известно, что биоплёнки чрезвычайно **устойчивы** к неблагоприятным средовым факторам и могут выживать при воздействии антибиотиков в недостижимо высоких в человеческом организме концентрациях — превышающих смертельные дозы для одиночных бактерий почти в 1000 раз⁶.

Промежуточную итоговую черту под накопленным массивом научных

данных подвели авторы эпохального австралийского обзора, увидевшего свет в 2015 году; публикация была названа «Открытие новых антибиотиков: борьба с резистентностью бактерий и биоплёнок»⁷. Значение этой публикации переоценить трудно — она ставит под сомнение **почти всё**, что мы знали об антибиотиках и их влиянии на бактерии.

Ссылаясь на умение биоплёнок оставаться «глухими» к неблагоприятным внешним воздействиям и перечисляя все известные механизмы их защиты, авторы обзора признали, что век нынешних антибиотиков оказался слишком недо-

этом сам он — что важно — **высоко гидратирован** и состоит из связанной воды и полимерных молекул полисахаридов, нуклеиновых кислот, белков. Матрикс связывает клетки в единую структуру: внутри него проходят каналы, по которым циркулируют питательные субстраты, ферменты, сигнальные молекулы, кислород, продукты метаболизма бактериальных клеток.

И тем не менее самое интересное для практикующего клинициста заключается в том, что из-за **барьерного эффекта** матрикса антимикробное вещество **не может проникнуть в толщу биоплёнки**. И это

[Биоплёнки выживают при воздействии антибиотиков в недостижимо высоких для человеческого организма концентрациях — превышающих смертельные дозы для одиночных бактерий почти в 1000 раз.]

лог. И одна из наиболее весомых причин состоит в том, что эффективность всех противомикробных агентов была определена лишь на **изолированных** бактериальных культурах. Однако можно ли считать естественной жизнь бактерий в чашках Петри, на специальном питательном бульоне, в инкубаторах с заданными условиями температуры, влажности и насыщения среды кислородом?

Безусловно, нет. **Естественная** форма жизни микроорганизмов — биоплёнка, в которой почти любая доза антибиотика — несмертельна. По мнению авторов цитируемой публикации, именно такая суровая «закалка» способна «воспитать» в бактериях устойчивость к антибиотикам. Похоже, человечеству нужно **заново** приступить к изучению противомикробного действия антибиотиков — но теперь уже на биоплёночных моделях.

Бомбоубежище для бактерий

Быть чрезвычайно выносливыми бактериям, живущим в биоплёнках, позволяет в первую очередь **матрикс**, заполняющий всё межбактериальное пространство^{7,8}. Массовая доля матрикса в биоплёнке достигает 90%; при

всего лишь одна из причин, почему бактерии в составе биоплёнки гораздо менее чувствительны к антимикробным препаратам, чем их планктонные собратья.

Другая особенность строения биоплёнки и ещё один «промах» в лечебном подходе при бактериальном вагинозе состоит в том, что антибиотики уничтожают **не всю биоплёнку**, а только временно высвободившиеся из неё микроорганизмы поверхностного слоя^{7,8}.

В целом о **трёхслойной** структуре биоплёнок сегодня уже достаточно хорошо известно^{7,8}.

- Бактериальные клетки внутреннего слоя прикрепляются к эпителиоцитам и удерживают всю биоплёнку на поверхности слизистой оболочки влагалища.
- Бактерии среднего слоя представляют собой основную массу микроорганизмов биоплёнки.
- Микроорганизмы **поверхностного слоя** могут **высвобождаться** из биоплёнки и свободно перемещаться над ней.

Известно также и о других механизмах устойчивости биоплёночных микроорганизмов к антибиотикам^{7,9}. В биоплёнках существуют особые персистирующие формы бактерий, обладающие удивительной способностью к выживанию при воздействии анти-

* Подзолкова Н.М. Результаты российского многоцентрового исследования эффективности различных терапевтических схем при рецидивирующих вульвовагинальных инфекциях (БИОС-2) // StatusPraesens. 2014. №3 (20). С. 38—45.

** Савичева А.М., Шалепов К.В., Назарова В.В., Менухова Ю.Н. Полнота восстановления вагинальной микроэкологии как критерий эффективности двухэтапной терапии бактериального вагиноза // StatusPraesens. 2014. №3 (20). С. 33—37.

бактериальных препаратов. Дело в том, что **бактерии-персистеры** отличаются от обыкновенных микроорганизмов **заторможенным** метаболизмом, который и определяет их «сильную» сторону. Поскольку механизм действия антибиотиков связан с угнетением жизненно важных биохимических процессов, а также клеточного деления, то особого вреда клеткам-персистерам они причинить не могут — метаболические пути бактерий уже и так ингибированы.

[ПЭО фрагментирует биоплёнку; прорванная оборона даёт антимикробным препаратам возможность работать в полную силу — не только в поверхностном слое биоплёнки, но и по всей её глубине.]

Кстати, немаловажно и то, что в условиях тесного контакта бактерии внутри биоплёнки успешнее передают друг другу **гены антибиотикорезистентности**⁷.

Двое в лодке,
не считая... основы

Итак, действие антимикробных препаратов на биоплёнку встречает большое сопротивление со стороны довольно

толстого и плотного матрикса, не позволяющего антибиотикам проникнуть внутрь биоплёнки¹⁰. Однако и у него есть «ахиллесова пята», больно ударить по которой у **клинициста**, как выяснилось, сегодня есть все возможности. Слабое место матрикса — **высокогидрофильная структура**.

Вопреки ожиданиям действенным оружием против **матрикса биоплёнки** выступают не антибиотики и даже не антисептики — разрушительной

силой в отношении этой высокогидрофильной структуры обладает формообразующая свечная основа ряда вагинальных суппозиториев — полиэтиленоксид, **ПЭО**. Именно ПЭО обеспечивает вагинальным суппозиториям «Гексикон» (хлоргексидин в дозе 160 мг + ПЭО-1500 и ПЭО-400) и «Фемилекс» (молочная кислота 100 мг + ПЭО-1500 и ПЭО-400) необходимые размер и вещественность. Будучи применёнными при бактериальном вагинозе совместно в составе **двухкомпонентной схемы**

(см. далее), эти два лекарственных средства продемонстрировали высокие показатели излечения (96,5%), **сохранности лактобациллярного пула** (гарантии отсутствия рецидивов) и собственно **снижения частоты повторных атак** бактериального вагиноза¹¹. Выяснилось, что ПЭО-основа играет в подобной клинической эффективности не последнюю роль.

Следует заметить, что большую часть многовековой истории фармакологии вспомогательным веществам отводили роль **индифферентных** носителей для действующих веществ. Носители выполняли всего одну функцию — доставки активного субстрата к месту событий. Однако во второй половине прошлого века этот незатейливый подход был в корне пересмотрен, и инертным формообразователям была предложена более активная роль — с эффектом, превосходящим все ожидания. Например, одной только заменой вазелиновой основы на ПЭО в мази с левомецетином удалось добиться повышения активности этого антибиотика **в 30–40 раз**¹².

Позже выяснилось, что ПЭО способен проявить свои «таланты» и при такой распространённой гинекологической проблеме, как бактериальный вагиноз. Одно из его ключевых свойств — выраженный **абсорбирующий эффект**^{12,13}, именно он и становится определяющим для терапевтического успеха **в борьбе с биоплёнками**, неразрывно ассоциированными с бактериальным вагинозом.

Сопротивление как жизненное кредо

Похоже, что принцип «Спасение утопающих — дело рук самих утопающих» бактериям хорошо знакомо. Разнообразию защитных приспособленческих реакций, срабатывающих у каждой **отдельной** бактерии в ответ на воздействие антибиотика, можно только восхититься, особенно если принять во внимание, что это всего лишь индивидуальный уровень обороны⁷.

- **Инактивация молекул антибиотика.** Бактерии синтезируют ферменты, реагирующие с молекулой антибиотика, таким образом, что та либо теряет аффинность к мишени, либо разрушается. Яркий пример — β -лактамазы, способные разрушать антибиотики пенициллинового ряда.
- **Изменение структуры молекулы-мишени.** В ДНК бактерий могут возникать спонтанные мутации генов, кодирующих молекулу-мишень. При этом самое любопытное скрывается в том, что бактериальные клетки могут передавать друг другу эти мутантные гены.
- **Выведение антибиотика из клетки.** Во внешней мембране каждой бактерии есть так называемые трансмембранные помпы, подобно насосу выкачивающие из внутриклеточного пространства во внешнюю среду антибиотики, токсичные вещества и ксенобиотики.

Цель — биоплёнка

ПЭО, это чрезвычайно водолубивое в силу своего химического строения соединение, обезвоживает матрикс биоплёнки, в результате чего **структура биоплёнки нарушается**, закрываются транспортные каналы, по которым анаэробные бактерии условно получают кислород и питательные вещества^{10,14,15}. Кроме того, ПЭО, поступая во влажную среду в большой концентрации, за счёт своей высокой гидрофильности способствует **механическому фрагментированию биоплёнки**. Прорванная оборона даёт антимикробным препаратам возможность работать в полную силу — не только в поверхностном слое биоплёнки, но и **по всей её глубине**.

БИОПЛЁНКА: МОЙ ДОМ — МОЯ КРЕПОСТЬ*

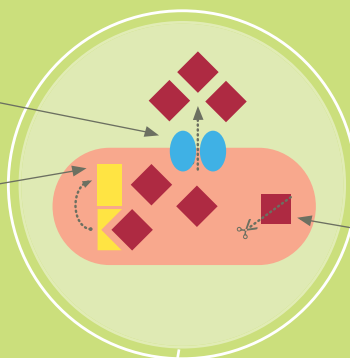


ПОЧЕМУ В БИОПЛЁНКЕ БАКТЕРИЯМ ХОРОШО?

Трансмембранные помпы
выкачивают антибиотик
из клетки

Поломка тропной к антибиотику
молекулы-мишени вследствие
генетической мутации

Бактериальные ферменты
разрушают молекулу
антибиотика

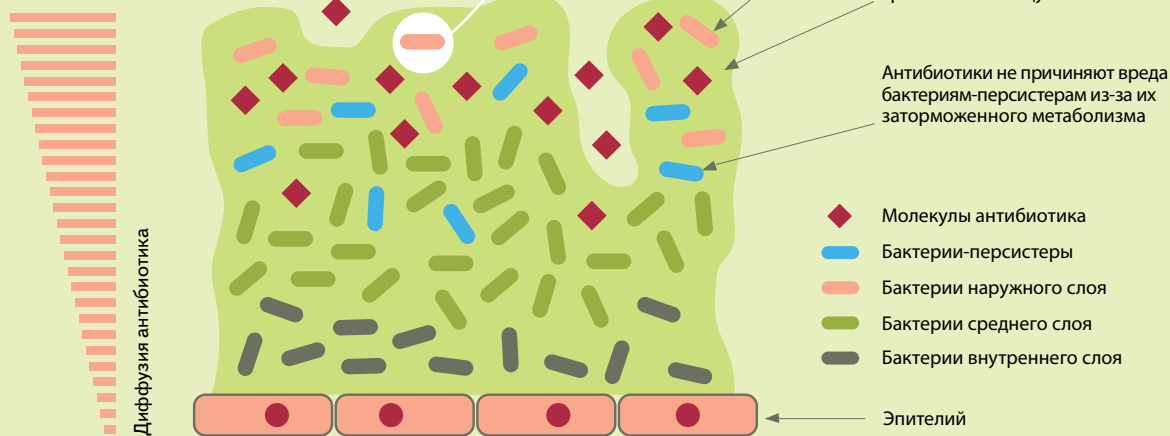


Бактерии в биоплёнке в 1000 раз более живучи,
чем их планктонные собратья

Антибиотики уничтожают не всю
биоплёнку, а только бактерии
поверхностного слоя

Матрикс мешает антибиотикам
проникать в толщу биоплёнки

Антибиотики не причиняют вреда
бактериям-персистерам из-за их
заторможенного метаболизма



Вывод

Способы антибактериальной обороны одиночных бактерий досконально изучены. А вот биоплёнки полны загадок. Возможно, именно в них и кроется главный секрет развития антибиотикорезистентности.

* По материалам публикации: Penesyan A. et al. Antibiotic Discovery: Combatting Bacterial Resistance in Cells and in Biofilm Communities // Molecules. — 2015. — Vol. 20. — P. 5286–5298.

Разрушительное действие на структуру биоплёнки — не единственное сильное качество ПЭО; установлены и другие полезные эффекты этого вещества.

- ПЭО активно абсорбирует **патологические выделения**, потенцируя эффекты основного лекарственного средства, например хлоргексидина, активность которого в присутствии патологических выделений несколько снижается¹³.
- Этот активный формообразователь обезвоживает и ослабляет сами **микробные клетки**, в результате чего они становятся в десятки раз более восприимчивыми к действию антимикробных агентов^{16,17}.
- ПЭО связывает микробные токсины, продукты распада тканей, медиаторы воспалительного процесса¹³.
- Эта свечная основа **предотвращает образование новой биоплёнки** за счёт уменьшения способности бактерий прикрепляться к слизистой оболочке влагалища¹⁸.

Таким образом, хорошо известный принцип «Подготовка — уже 50% успеха» справедлив и для ПЭО: лекарственные средства на их основе *a priori* имеют больше шансов на победу над патогенной биоплёнкой, чем средства на основе инертных формообразователей.

Усиливая эффект основного действующего вещества, ПЭО разрушает биоплёнки, нарушает жизнедеятельность бактерий и транспортирует своих «пассажиров» в глубь тканей.

Краткость лечения — мать комплаентности

Ещё одна инновация (помимо включения в вагинальные суппозитории активной основы как самостоятельного «агента влияния») в лечении бактериального вагиноза — пересмотр схем лечения в пользу **большей комплаентности** со стороны пациенток, поскольку **незавершённый курс лечения** — одна из причин возникновения рецидивов любого микробного заболевания, в том числе бактериального вагиноза.

Очевидно, что чем **короче** курс терапии, тем больше вероятность аккуратного соблюдения всех врачебных рекомендаций. В этом кроется слабое место классической двухэтапной схемы терапии — женщине приходится использовать препараты как минимум на протяжении 2 нед, а иногда и до полугода при необходимости поддерживающей или супрессивной терапии. В целях оптимизации длительности лечения была разработана и апробирована **двухкомпонентная** схема применения препаратов.

Речь идёт об исследовании, проведённом на клинических базах НМЦХ им. Н.И. Пирогова и НЦ АГиП им. В.И. Кулакова, результаты которого были опубликованы в 2012 году¹⁹. 114 пациенток с диагнозом бактериального вагиноза были разделены на четыре группы.



© Irina Tkachuk-Markova / Shutterstock.com

[Чем короче курс терапии, тем больше вероятность аккуратного соблюдения всех врачебных рекомендаций. В этом кроется слабое место классической двухэтапной схемы терапии — женщине приходится использовать препараты как минимум на протяжении 2 нед.]

Женщины **первой** группы получали монотерапию молочной кислотой в свечах на ПЭО-основе («Фемилекс»). Во **вторую** группу включили пациенток, которым также в режиме монотерапии был назначен интравагинальный препарат аскорбиновой кислоты. Участниц **третьей** группы лечили как раз с применением двухкомпонентной схемы: в течение 10 дней свечи с хлоргексидином («Гексикон») — утром, с молочной кислотой («Фемилекс») — вечером. Женщины **четвёртой** группы интравагинально применяли клиндамицин (согласно рекомендациям CDC).

Именно двухкомпонентный вариант терапии оказался наиболее удачным: излечение наступило у **96,5% пациенток** по сравнению с **91%** в группе изолированно использованной молочной кислоты, **69%** — аскорбиновой кислоты, **55%** — клиндамицина. Любопытно, что субъективные оценки самих женщин также были на стороне «дуплетной» схемы — именно после её применения доля чувствующих себя выздоровевшими составила также **96%**, и это тоже яркое свидетельство неплохой **приверженности** терапии.

Идеальный антисептик?

Требования настоящего времени к противомикробному агенту, который элиминировал бы ассоциированные с бактериальным вагинозом бактерии, выдерживают далеко не все кандидаты; и один из наиболее успешных претендентов — **хлоргексидин**.

По силе антимикробного действия на микроорганизмы, ассоциированные с бактериальным вагинозом, хлоргексидин как минимум **не уступает классической противомикробной терапии** — метронидазолу и клиндамицину^{20,21}. При этом, в отличие от антибактериальных средств, противостоять хлоргексидину бактерии так и не научились — ни одного сообщения, подтверждающего обратное, более чем за 60 лет использования этого антисептика в медицине так и не появилось.

Однако самое неожиданное свойство хлоргексидина — избирательная антимикробная активность и, в частности, **«лояльное» отношение** к лактобактериям, которые при бактериальном вагинозе

[Неожиданное свойство хлоргексидина — «лояльное» отношение к лактобактериям; этот антисептик убивает все остальные бактерии, кроме лактобацилл.]

ослаблены и стеснены условно-патогенными микроорганизмами. Доказано, что высеваемость лакто- и бифидобактерий после использования хлоргексидина на фоне вагинальных инфекций не только не снижается, как, например, в случае антибиотикотерапии, но и возрастает практически в 2 раза^{22,23}.

Одно из предположительных объяснений этого феномена заключается в том, что кислая среда губительна для хлоргексидина, он теряет в ней свои противомикробные свойства²⁴. А лактобактерии, продуцируя и выделяя в пространство **вокруг себя** молочную кислоту, формируют для хлоргексидина своеобразную **зону отчуждения**. Результатом как раз и становится избирательность его действия:

прекрасно «работая» в щелочной среде, он результативно расправляется с агрессорами, но не трогает аборигенов.

Моноталанты?

В свете сказанного вполне правомерен вопрос — раз хлоргексидин не влияет на лактобактерии, то насколько он эффективен в качестве **монотерапии**? О клинической действенности изолированно применённого хлоргексидина при бактериальном вагинозе можно судить по систематическому обзору 2012 года²⁰, который суммировал результаты двух исследований, удовлетворивших самым жёстким критериям отбора. Одно из

Что есть ПЭО-основа?

ПЭО в современной медицине зарекомендовал себя в разных ампулах — от носителя лекарственных форм и ферментов до криопротектора и даже средства с **самостоятельным** терапевтическим эффектом. Так, например, ПЭО с молекулярной массой 400 кДа (ПЭО-400) применяют перорально для лечения глаукомы, а ПЭО-800 *per os* — в качестве слабительного средства. На основе ПЭО-20000 был разработан плазмозамещающий препарат гемодинамического типа действия для внутривенного использования.

В гинекологии ПЭО применяют преимущественно в качестве суппозиторного формообразователя, усиливающего действие лекарственных средств; происходит это во многом благодаря дегидратирующим свойствам ПЭО¹³. Его гидрофильный характер достаточно просто объяснить химическим строением: ПЭО — **полимерное** вещество, состоящее из множества одинаковых молекул (мономеров). Именно количеством мономеров и определяется молекулярная масса соединения: чем больше мономеров, тем длиннее цепочки и больше масса.

Важно, что каждый из мономеров благодаря особенностям своей молекулярной структуры очень легко вступает в реакцию **присоединения**: если рядом оказалась вода, то ПЭО впитывает её, как губка. Таким образом, дегидратирующая способность ПЭО зависит от количества мономеров: чем больше молекулярная масса ПЭО, тем лучше он удерживает воду.

Правда, в производстве суппозиторных основ одни лишь только высокомолекулярные ПЭО не используют; их часто «разбавляют» тем же полимерным соединением с молекулярной массой поменьше, сочетая, например, ПЭО-1500 и ПЭО-400. Зачем? Оказывается, что по мере увеличения размеров молекулы сокращается её способность **проникать в ткани**. Смешение ПЭО с разной молекулярной массой позволяет успешно решить эту проблему: ПЭО-1500 остаётся в более **поверхностных** слоях, обеспечивая абсорбцию, тогда как ПЭО-400 переносит вслед за собой в **глубь** биоплёнки антимикробные вещества.



© ArtTono / shutterstock.com

[При оценке лактобациллярного пула по окончании терапии хорошие показатели вполне ожидаемо выявили только в группе хлоргексидина — у 70% женщин отметили физиологические характеристики популяции лактобактерий, а в группе клиндамицина и метронидазола — только у 40 и 15% соответственно.]

Лечебные «купания»

Одна из особенностей вагинальных суппозиториях на основе ПЭО — их достаточно высокая **текучесть**, что довольно часто отмечают сами пациентки, сообщая о некоторых неудобствах. Однако очевидно, что ПЭО, абсорбируя воду из биоплёнок и бактерий, проявляет свои сильные стороны — образно в случае с ПЭО речь идёт о «свече-ванночке».

Вполне возможно, что, сообщив женщине о таких особенностях и объяснив, что именно в этом и состоит один из механизмов действия суппозитория, врач избавит её от беспокойства и повысит комплаентность.

них — английское исследование 1987 года²⁵. В нём приняли участие 79 пациенток с бактериальным вагинозом, которые были распределены в две группы: больные первой группы использовали pessaries, содержащие только активное вещество в виде **150 мг хлоргексидина**, в течение двух ночей; женщины второй группы однократно приняли 2 мг метронидазола перорально. Результаты оценивали через 7 дней после окончания терапии: количество выздоровевших (по критериям Амсея) в обеих группах было сходным с небольшим перевесом в группе хлоргексидина — **84 и 78%** соответственно (спустя 28 дней эти показатели сократились до 52 и 60%).

Второе исследование, многоцентровое, было выполнено в Италии в 2004 году²⁶. Оно объединило 90 женщин с бактериальным вагинозом/вагинитом. В частности, больные с бактериальным вагинозом были рандомизированы в две группы в зависимости от вида лечения — **хлоргексидином в форме вагинального геля** (2,5 г активного вещества в одной аппликации) или метронидазолом перорально по 500 мг; длительность лечения в обоих случаях составила 7 дней. Через 4 нед после окончания лечения результаты сравнили: эффективность антисептика составила **93%**, антибиотика — **74%**.

И всё же лучше всего хлоргексидин проявил себя в более поздних российских исследованиях, в которых этот противомикробный агент сочетали с ПЭО-основой. Так, например, в работе 2012 года действенность комбинации хлоргексидина и ПЭО-основы («Гексикон») сравнили с метронидазолом в форме 0,75% интравагинального геля и 2% кремом клиндамицина²¹. Самую высокую клинко-лабораторную эффективность имели комбинация «антисептик + ПЭО-основа» и клиндамицин — **по 95%**; метронидазол оказался в отступающих — **80%**. А вот при оценке лактобациллярного пула по окончании терапии хорошие показатели вполне ожидаемо выявили только в группе хлоргексидина — у 70% женщин отметили физиологические характеристики популяции лактобактерий, тогда как в группе клиндамицина и метронидазола — только у 40 и 15% соответственно.

Кстати, как уже было сказано выше, добавление к хлоргексидину на

ПЭО-основе молочной кислоты («Фемилекс») с тем же свечеобразующим полимером (препараты «разнесены» по времени в течение дня) позволило довести результативность лечения бактериального вагиноза до 96,5%¹⁹.

Биоплёнка биоплёнке рознь

Назначение молочной кислоты в соответствии с двухкомпонентной схемой терапии **синхронно** с хлоргексидином имеет под собой весьма веские основания^{10,27–31}, и в том числе с точки зрения «модной» сегодня темы биоплёнок.

Даже незначительное повышение кислотности выше 4,5, во-первых, нарушает электростатические взаимоотношения лактобактерий с эпителием, в результате чего последние теряют способность адгезироваться к слизистой оболочке и **образовывать собственную биоплёнку**³²; для вагинальной лактофлоры это **свой способ выживания** в условиях высокой изменчивости вагинальной среды³³ (вынужденной ежемесячно очищаться от менструальной крови и периодически компенсировать щелочную атаку эякулята). Во-вторых, защелачивание среды становится пусковым механизмом для размножения условно-патогенной микрофлоры, в том числе для *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Clostridium sordellii*, бактерий рода *Mobiluncus*, *Enterobacteriaceae*, *Peptostreptococcus*¹⁰.

Таким образом, закисление влагалищного отделяемого — это заключительный шаг к восстановлению нормобиоценоза влагалища: **собственные** молочнокислые бактерии получают возможность закрепиться на эпителиоцитах, тогда как дальнейшее размножение условно-патогенных микроорганизмов, напротив, становится невозможным.



Каждый клиницист в своей практической работе имеет собственные **излюбленные** лечебные схемы, которые он рутинно назначает в той или иной клинической ситуации. Наблюдая терапевтическую эффективность, он убеждается в правоте своего выбора, однако непрерывный поиск возможностей улучшить **клинические результаты** своих назначений — яркая отличительная черта думающего специалиста, стремящегося развивать собственную **систему знаний**, например по разделу действенного лечения вагинальных инфекций.

С точки зрения авторов настоящей статьи, двухкомпонентная схема с применением местных средств на **ПЭО-основе** действительно имеет перспективы в решении проблемы бактериального вагиноза у значимой части пациенток. Кроме доставки основного лекарственного агента во влагалище, ПЭО играет собственную терапевтическую партию — разрушает матрикс биоплёнки и подготавливает почву для своих «пассажиров», например для хлоргексидина и молочной кислоты. Последние, применённые в составе двухкомпонентной терапии, способны в минимально короткий срок (10 дней) обеспечить высокие результаты и гарантировать от рецидивов. **SP**

Библиографию см. на с. 132–135.

ФЕМИЛЕКС®

Физиологичный компонент в комплексном лечении негрибкового дисбиоза

- Обеспечивает оптимальный уровень pH влагалища
- Способствует росту и восстановлению собственных лактобактерий
- Оказывает стимулирующее влияние на факторы местного иммунитета

Новинка

Молочная кислота 100 мг



Лечение и профилактика инфекций в гинекологии

ГЕКСИКОН®

Антисептик № 1 в акушерстве и гинекологии*

- Широкий спектр действия в отношении аэробов и анаэробов, вируса герпеса и др.
- При многократном применении не формируется устойчивость микроорганизмов
- Сохраняет функциональную активность эндогенных лактобактерий
- Показан к применению во время беременности и лактации

РУ РН 00190101-260908



Хлоргексидин 16 мг

* По данным Synovate Comcon, Prindex - Осень 2014 (Prescriptions), реклама

РУ ЛП 000274-170211

STADA
C I S



StatusPraesens

Для библиографических ссылок

• Катаева О.А., Акуленко Е.О. Правильное питание при беременности: от заблуждений к актуальным рекомендациям // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2015. — №3 (26). — С. 71–78 • Симоновская Х.Ю. Круглый стол с участием врача-диетолога Пьера Дюкана // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2015. — №3 (26). — С. 80–85 • Калинин С.Ю., Тюзиков И.А., Тишова Ю.А. Опасна ли андрогензаместительная терапия у женщин? // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2015. — №3 (26). — С. 88–94.

ДЛЯ МЕНЯ ЭТО СЛИШКОМ ВКУСНО

Правильное питание при беременности: от заблуждений
к актуальным рекомендациям

По материалам выступлений: (ветланы Владимировны Орловой, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой клинической нутрициологии ФПК МР РУДН; Елены Александровны Никитиной, канд. мед. наук, доц той же кафедры (Москва), на Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (9–11 декабря 2014 года, Санкт-Петербург)

Авторы-обозреватели:

Ольга Александровна Катаева, StatusPraesens (Москва), Елена Олеговна Акуленко, StatusPraesens (Орёл)

В XXI веке мы почти забыли о том, что главный и практически единственный способ получения энергии человеком — еда. В наши дни проблема голода хотя и сохраняет свою значимость в мировом масштабе, но уже приобрела несколько иную направленность: чтобы добыть пропитание, не нужно заниматься охотой и собирательством, продукты есть всегда. И это имеет свои минусы. Мы отказались от простой еды, реже употребляем чёрный хлеб, гречневую кашу, на уровне популяции не помним, что такое репа, полба. Всё чаще мы делаем выбор в пользу «деликатесов», предпочитая колбасу варённому мясу, майонез — сметане, консервы — свежей рыбе. Мы обидно мало едим квашеную капусту и отварную свёклу, не печём домашний хлеб на классических, медленно растущих дрожжах.

Вывод прост: цивилизация «испортила» рацион современного человека. Чтобы сварить сосиски, необходимо 7 мин, а чтобы приготовить бульон — 2 ч. В большинстве своём мы выбираем быстроту приготовления пищи, отказываясь от примитивных продуктов — классических круп, отварного мяса. Да, мы едим вкуснее, но здоровее ли?

О том, что означает термин «правильное питание», нередко не знают ни врачи, ни пациенты. Кстати, понятия «правильно» и «неправильно» в применении к еде обросли большим количеством мифов. Именно об этом — о некоторых досадных заблуждениях, касающихся правильного питания беременных, — настоящая публикация.

Одно из заседаний Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству», прошедшей 9–11 декабря 2014 года в Санкт-Петербурге, было посвящено вопросам питания беременных и кормящих. Редакция журнала StatusPraesens с удовольствием публикует обзор самых любопытных докладов этой секции. Выступление экспертов вызвало живой

интерес аудитории и переросло в обсуждение за рамками этого заседания.

Приоритет... еды

Достаточно оглянуться вокруг, чтобы стало понятно, сколь велика в наши дни проблема ожирения. Избыточную массу тела можно наблюдать и у детей, и у взрослых, причём, как отмечают эксперты ВОЗ, даже в тех странах, где

население **страдает от недоедания**. К примеру, более 75% детей с избыточным весом живут в развивающихся государствах, при этом распространённость ожирения у детей в Африке за последние 20 лет удвоилась.

«...Для предотвращения мощного взрыва проблем, обусловленных питанием и затрагивающих следующие поколения, политикам необходимо немедленно обратить внимание на вопрос улучшения питания **беременных и девушек подросткового возраста**, которые в будущем станут матерями» — с таким обращением в 2013 году выступил доктор Франческо Бранка (Francesco Branca), директор Департамента ВОЗ по питанию для здоровья и развития¹.

Проблема рационального питания мировыми экспертами названа квинт-эссенцией XXI века — «пятым элементом» на пути к здоровому человечеству, дополнив собой список ранее озвученных ВОЗ детерминант здоровья². Так, несомненными факторами, влияющими на здоровье человека, признаны:

- социальные условия;
- экономическая ситуация;

- окружающая среда;
- индивидуальные особенности и поведение человека.

Не менее чёткими выглядят и позиции этой организации по принципам питания беременных, кормящих и детей¹ в контексте прогноза здоровья будущих поколений:

- нормализация питания беременных и кормящих;
- раннее начало грудного вскармливания, эксклюзивное в течение первых 6 мес и в целом продолжающееся до 2 лет;
- введение прикорма детям согласно возрастным рекомендациям;
- обогащение рациона беременных и детей необходимыми микроэлементами и витаминизированными продуктами.

При очевидной простоте и практической реализации этой программы наталкивается на препятствия, не в последнюю очередь порождённые нашими **заблуждениями**.

Исследователи уже давно сделали вывод о том, что большинство женщин (даже тех, кто весьма тщательно следит за фигурой и здоровьем, в том числе во время беременности) **всё равно питаются неправильно**, и их привычное меню не обеспечивает всех потребностей организма не только самой женщины, но и плода на протяжении беременности.

«Похудевшая» капуста

Как показали результаты исследования, опубликованного в 2007 году³, **за 50 лет** содержание минеральных веществ в овощах и фруктах претерпело существенные изменения. Автор этой работы, англичанин Дэвид Томас (David Thomas), кстати, геолог по первому образованию, отследил изменения в содержании **минеральных компонентов** в основных видах пищевых продуктов — овощах, фруктах, мясе, сырах, молочных продуктах. Выводы неутешительны: начиная с 1940 года **потеря** натрия в среднем во всех продуктах составила 34%, калия — 15%, магния — 19%, кальция — 29%, железа — 37%, меди — 62%. Небольшой средний **прирост** содержания фосфора — 1% — обеспечило его увеличение

в составе молочных продуктов, овощей и фруктов. Однако в сравнении с картиной потерь такой прирост — капля в море.

Чуть раньше, а именно в 2004 году, американские исследователи под руководством Дональда Дэвиса (Donald R. Davis) опубликовали результаты изучения **витаминного состава** продуктов питания за период 1950–1999 годов⁴. Так, всем известная свёкла «потеряла» за этот период почти половину витамина С (10 мг на 100 г продукта в 1950 году и всего около 5 мг — в 1999-м), **белокочанная капуста** утратила 78,9% витамина А, 48,2% витамина В₁, 35,6% витамина С, тыква — 52,9% витамина А, лук и картофель вообще перестали быть источниками витамина А (–100%). Справедливости ради стоит отметить, что та же свёкла за 50 лет стала богаче витамином А на 90%, а тыква — на 37,5% в отношении витамина В₂.

Тем не менее, как отметила в своём докладе проф. С.В. Орлова, это практически опровергает распространённое **заблуждение №1** о том, что **овощи и фрукты** в полной мере **могут обеспечить** человека необходимыми микронутриентами и минеральными веществами. Даже учитывая тот факт, что эти исследования были проведены в прошлом веке, когда и экология, и агротехника были иными, семена не подвергались генному модифицированию, вряд ли можно рассчитывать, что современное состояние дел многим лучше. Особенно если вспомнить, что при термической обработке продукты тоже несут потери витаминов и питательных веществ.

В этом контексте надежда на то, что **тарелка овощного салата** покроет все потребности организма беременной в витаминах, выглядит весьма эфемерной.

Яблочко от яблоньки

Когда речь заходит о питании беременных, в обществе, да и среди медицинских работников нередко возникают бурные дискуссии, зачастую порождённые заблуждениями. Вот лишь некоторые из них.

Заблуждение №2. В беременность вступает **здоровая, правильно питающаяся женщина**. Увы, на самом деле об этом



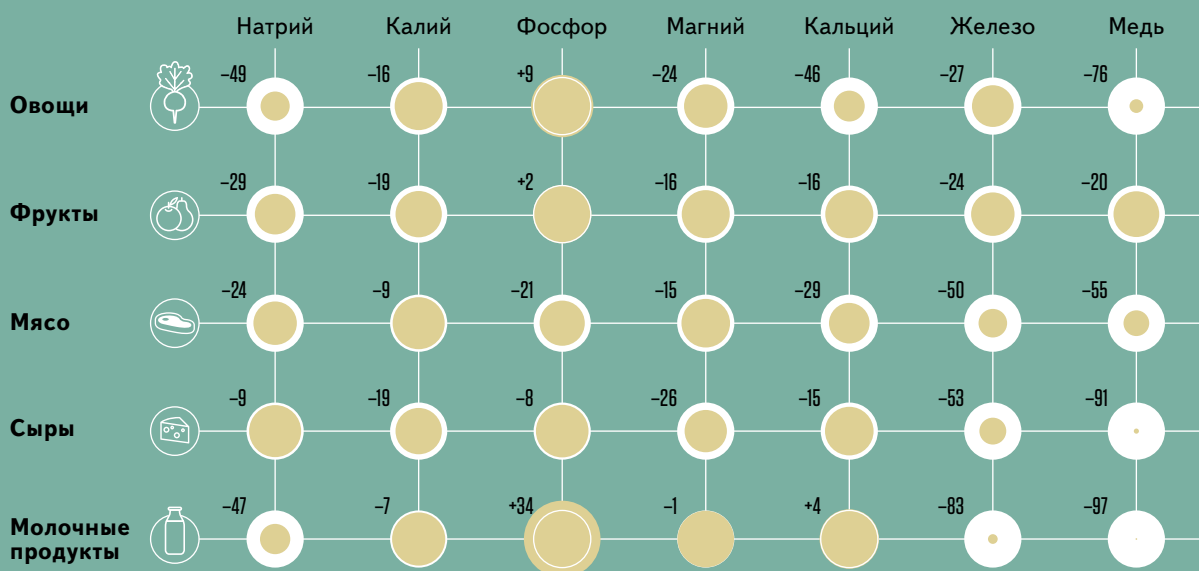
Светлана Владимировна Орлова, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой клинической нутрициологии ФПК МР РУДН (Москва), автор «Энциклопедии биологически активных добавок к пище», более 300 печатных работ по теме здорового, профилактического, лечебного питания, 10 учебно-методических пособий для врачей.

ЕДА, ДА НЕ ТА

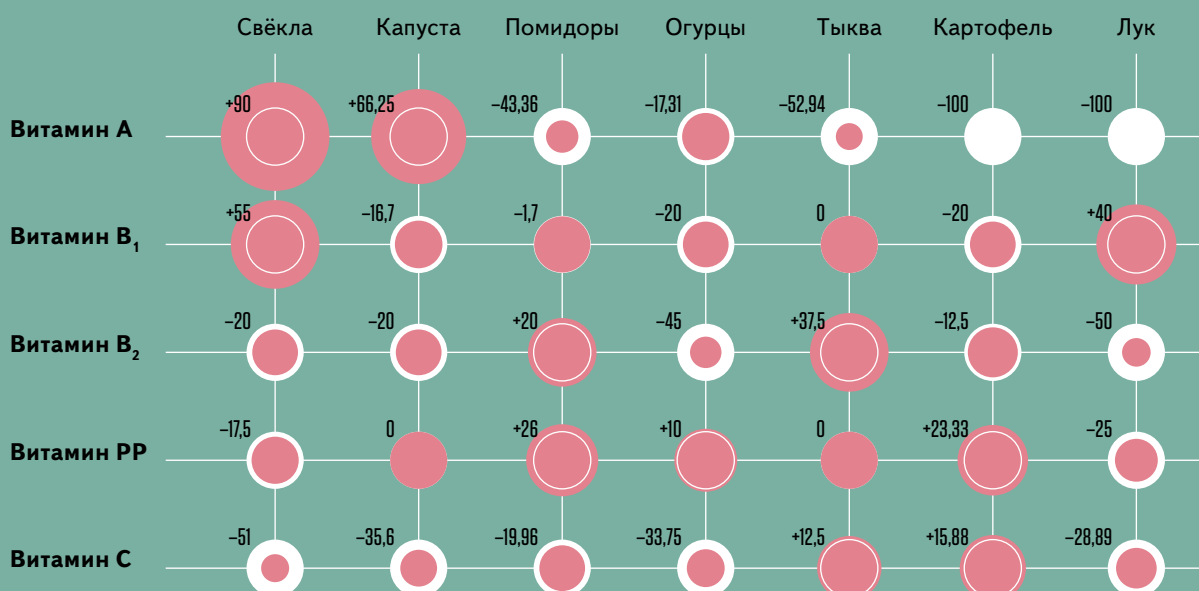
КАК ЗА 50 ЛЕТ ИЗМЕНИЛОСЬ СОДЕРЖАНИЕ
ВИТАМИНОВ И МИНЕРАЛОВ В ПРОДУКТАХ ПИТАНИЯ



ПЕРИОД ИССЛЕДОВАНИЯ: 1940–2002 ГОДЫ³ (%)



ПЕРИОД ИССЛЕДОВАНИЯ: 1950–1999 ГОДЫ⁴ (%)



ВЫВОД

За последние 50 лет содержание витаминов и минеральных веществ в продуктах питания претерпело серьёзные изменения. Очевидно, что активными участниками такого преобразования стали экологическая обстановка (истощение почвы, изменение состава воды для полива и климатических условий) и новые агротехнологии (бесконтрольное применение удобрений, селекция семян, генетическое модифицирование).



© stefanolunardi / shutterstock.com

[Основная причина осложнений беременности (в частности, невынашивания, преэклампсии) и нарушений развития плода (врождённые пороки, дефицит массы тела) кроется в недоедании.]

сегодня можно лишь мечтать. Если говорить о здоровье в целом, то, по данным Росстата, в 2013 году⁵ число **экстрагенитальных заболеваний**, осложнивших течение беременности и родов, до сих пор вызывает опасение специалистов. Так, на 1000 родов в качестве осложнения анемии отметили почти у 300 женщин, болезни системы кровообращения — у 63, сахарный диабет — у восьми, болезни мочеполовой системы — у 61.

За последнее десятилетие (с 2000 по 2013 год) возрос и показатель **заболеваемости детей** от рождения до 14 лет: со 146 236 до 186 815 на 100 тыс. детей соответственно. Первые места в списке болезней детей и подростков зани-

мают нарушения органов дыхания и пищеварения, а также кожи. И хотя известно, что, например, хронический бронхит, которым страдает женщина, не передаётся «в наследство» потомству, но о влиянии на состояние плода сниженной вентиляции лёгких, часто сопровождающей бронхит, мы очень хорошо осведомлены.

Эксперты ВОЗ уже неоднократно высказывали теорию о том, что основная причина **осложнений** беременности (в частности, невынашивания, преэклампсии) и нарушений развития плода (врождённые пороки, дефицит массы тела) кроется в недоедании⁶. Наши соотечественники как жители страны с **достаточным уровнем экономического развития** вряд ли можно «заподозрить» в голодании, однако качество продуктов питания и рацион оставляют желать лучшего, тем более что и у нас всё-таки беременные нередко соблюдают разнообразные **экзотические диеты**, продолжают активно работать и питаются **нерегулярно**, а также сознательно **ограничивают** себя в еде из-за боязни сильно располнеть за время беременности*.

Еда, га не та

Заблуждение №3. Беременная может **получить** все необходимые ей и плоду питательные вещества **с едой**, если она питается правильно. Причины того, что сегодня это утверждение уже нельзя трактовать как истинное, кроются не только в обедневшем витаминно-минеральном составе современных продуктов питания (см. выше), но и в способах их обработки, в преобладании еды быстрого приготовления на столе большинства наших современников.

Так, при **очистке и размоле зерна** на муку, хлеб и макаронные продукты **теряют** до 85% магния. Ещё один пример: консервированная кукуруза на 60% беднее магнием, чем свежая, а белый сахар-рафинад содержит его в 13 раз меньше, чем тёмная патока⁷. При этом **магний** — лишь один из множества минеральных компонентов, необходимых для существования организма. А если вспомнить о том, что магний служит кофактором ферментов, участвующих в процессах синтеза белка, обеспечивающих работу нервных волокон и мышечной ткани, сразу становится очевидной вся масштабность последствий недополучения этого вещества.

Ещё более проблемной выглядит ситуация с фолатным дефицитом: **фолиевая кислота** не синтезируется в организме, именно поэтому исключительно важно её поступление извне — фолатный дефицит слишком опасен **риском ДНТ**, об этом очень убедительно свидетельствовали результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, полученные ещё в 1991 году⁸ и нашедшие отражение во всех мировых рекомендациях по дотации рациона беременных фолатами.

К тому же без фолиевой кислоты немислимы процессы синтеза нуклеотидов, репликация ДНК, деление и рост клеток^{9,10}. Основными пищевыми источниками фолиевой кислоты признаны **зелёные овощи**, однако и им не под силу полноценное восполнение дефицита фолатов в организме: в некоторых ово-

* Подробнее см. статью «Нарушенное пищевое поведение: чем рискует беременная и каковы последствия для ребёнка?» на с. 97–104.

щих она содержится в ничтожно малом количестве, которое к тому же сильно зависит от термической обработки продуктов.

Десертная история

Заблуждение №4. Если хочется сладкого — нужно заменить обычный десерт **низкокалорийным**. Это в корне не верно, поскольку очень часто в этих продуктах именно с целью снизить их калорийность жиры животного происхождения (сливочное масло, сливки) и подсолнечное масло заменяют аналогами, например **пальмовым маслом**, польза которого весьма сомнительна. В одном из исследований 2015 года чётко прослежена тенденция к увеличению уровня холестерина на фоне употребления этого продукта¹¹. Кроме того, в попытке уменьшить жирность низкокалорийной пищи и сохранить при этом её вкусовую привлекательность производители нередко увлекаются углеводными компонентами, которые, расщепляясь, повышают уровень глюкозы в крови.

Заблуждение №5. Ещё один миф связан с **газированными напитками**. Чаще всего можно слышать мнение потребителей о том, что надпись «Лайт» на бутылке или банке с напитком — очевидное преимущество перед обычной газировкой. Однако это далеко не так. Практически все газированные напитки в своём составе содержат не самые удачные компоненты.

- Диоксид углерода, порождая «шипучесть» напитка, одновременно проводит газобразование в кишечнике, а у некоторых людей вызывает изжогу и чувство дискомфорта в желудке.
- Ортофосфорная кислота — известный консервант, благодаря которому напитки приобретают продолжительный срок хранения, а человек — высокий риск нарушения структуры зубной эмали.
- Пищевые красители и усилители вкуса, которые опасны при наличии склонности к аллергическим реакциям; кроме того, их влияние на здоровье человека в ближайшей и отдалённой перспективе пока ещё не до конца изучено. Понятно только, что они не токсичны для человека,

поэтому и разрешены к применению в пищевой промышленности. А изучение более тонких механизмов влияния на биологические системы, тем более при беременности, пока ещё удел будущего.

Кстати, один из наиболее дискуссионных компонентов газированных напитков — сахар. Стандартная **банка** популярного напитка Coca-Cola 0,33 л содержит 35 г сахара — а это **6 чайных ложек!** «Сладость» этого же напитка в лайт-версии обеспечивают две добавки: E952 — цикламат, в 30–50 раз превышающий сладость обычного сахара, и E950 — ацесульфам калия,

[Жиры нужны в здоровом организме — они служат мощным резервом энергии, причём медленно мобилизирующимся, в отличие от углеводов, — как раз это необходимо для того, чтобы обеспечивать организм энергией между приёмами пищи.]

слаще сахарозы в 200 раз. Последний **категорически** не рекомендован к применению у детей, беременных и кормящих.

Обезжиренное меню

Заблуждение №6. Ещё одно исключительно спорное утверждение — **«жиры вредны»**. Сторонники стройности, обвиняя жир во всех своих бедах, зачастую принимают решение в пользу приёма **обезжиренных** молочных продуктов. Однако убедительных доказательств связи ожирения и употребления цельножировых молочных продуктов в медицинской литературе пока нет. **Жиры нужны в здоровом организме** — они служат мощным резервом энергии, причём медленно мобилизирующимся, в отличие от углеводов, — как раз это необходимо для того, чтобы обеспечивать организм энергией **между** приёмами пищи.

Более того, известно, что потребление высокожировых продуктов у **мужчин** на 48% снижает **риск центрального ожирения**, а низкожировая диета, наоборот, увеличивает риски на 53%¹². В цитируемом проспективном исследо-

вании приняли участие 1782 мужчины в возрасте 40–60 лет, а наблюдение заняло почти 12 лет. У **женщин** регулярное (достаточно одной порции в день) употребление любого сыра снижает риск ожирения на 20%, употребление 3% молока и кисломолочных продуктов — на 15% по сравнению с теми, кто употребляет натуральные молочные продукты реже 1 раза в день¹³.

Человеческий мозг почти на 60% состоит из жиров (липидов), именно поэтому незаменимые жирные кислоты, в особенности **ω_3 -полиненасыщенная жирная кислота (ПНЖК)**, обеспечивают нормальное развитие мозга плода¹⁴.

В поле зрения исследователей попали и дети уже после рождения. Попытки родителей перевести детей на потребление низкожировых молочных продуктов для профилактики избыточной массы тела не только не увенчались успехом, но и вызвали **обратный эффект**: дети не испытывали чувства насыщения, что заставляло их потреблять больше углеводной пищи (шоколада, выпечки)¹⁵.

Дремучий лес заблуждений

Тема связи беременности, питания и **витаминов** — неисчерпаемый источник всевозможных заблуждений. Например, весьма распространено мнение о том, что для нормального развития плода нужны в **дополнительном приёме** матерью витаминов нет.

В качестве опровержения этого **заблуждения №7** можно представить обзор 2014 года¹⁶, включивший 10 исследований, в которых приняли участие 9090 женщин и их детей. В обзоре показано, что дополнительный приём препаратов **магния** на 66% уменьшил



Елена Александровна Никитина, канд. мед. наук, доц. кафедры клинической нутрициологии ФПК МР РУДН (Москва).

количество новорождённых, оценённых по шкале Апгар к окончанию 5-й минуты на 7 баллов и менее. Кроме того, вероятность поступления мекония в околоплодные воды снизилась на 21%, а риск умеренной гипоксически-ишемической энцефалопатии новорождённых оказался меньше на 62%. Дефицит магния может потенцировать у детей развитие аутизма, дислексии, девиантных форм поведения, синдрома дефицита внимания и гиперактивности.

Некомпенсированный недостаток железа в организме матери формирует условие для развития гипоксии плода вследствие анемии, что достоверно связано с риском задержки роста плода, отставания в развитии после рождения, нарушения когнитивной функции будущего ребёнка¹⁷. Кстати, про-

блема лечения анемии у беременных нашла отражение в специальных рекомендациях ВОЗ 2012 года¹⁸.

Йодный дефицит чреват развитием кретинизма и нарушениями роста ребёнка¹⁹. Недостаток фолиевой кислоты самым тесным образом связан с риском формирования пороков развития, в частности дефектов нервной трубки²⁰, а также повышает вероятность аутизма, опухолей головного мозга²¹.

Заблуждение №8. Ещё одно весьма распространённое заблуждение заключается в том, что приём витаминов не влияет на течение беременности и состояние матери. В 2014 году был опубликован результат обзора Кокрейновской базы данных, куда вошли 13 рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих эффективность

Фан-клуб рыбьего жира

Насыщенные жирные кислоты (НЖК: стеариновая, пальмитиновая, капроновая, масляная) относительно легко синтезируются в организме, однако их биологическая ценность серьёзно дискредитирована участием НЖК в развитии атеросклероза. Внешние источники этой группы жиров — говядина, баранина, кокосовое масло. В то же время полиненасыщенные кислоты (ПНЖК: арахидоновая, линолевая, линоленовая) — важнейшие участники холестеринового и жирового обмена, обеспечивающие эластичность кровеносных сосудов и профилактирующие тромбообразование. В организме эти жиры не синтезируются, именно поэтому так важно их поступление с пищей, например с рыбьим жиром, оливковым и подсолнечным маслом.

Клиническая многозадачность

Эффекты ПНЖК, а именно к этой группе принадлежит столь популярная сегодня ω_3 -ПНЖК, можно наблюдать в любой период развития и существования человеческого организма. Состояние сердечно-сосудистой системы, свёртывания крови, риск сосудистых катастроф²², различных воспалительных процессов во многом определяет присутствие этой кислоты. ω_3 -ПНЖК — эйкозапентаеновая (ЭПК) и докозагексаеновая (ДГК) кислоты — входят в состав клеточных мембран, регулируют функции трансмембранных ионных каналов.

Присутствие ЭПК усиливает репарацию клеточных мембран, нормализует процессы всасывания жиров в пищеварительной системе. Основные «точки приложения» ЭПК — профилактика и лечение гипертонической болезни, сахар-

ного диабета, иммунодефицитных состояний²³, контроль тромбообразования. В свою очередь ДГК активно накапливается и работает в мембранных структурах головного мозга и репродуктивных органов.

К важнейшим функциям ПНЖК относят их способность служить субстратом для синтеза тканевых гормонов — эйкозаноидов: простаглицлина, простаглицлинов, лейкотриенов, тромбоксана. Образующийся из ω_3 -ПНЖК простаглицлин-3 оказывает вазодилатирующий эффект, снижает артериальное давление, тромбоксан-3 обладает выраженным антиагрегантным действием, лейкотриен-5 обеспечивает противовоспалительный эффект.

Под влиянием ПНЖК происходит нормализация липидного спектра крови: уровень триглицеридов и липопротеидов очень низкой плотности прогрессивно снижается, при этом увеличивается концентрация липопротеидов высокой плотности.

Репродуктивное подспорье

В акушерстве и гинекологии ПНЖК тоже находят применение, причём в одной из наиболее сложных областей — вспомогательных репродуктивных технологиях. Так, баланс ω_3 - и ω_6 -ПНЖК в организме матери обеспечивает оптимальные условия для имплантации эмбриона при использовании процедуры ЭКО²⁴. Исследователи считают, что здесь одну из ключевых ролей может сыграть способность ω_6 -ПНЖК вырабатывать вещества с противовоспалительным действием, противовоспалительный эффект ω_3 -ПНЖК²⁵ и, собственно, значение самого воспаления в момент имплантации эмбриона²⁶.

высоких (1 г и более), низких доз препаратов кальция и плацебо во время беременности²⁷. Масштабность исследования впечатляет: 15 730 женщин. Применение препаратов **кальция** в сравнении с плацебо (12 испытаний) уменьшило риск артериальной гипертензии в среднем на 35% (ОР 0,65; 95%, ДИ 0,53–0,81), а вероятность преэклампсии (пять испытаний) — на 55% (ОР 0,45; 95%, ДИ 0,31–0,65). Средний показатель риска преждевременных родов также оказался на 24% ниже именно в группе женщин, принимавших препараты кальция (ОР 0,76; 95%, ДИ 0,60–0,97), а при условии исходно высокого риска преэклампсии — уменьшился на 55% (ОР 0,45; 95%, ДИ 0,24–0,83).

В обзор были включены также результаты 10 исследований (2234 женщины), подтверждающих влияние средних

доз кальция (1 г и менее) на течение беременности. Вероятность возникновения преэклампсии в этой группе женщин оказалась меньше на 62% (ОР 0,38; 95%, ДИ 0,28–0,52). Принимая во внимание значимость кальция для успешного течения беременности, **ВОЗ сегодня рекомендует** всем женщинам и особенно пациенткам из группы риска преэклампсии²⁸ принимать кальций в суточной дозе 1,5–2 г.

Не менее интересны результаты исследований, продемонстрировавших, что недостаток селена также ассоциирован с осложнениями беременности. Так, обследование 147 женщин, страдающих **гестационным сахарным диабетом**, и 360 беременных с нормальным гликемическим статусом показало, что сывороточная концентрация селена была существенно ниже именно у пациенток с гестационным диабетом²⁹. Ещё одно

[Применение препаратов кальция в сравнении с плацебо (12 испытаний) уменьшило риск артериальной гипертензии в среднем на 35% (ОР 0,65; 95%, ДИ 0,53–0,81), а вероятность преэклампсии (пять испытаний) — на 55%.]

Исследование с участием 235 женщин³⁰ продемонстрировало роль диеты с полноценным содержанием ПНЖК в улучшении **морфологии эмбриона** после интрацитоплазматической инъекции сперматозоида. И всё тот же фактор питания, как оказалось, способен продлить репродуктивный возраст и уменьшить число **хромосомных aberrаций** в этот период³¹.

Систематический обзор 2012 года³² доказал связь диеты, сбалансированной по ω_3 -ПНЖК, и риска преждевременных родов до 34 нед: вероятность досрочного завершения гестации оказалась меньше на 26% (ОР 0,74; 95%, ДИ 0,58–0,94). Применение больших дозировок ДГК, 600 и 800 мг, уменьшило риск **преждевременных родов** на 87,5 и 51% соответственно^{33,34}.

Не менее значимы и интересны практикующему врачу результаты исследований, убедительно продемонстрировавших возможности ω_3 -ПНЖК в снижении уровня **гомоцистеина** и предотвращении окислительного стресса³⁵, а также в профилактике фетоплацентарной недостаточности и задержки роста плода³⁶.

Кормить. Несомненно!

Основным поставщиком жирных кислот, исключительно необходимых для развития головного мозга ребёнка первого года жизни (увеличения объёма, развитие системы аксонов и дендритов), служит **материнское молоко**. А на его состав как раз и влияют особенности питания матери в период лактации³⁷. Доказано³⁸, что полученные в процессе грудного кормления ПНЖК обладают множественными положительными эффектами.

- Влияют на формирование нервной системы плода, цитоархитектонику коры головного мозга.

- Регулируют образование про- и противовоспалительных цитокинов в жидкости желудочков мозга (что важно для профилактики гидроцефалии).
- Участвуют в нейрогенезе, нейротрансмиссии, защите от окислительного стресса.
- Улучшают функционирование рецепторов, расположенных на мембранах нейронов.
- Регулируют процессы роста головного мозга плода во время последнего триместра беременности.
- Выступают одним из условий для интеллектуального развития — статистически достоверно повышают IQ ребёнка на 2–10 баллов.

Ренессанс рыбьего жира

Потребность в **жирах** для женщин составляет от 60 до 102 г/сут и зависит от уровня физической активности и функционального состояния организма. Однако в рацион современного человека не так часто включены источники ω_3 -ПНЖК — жирные сорта морской рыбы, а рыбий жир, столь популярный во второй половине XX века, сегодня практически раритет.

В рекомендации FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations, Продовольственной и сельскохозяйственной организации Объединённых Наций) 2010 года³⁹ эксперты сочли необходимым включить пункт о том, что **для оптимального здоровья матери, развития плода и новорождённого** беременная или кормящая должна получать 300 мг эйкозапентаеновой и докозагексаеновой жирных кислот, из которых не менее 200 мг — за счёт именно докозагексаеновой*.

* 200 мг докозагексаеновой кислоты содержит препарат «Фемибион II».

подтверждение важности селена было обнаружено англо-австралийской группой экспертов в текущем году: дефицит селена увеличивает вероятность **пре-eklampsii**⁴⁰.

И это лишь немногие из примеров, как коррекция того или иного дефицита витамина или микроэлемента влияет на течение беременности*.

Заглядывая в будущее

Заблуждение №9. К разряду мифов можно отнести утверждение, что **приём витаминов и микронутриентов не влияет на перинатальные исходы**. Сегодня уже известно, что приём поливитаминных комплексов в сравнении с назначением беременной монотерапии фолатами или железом имеет очевидные преимущества, достоверно уменьшая:

- число новорождённых с исходно 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).

[Для оптимального здоровья матери, развития плода и новорождённого беременная или кормящая должна получать 300 мкг эйкозапентаеновой и докозагексаеновой жирных кислот, из которых не менее 200 мкг — за счёт именно докозагексаеновой.]

Эти выводы были опубликованы в 2012 году в рамках **Кокрейновского систематического обзора**⁴¹ под говорящим названием «Обогащение рациона беременных микронутриентами» (Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy). Кстати, в обзор вошли результаты 21 исследования с участием 75 785 женщин.

Хватает примеров пользы и отдельно взятых микроэлементов. Так, в 2012 году были опубликованы данные о том, что дополнительное применение **цинка** позволило снизить риск преждевременных родов на 14% (ОР 0,86; 95%, ДИ 0,76–0,9)⁴². Позже, а именно в 2015 году, это исследование было

включено в Кокрейновский систематический обзор⁴³. Правда, эксперты дали пояснение, что в их поле зрения в первую очередь попали женщины из семей с низким уровнем дохода, а потому недополучающие с пищей витамины и минеральные вещества. Тем не менее это нисколько не умаляет значимости полученных результатов: 14% — это очень много, когда речь идёт о рождении недоношенного ребёнка с высочайшим риском смерти или тяжёлой инвалидности.

Однокоренные, но всё же разные

Если большинство предыдущих заблуждений всё же чаще возникало у людей, не связанных с медициной, то в плену этого оказались даже некоторые врачи. Хорошо известно, что собой представляет фолиевая кислота и какие продукты могут служить источником её поступления в организм. На слуху и результаты пренебрежительного отношения к восполнению дефицита фолатов, особенно на прегравидарном этапе и во время беременности: зависимость частоты пороков

пристальнее взглянуть в сторону другой формы фолиевой кислоты — 5-МТГФ (**метафолина****). Высокая биологическая активность этой формы обеспечивает её быстрое поступление в кровь без вовлечения в процесс ферментов, в том числе вышеупомянутого *MTHFR*; при этом метафолин практически сразу готов «включиться» в цикл метилирования⁴⁶. При изучении эритроцитарного уровня фолатов (а это единственное место, где нужно определять концентрацию фолатов крови!)⁴⁶ в группе женщин с генетическими нарушениями *MTHFR* выяснилось, что именно метафолин в большей степени, чем фолиевая кислота, повышает их содержание.



Вряд ли кому-то придёт в голову опровергать факт, что общая **ситуация с питанием** не только в нашей стране, но и в мире в целом — не самая радостная. Выбор в пользу рафинированных, очищенных продуктов и быстрого питания, небольшой объём овощей и фруктов в рационе, преобладание мучного и сладкого, ощущаемое «присутствие» новых агротехнологий, воплощённое в катастрофически быстром превращении цыплят в бройлерных кур, генетически изменённых семенах и активном использовании удобрений, — это всё есть в нашей жизни.

Что противопоставить? Перестать лениться и чаще готовить еду самим, внимательно изучать состав продуктов, обозначенный на этикетках, и тщательнее выбирать пищу. И напоследок ещё один любопытный совет, странный для современного человека, — **меньше есть вкусного**. Ведь для природной среды обитания, откуда все мы родом, естественен рацион, где вкусное — редкость. И это — нормально. **SP**

* Маклецова С.А. Обогащение рациона беременных микронутриентами: обзор новых данных // StatusPraesens. 2015. №1 (24). С. 80–87;

Громова О.А. Доказательная медицина и витаминотерапия при беременности: реплики за и против // StatusPraesens. 2011. №1 (24). С. 38–44.

** Метафолин — биологически активная форма фолиевой кислоты, входит в состав препарата «Фемибийон».

Библиографию см. на с. 132–135.



femibion®

Забота о женском здоровье

NATACARE

DR. REDDY'S

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

www.femibion.ru

Реклама



**С 13-ой недели до конца
периода лактации**

С момента планирования беременности и до 12-ой недели

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

СГР № RU.77.99.11.003.E.002915.02.15 от 10.02.2015 г.
СГР № RU.77.99.11.003.E.002923.02.15 от 10.02.2015 г.



натошак не читать!

Круглый стол с участием врача-диетолога Пьера Дюкана

Автор-обозреватель:

Хильда Юрьевна Симоновская, StatusPraesens
(Москва)

В сентябре 2014 года на VII Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» в Сочи знаменитый французский врач-диетолог Пьер Дюкан любезно согласился ответить на любые вопросы, в том числе каверзные и нескромные, совершенно честно.

Беседа, запланированная как круглый стол по вопросам диетологии в контексте сохранения репродуктивного здоровья, переросла в обсуждение самых разнообразных аспектов разборчивости — пищевой, лекарственной, информационной. Однако начиналось всё с самого неожиданного — с разговора о человеческом **счастье**.

Пьер Дюкан — без преувеличения самый известный врач-диетолог в мире. По его убеждению, любой человек может быть счастлив, если будет соблюдать 10 принципов, среди которых еда и любовь. И глядя на этого жизнерадостного, прекрасно выглядящего для своих лет француза, невольно возникает ощущение: он ведь не только здоров, но и счастлив.

О счастье и столпах

SP Ваша методика снижения массы тела пациентов неотделима от теории десяти столпов счастья. Сделайте все сферы чело-

веческой жизни равнозначными — возможно ли это? И правильно ли?

Пьер Дюкан (П.Д.): Не обязательно пытаться одинаково заполнить все **10 столпов счастья**. Человеку обычно вполне достаточно устойчивого развития в трёх или четырёх сферах; это уже много. У каждой личности **свои приоритеты**, и заполнение соответствующих шкал делает её гораздо более счастливой, чем прогресс во второстепенных вопросах. Однако у большинства людей саму основу счастья составляет именно то, без чего жизнь невозможна: **еда** на первом месте и **продолжение рода** — на втором. Получение удовольствия этими путями целесообраз-

но с точки зрения биологии, иначе живые существа поленились бы этим заниматься.

Ещё одна сфера счастья обусловлена уже социальными причинами — это **власть**. Ощущение власти ассоциировано с удовольствием, иначе никто бы не захотел брать на себя обязанности и ответственность правителя или руководителя. Наличие лидера обеспечивает иерархию, управление, позволяет **выжить в своей группе**.

Однако до сих пор малопонятна потребность человека в **игре**. Это уж никак нельзя считать необходимым для выживания! Именно игра учит коммуникации внутри общества, причём не только людей, но и животных. Детёныши обязательно **играют** — ошибиться невозможно: например, маленькие львята при этом не выпускают когти. Удовольствие от игры обеспечивает мотивацию к **учёбе**.

Современному человеку очень важно **осознавать**, как устроена его мотивация и из чего состоят его желания. Иначе трудно стать и быть счастливым, а ведь именно **для этого** мы рождены. Люди, не отдающие себе отчёта в происходящем, могут, к примеру, достичь значительного успеха в работе, власти, заработать много денег, но будут слишком поздно возвращаться домой, чтобы заставить бодрствующими своих детей. В результате у них будут активно развиты один или два столпа счастья, но останется чувство неудовлетворённости.

Мозг человека функционирует в поисках счастья в **серотониновом эквиваленте**. Привычка вкусно поесть, любовь к жене, привязанность к своей работе — всё, что нас вдохновляет, представляет собой варианты серотониновой стимуляции. Понимание этой **физиологической зависимости** значительно облегчает поиск своего личного пути к счастью.

О том, как работает организм, вообще нужно знать как можно больше каждому! Если разбираться в устройстве, гораздо проще не сломать и даже починить. Чистая логика.

Деторождение и трансгендерность

SP Получается, что теория столпов счастья подтверждает несостоятельность идеологии «чайлдфри» (childfree), наби-

рающего обороты сознательного отказа от рождения детей? Гинекологи знают, что бездетность женщины **неполезна** для здоровья, поскольку если есть орган, он должен работать (в идеале — по режиму, предусмотренному **природой**). Вы утверждаете, что идеология «чайлдфри» мешает людям стать счастливыми?

П.Д.: Можно жить без детей! Это, конечно, не смертельно. Однако с детьми, на мой взгляд, интереснее и приятнее. Давайте лучше перенесём сравнения в **гастрономическую область**: можно есть мало или вовсе отказаться от некоторых видов еды, но, добавив в свой рацион полезные деликатесы (даже если их трудно и хлопотно получить), человек имеет больше шансов стать счастливым. В целом биологические законы гарантируют каждому из нас ощущение удовольствия от выполнения **заложенных программ**, даже чрезвычайно сложных и многоступенчатых. Но если биологическую программу осознанно не выполняют, это вовсе не значит, что человек не сможет стать счастливым, достигнув успеха в других столпах счастья.

[Мозг человека функционирует в поисках счастья в серотониновом эквиваленте, варианты которого — привычка вкусно поесть, любовь к жене, привязанность к работе, словом, всё, что нас вдохновляет.]

Здесь важно иное: современное общество потребления не заинтересовано в том, чтобы население было счастливым, поскольку паразитирует на несчастных людях. Уже около 60 лет во Франции идёт идеологическая атака на традиционную схему семьи, именно этим можно объяснить **агрессивную пропаганду** трансгендерности и гомосексуальности.

Несчастный человек независимо от пола покупает и потребляет больше, чем счастливый, в поисках той самой серотониновой подпитки. Если нет своего дома, любящей семьи, принятия своего тела, хороших взаимоотношений с Богом, то человек вынужден покупать, чтобы порадовать себя. Таков современный мир. В этом нужно просто отдавать себе отчёт: каждый сам кузнец своего счастья.

Мотивация и пищевое поведение

SP Как же быть с пациентами, у которых еда стала основным источником серотонина, а состояние здоровья на фоне ожирения пошатнулось? Ведь в таком случае у них нет мотивации, чтобы худеть. Как убеждать?

П.Д.: В различной еде **калории неравнозначны**, потому что высвобождаются и метаболизируются они по-разному. Ценителя гастрономических удовольствий в первую очередь надо переориентировать на еду, содержащую меньше быстрых углеводов. Во вторую очередь нужно **мотивировать социально**: снижение массы тела тоже доставляет **удовольствие**, ведь при этом становишься красивее, получаешь больше комплиментов, а главное — достигаешь поставленных перед собой целей. Если научить пациента сравнивать удовольствие от неполезной сладости и, скажем, от романтического свидания, всё же чаще его выбор будет не в пользу быстрых углеводов.

Женщины высоко ценят, когда их дети говорят: «Мама, какая ты красивая!» В феврале 2014 года я участвовал в съёмках ток-шоу одного украинского телевизионного канала. Главная героиня разительно изменилась, придерживаясь **диеты Дюкана**. На вопрос о мотивации она рассказала, что однажды сыну подарили батут с ограничением до 100 кг, и все приглашённые на нём радостно прыгали, кроме неё. Поэтому она дала себе слово, что в следующий день рождения ребёнка обязательно попрыгает с ним на этом батуте — и похудела для этого на 50 кг.

SP Кому подходит, а кому не годится ваша система питания?

П.Д.: Диета Дюкана **противопоказана** детям и беременным. А вот люди, имею-



Пьер Дюкан, врач-диетолог с 40-летним опытом работы, автор 19 изданий, переведённых более чем на 25 языков мира. Почти четверть века Пьер Дюкан посвятил изучению пищевых привычек своих пациентов и постепенно, этап за этапом, разработал собственную методику похудения.

Он первым ввёл понятие стабилизации веса и проанализировал продукты питания, ставшие основой новой диеты, изучил основы пищевого поведения и привычек питания. На сегодняшний день его методика похудения наиболее популярная во Франции и одна из самых распространённых в мире.

Главная задача системы питания Пьера Дюкана — не только как можно быстрее сбросить лишние килограммы, но и удерживать вес, контролируя его на протяжении всей жизни. Именно поэтому словосочетание «диета Пьера Дюкана» — это не обычный набор слов, а **образ и стиль** здоровой жизни.

щие проблемы со здоровьем (сахарный диабет, гиперхолестеринемия и т.д.), наоборот, только станут здоровее, придерживаясь моих принципов питания. Все, кто хочет похудеть, независимо от особенностей организма могут соблюдать мою диету.

SP Мелко! А как же накопление азотистых продуктов обмена, так серьёзно смущающее современных врачей? У современных городских жителей не всегда есть возможность регулярно пить воду в адекватном количестве.

П.Д.: Выпить воды совсем не трудно — и на работе, и в общественных местах.

SP Но на практике пациенты не пьют. Говорят, что забыли, не успели...

П.Д.: Это вопрос не доступа к воде или противопоказаний к диете, а дисциплинированности. Рекомендуйте ставить таймер! При **сидячей работе** каждые 2 ч нужно вставать пройтись 3–4 мин и выпить стакан воды. Это совсем не трудно. При физической активности пить нужно ещё чаще.

SP Будет ли ваша диета одинаково действенной для офисного работника и человека, работающего физически?

П.Д.: Конечно, в сочетании с физической нагрузкой диета подействует заметнее и быстрее. Не только калории сгорают, но и синтез серотонина у этих людей выше, а значит, мотивация лучше. Не нужно только путать повседневную физическую нагрузку и активные занятия спортом; в последнем случае необходим **регулярный медицинский контроль** за состоянием здоровья.

SP Какова долгосрочность полученного за время диеты эффекта?

П.Д.: В моей диете **четыре фазы**: две направлены на снижение веса, третья — именно на закрепление результата. Этот период консолидации продолжается 10 дней на каждый потерянный килограмм. Четвёртая фаза — пожизненная, но очень лёгкая: один день в неделю (четверг) соблюдать белковый день. Пациенты всегда спрашивают, почему именно четверг? Раньше я давал любой день недели на выбор, но мои подопечные норовили всё время перенести белковый день «на завтра» и по несколько месяцев увиливали от него. И тогда я волевым решением **назначил четверг белковым днём** для всех дюкановцев в мире.

SP Каковы ваши критерии нормального веса?

П.Д.: На мой взгляд, правильный вес — сложноопределяемый параметр, весьма индивидуальный. Кроме роста, нужно учесть пол, соотношение жировой и мышечной массы, возраст, репродуктивный анамнез, историю массы тела. К сожалению, часто пациенты, особенно женщины, хотят похудеть **слишком сильно**, эта задача если и достижима, то сохранить такой результат вряд ли удастся. Бесплатно определить свою правильную массу тела можно на сайте duncan.ru, для этого нужно ответить на 13 вопросов, и через несколько минут результат приходит по электронной почте. Можно узнать не только цифру своего правильного веса, но и сроки, необходимые для его достижения по моей системе (как правило, небольшие). Шансы на пожизненную стабилизацию этой правильной массы весьма высоки.

С момента существования этой услуги **9 млн человек** со всего мира уже рассчитали свой правильный вес на моём сайте.

SP Как вы относитесь к критике своей системы питания?

П.Д.: Я люблю конструктивную критику, основанную на **реальных фактах**! Это позволяет улучшить мою диету. Нечестные нападки, «чёрный пиар» ради извлечения какой-либо выгоды я не беру в расчёт; они не имеют ничего общего с наукой.

[Правильный вес — сложноопределяемый параметр, весьма индивидуальный. Учитывают рост, пол, соотношение жировой и мышечной массы, возраст, репродуктивный анамнез, историю массы тела. Пациенты хотят похудеть слишком сильно. Достичь этого можно, но сохранить результат вряд ли удастся.]

Диабет и ещё на «D»

Сахарный диабет считают страшным, необратимым заболеванием. Однако проф. **Светлана Юрьевна Калининко**, принявшая участие в круглом столе, высказала весьма интригующее мнение, что излечимо не только ожирение, но и развившийся на его фоне сахарный диабет. SP представляет на эту тему занимательную дискуссию одного из ведущих отечественных эндокринологов и **Пьера Дюкана**, свидетелем которой стал журнал SP 7 сентября 2014 года в Сочи.

Пьер Дюкан (П.Д.): Ещё несколько лет назад ожирение и диабет перечисляли через запятую, а сейчас они даже слились в общий термин «диабетоожирение». Это не совсем верно, потому что есть люди, у которых ожирение не сопровождается диабетом, но концепт в том, что этиология этих двух вещей примерно одина.

С.Ю. Калининко (С.К.): Этиология одина: инсулинорезистентность.

П.Д.: Думаю, что у вас, российских учёных, тоже есть научные данные, с которыми я пока незнаком. В своей практике я работаю преимущественно с двумя факторами: это правильное питание и разумно дозированная физическая активность. О чём вы могли бы мне рассказать?

С.К.: Мы полностью согласны с перечисленными постулатами. Наш третий пункт таков — абсолютно всем пациентам мы **нормализуем гормональные нарушения**. У некоторых из них изначальный дефицит каких-либо гормонов, витамина D, половых стероидов. Ведь генетическая предрасположенность к **замедленному** метаболизму, избыточной массе тела и прочему опосредована именно гормональным дисбалансом, в том числе формирующимся с возрастом...

П.Д.: Действительно, если говорить о диабете, можно проследить естественный фактор наследственности. Кроме этого у диабетиков почти всегда специфический рацион с повышенным потреблением углеводов, снижена физическая активность. Эти три фактора можно зафиксировать практически у каждого больного.

С.К.: Для развития сахарного диабета (не только 1-го, но и 2-го типа) нужна генетическая предрасположенность, именно поэтому на фоне ожирения заболевают не все. Фактор генетической предрасположенности к диабету 2-го типа можно установить у новорождённого и даже пренатально, но болезнь не зря называют «сахарным диабетом пожилых». Для его активации необходимы ещё два фактора: ожирение, формирующееся у 20–30-летних, и дефицит половых гормонов, физиологически наступающий к 40–50 годам.

П.Д.: А что можно предложить практикующим врачам для помощи пациентам-диабетикам?

С.К.: Однозначно первым этапом должна стать нормализация содержания витамина D абсолютно у всех. В солнечном Узбекистане директор института эндокринологии изучил концентрацию витамина D в крови, и выяснилось, что нормальные показатели — у худых женщин, в основном работающих на уборке хлопка, много двигающихся и проводящих значительное время на солнце. Пациентки с ожирением,

занятые сидячей работой в офисах, значительно чаще обращаются за медицинской помощью по поводу бесплодия, невынашивания и прочих гинекологических заболеваний — у них выраженный дефицит витамина D, до 75%.

П.Д.: Какое количество алиментарного витамина D нужно пациенткам с диабетом?

С.К.: Представления о нормальном содержании витамина D в крови неуклонно меняются в сторону повышения. В 2014 году решением мировой эндокринологической общестественности норма была поднята вдвое — до 65 нг/мл. То есть любые показатели ниже 65 нг/мл следует расценивать как дефицит и корректировать.

Пациенткам менопаузального возраста и старше обязательна заместительная терапия половыми гормонами. Эндокринная поддержка, кроме уже упомянутого **витамина D**, предусматривает коррекцию дефицита по всем «жиросжигающим» субстанциям: **гормоны щитовидной железы, эстрогены, прогестерон и тестостерон** (как мужчинам, так и женщинам микродозы андрогенов необходимы). Нормальное содержание пяти перечисленных показателей в сочетании с физической активностью и здоровым питанием обеспечивает значительное улучшение состояния пациенток с диабетом.

В России географически обусловлена пандемия гиповитаминоза D, как и во всех странах, расположенных ниже 44-й параллели. Даже в Сочи солнечных дней в году недостаточно для того, чтобы обеспечить жителей эндогенным витамином D.

П.Д.: Где же брать витамин D?

С.К.: Чтобы получить максимум естественным путём, нужно проводить на солнце **не менее 20 мин в день**, при этом 80% тела должно быть открыто без солнцезащитного крема. Агрессивная реклама косметических средств с УФ-фильтрами для профилактики фотостарения усугубляет распространённость гиповитаминоза D в мире. Именно дефицит витамина D — одна из основных причин старения!

П.Д.: Как организовать медикаментозную коррекцию дефицита витамина D?

С.К.: В России выбор препаратов невелик: кроме БАДов на основе рыбьего жира, есть капли для новорождённых, что не очень удобно для взрослых. Во Франции, к примеру, зарегистрирована оптимальная для взрослых форма выпуска: одна капсула для приёма внутрь содержит 100 000 ЕД и рассчитана на приём 1 раз в месяц. С другой стороны, в России, в отличие от Франции, препарат разрешён для безрецептурного отпуска.

П.Д.: Итак, резюмируем. С точки зрения диетолога есть три фактора, способствующие возникновению диабета: наследственность, пищевые привычки и уровень физической активности. Акушеры-гинекологи добавляют, что необходимо контролировать содержание гормонов и витамина D. Если выполнить перечисленные условия, то предрасположенность к диабету не реализуется, и человек проживёт без этого заболевания. Великолечно. Просто. Гениально.

Я неидеален, я врач и ежедневно ищу возможности улучшить своё дело уже 40 лет. После моей семьи именно **само-совершенствование** интересует меня больше всего на свете, причём возраст — 73 года — заставляет меня бежать ещё быстрее.

SP А если критика исходит из уст авторитетных учёных? В 2011 году Ассоциация британских диетологов высказывалась весьма негативно.

П.Д.: Прекрасный пример «чёрного пиара». Среди диетологов в Великобритании чрезвычайно высока конкуренция, ведь для работы диетологом в этой стране учатся 2 года, и высшее медицинское образование не обязательно.

В течение полутора лет издатель моей книги продал в Англии больше миллиона экземпляров. В отличие от **ощутимо недешёвых** консультаций диетологов, книга стоит всего несколько евро. Ситуацию усугубила подготовка к королевской

свадьбе: невеста принца Уильяма Кейт Миддлтон заметно постройнела к торжествам и не скрывала, что диету Дюкана выбрала по рекомендации своей тёти. К слову, именно тётя герцогини занимается выпуском книги в Великобритании. Неудивительно, что конкуренты не стерпели, однако прекрасная форма герцогини свидетельствует в мою пользу.

SP Какая национальная кухня наиболее близка к правильному питанию?

П.Д.: Японская — белки и морепродукты, в том числе «овощи моря», водоросли. Минимум углеводов, только рис. Они почти не едят сахара, понятие десерта сформировалось лишь под влиянием Запада. Именно японцам принадлежит титул **самой стройной нации** в мире (вторые в этом отношении мы, французы); не менее важен высокий показатель здоровья сердечно-сосудистой системы у японцев. Всё взаимосвязано! С них нужно брать пример, особенно американцам и мексиканцам.



[Традиционная русская кухня очень насыщенная и высококалорийная, что неудивительно для страны, где большую часть года холодно. В русской кухне меня шокировал майонез, он везде! Да, этот соус родом из Франции, но мы едим его немного. Здесь же — суши с майонезом, белый хлеб с майонезом...]

SP Оцените, пожалуйста, русскую и грузинскую кухню.

П.Д.: Самое моё любимое грузинское блюдо — баклажаны, фаршированные орехами. Прекрасное сочетание. Вчера съел две порции! Традиционно русская кухня очень **насыщенная** и **высококалорийная**, что неудивительно для страны, где большую часть года холодно. Больше всего в русской кухне меня шокировал майонез, он везде! Да, этот соус родом из Франции, но мы едим его очень немного, в основном с морепродуктами, и считаем весьма специфическим. Здесь же — суши с майонезом, белый хлеб с майонезом...

SP Существуют ли продукты, способные отодвинуть старость, или это исключительно маркетинговый ход?

П.Д.: К сожалению, нет. Зато есть продукты, которые без преувеличения можно назвать лечебными, и Россия ими весьма богата: жирная рыба, орехи (особенно кедровые), разнообразные кисломолочные продукты. И, конечно же, овощи. Среди них у меня **три фаворита** — помидоры, лук и баклажаны. Если добавить нежирный мясной фарш и немного пармезана, получается что-то вроде греческой мусаки. Диетическое, но очень вкусное блюдо. Для своей семьи я часто это готовлю летом, очень любят.

SP Что вы посоветуете российским врачам, постоянно сталкивающимся с проблемой лишнего веса у пациентов?

П.Д.: Думайте сами и убеждайте своих пациентов делать это. Проблема лишнего веса начала формироваться в **50-е годы XX века**, и зародившаяся диетология не могла выдержать конкуренции с открытиями века — атомной энергией, работами Эйнштейна и другими плодами научно-технической революции. Чтобы выглядеть серьёзнее, диетологи принялись считать калории: вот, у нас тоже цифры, научное обоснование, прогноз и рекомендации! Если человек тратит в сутки 2000 килокалорий, пусть поглощает не более 1500 и похудеет, говорят они. Это совершенно логично, но **не учитывает метаболической разницы**, скажем, между 100 ккал сахара и куском лосося

аналогичной пищевой ценности. До понимания этих принципиальных различий мы дошли только сейчас, вот это важно. А большинство диетологов по-прежнему, как ни странно, считают калорий...

Современная экономика **не стремится к оздоровлению** человека, а изгибается под весом лобби: производители продуктов, лекарств, излишеств заинтересованы не в стройности или красоте покупателей, а в процветании своего бизнеса. Думайте сами, учитывайте свои собственные интересы и пытайтесь понять резоны оппонента. Я учу этому своих детей, застав их за просмотром телевизионной рекламы: ну-ка, кто первый скажет, что именно эта реклама побуждает нас купить?

[Современная экономика не стремится к оздоровлению человека: производители продуктов в большей степени заинтересованы не в стройности или красоте покупателей, а в процветании бизнеса.]

О воспитании детей

SP Наго ли детей ограничивать в сладком? Вдруг ребёнок вырастет и начнёт употреблять углеводы непрерывно...

П.Д.: Что бы я ни ответил, останутся недовольные! Могу только поделиться примером своей семьи. Да, я ограничивал сахар в рационе своих детей, но **не силовыми запретами**, а объяснениями и убеждениями, часто в игровой форме. «...В крови человека должно быть всего 5 г сахара, и если я куплю эскимо, то кровь будет бомбардирована сахаром, бум-бум-бум! Тело не может сразу потребить столько и распахивает весь **сахар "по шкафам"**, где он превращается в жир. А в крови сахара остаётся недостаточно, и голод очень быстро возвращается...» Дети слушали, веселились и постепенно привыкли.

Очень хочу создать обучающий мультфильм на эту тему, где королевой организма будет Поджелудочная Железа. Ей придётся отправить на войну с **углеводами** генерала Инсулина. Тот блистательно приведёт врага в смятение и заставит отступать по трём направле-

ниям. Матушка-Печень откажется их пускать, потому что ещё не справилась со вчерашними сладостями. Друзья-Мышцы разводят руками: «Организм сегодня не занимался спортом, поэтому у нас нет для сахара места». Зато Господин Жир очень рад гостям.

SP Bravo! Какого возраста ваши дети сейчас, какими они выросли?

П.Д.: Сыну Саше 32 года, дочке Майе 26 лет. Когда я ещё занимался врачебной практикой в своём кабинете в Париже, однажды ко мне пришла новая пациентка. Фамилия какая-то немецкая, зовут Майя. Я тут же похвастал, что так же называл свою дочь. «Правда?» — спрашивает она. — Интересно,

здесь это редкое имя, почему именно так?» Я ответил, что очень люблю творчество Пикассо. А дочку Пикассо как раз звали Майя. Пациентка взглянула на меня изумлённо и сказала, что **Майя Пикассо** — это она и есть. Представляете, какие мурашки у меня побежали по коже?

SP Ваши дети придерживаются принципов питания Дюкана?

П.Д.: В целом да, например, не едят чипсы. Есть одна известная китайская поговорка, которая гласит, что весьма любезно дать рыбу голодному, но лучше научить его удить. Именно это я сделал для своих детей, теперь они свободны. И именно этому я стараюсь научить весь мир.

SP Благодарим за интереснейшую беседу и желаем успехов! **SP**

* Видеофрагменты интервью см. на сайте www.praesens.ru/1572.



Библиографию см. на с. 132—135.





Идея Пьера Дюкана (Франция), Ольги Катаевой (StatusPraesens), художник Валерий Кудяев, 2015



презумпция невинности

Опасна ли андрогензаместительная терапия у женщин?



Авторы: Светлана Юрьевна Калинченко, проф., докт. мед. наук, зав. кафедрой эндокринологии ФПК МР РУДН; Игорь Адамович Тюзиков, канд. мед. наук, доцент той же кафедры; Юлия Александровна Тишова, канд. мед. наук, доцент той же кафедры (Москва)

Копирайтинг: Юлия Бриль

Возможности фармакокоррекции андрогенного дисбаланса у женщин привлекают внимание экспертов уже давно: в 1937 году были получены данные о положительном влиянии тестостерона на женское здоровье в постменопаузе¹. Пока же в качестве основных компонентов менопаузальной гормональной терапии у женщин традиционно рассматривают эстрогены.

Активному внедрению тестостеронзаместительной терапии мешают **нерешённые вопросы**. Во-первых, женская андрогенная недостаточность сегодня изучена слабо, а у специалистов нет чёткого и единого понятия термина «андрогенный дефицит», официально употребляемого с 2002 года. Во-вторых, из-за высокой погрешности применяемых на практике лабораторных методов точно определить уровень тестостерона не всегда возможно даже у мужчин. У женщин же концентрация тестостерона значительно ниже, и погрешность в нижнем quartile, пусть даже небольшая, может существенно исказить трактовку результата. И в-третьих, многие представители врачебного сообщества (и сами пациентки) саботируют новый вид заместительной терапии из-за страха перед экзогенными андрогенами. Об этих страхах и пойдёт речь в статье.

Безо всякого желания вводить в заблуждение своих пациенток врачи, тем не менее, называют андрогены «мужскими гормонами». Однако такое определение серьёзно грешит против истины. Ведь самый активный андроген — тестостерон — играет важнейшую роль в физиологии женщины в течение всей её жизни, а уровень этого стероидного гормона **в десятки раз превышает** концентрацию плазменного эстрадиола. Интересно, что даже ген андрогенового рецептора локализован в X-хромосоме! Эти неоспоримые факты заставляют признать: **тестостерон — наиболее активный половой гормон** не только у мужчин, но и у женщин.

Физиология «женских» андрогенов

В женском организме синтезируются те же самые андрогены, что и в мужском:

- дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭА-С);
- дегидроэпиандростерон (ДГЭА);
- андростендион;
- тестостерон;
- 5 α -дигидротестостерон (5 α -ДГТ).

В секреции «женских» андрогенов задействованы яичники (около 25% гормонов), надпочечники (25%), периферические ткани (главным образом печень и подкожно-жировая клетчатка), а субстратом служат универсальные **прогормоны** — ДГЭА и ДГЭА-С. Тестостерон у женщин тоже может выступать в роли прогормона², превращаясь в тканях-мишенях в 5 α -ДГТ или 17 β -эстрадиол³.

«Сборку» андрогенов в надпочечниках контролирует адренокортикотропный, а в яичниках — лютеинизирующий гормон наряду с другими интрагландулярными аутопаракринными механизмами². А тестостерон, кроме того, может синтезироваться в тканях-мишенях «по требованию».

Свое биологическое действие андрогены проявляют прямо и опосредованно через модуляцию **андрогеновых рецепторов**. Последние обнаружены в клетках практически **всех тканей и органов**, включая молочные железы, сердечно-сосудистую, дыхательную, нерв-

ную, мочеполовую, костно-мышечную системы, желудочно-кишечный тракт, жировую ткань⁴. Несложно представить, какое негативное влияние на женское здоровье оказывает дисбаланс биосинтеза или метаболизма тестостерона^{5–7}.

Возрастной дефицит и не только

У представителей обоих полов уровень тестостерона с годами постепенно снижается. Однако у женщин **в любом возрасте** может наступить дисбаланс половых стероидов, в том числе дефицит тестостерона, что приведёт не только к сексуальным расстройствам (снижению либидо, нарушению сексуальной удовлетворённости и оргастической функции), но и к другим патологическим проявлениям.

Дисфория (тревога, раздражительность, депрессия), плохое самочувствие

и быстрая утомляемость, безусловно, неприятны и снижают качество жизни пациентки, однако виновниками этих недомоганий чаще всего назначают пресловутый стресс или нерациональный образ жизни. «Авторов» других расстройств, таких как потеря костной и мышечной массы (остеопороз и саркопения), ожирение, изменение мнестической и когнитивной функций (болезнь Альцгеймера), бессонница, хронические боли, нарушение мочеиспускания (ноктурия и недержание мочи), репродуктивные нарушения, врачи нередко ищут годами, даже не подозревая, что причина может крыться в недостатке андрогенов^{5,8–12}.

Постменопаузу в обязательном порядке характеризует не просто изолированный дефицит эстрогенов, а **нехватка половых гормонов** всех трёх групп (эстрогенов, прогестерона и андрогенов), что позволяет говорить о полигландулярной гормональной недостаточности и дисбалансе^{6,13–16}. Принцип коррекции таких расстройств давно раз-

[У женщин в любом возрасте может наступить дисбаланс половых стероидов, в том числе дефицит тестостерона, что приведёт к сексуальным расстройствам и к другим патологическим проявлениям.]

Уровень андрогенов: делаем ставки, господа!

К предубеждениям следует отнести уверенность, что у всех женщин депрессия синтеза эстрогенов в постменопаузе ассоциирована с относительным гиперандрогенизмом. Такое состояние возможно, но лишь у части пациенток. У большинства представительниц женского пола уже с 35 лет одновременно с прогестероном падает уровень андрогенов, т.е. в том самом возрасте, когда говорить об эстрогенном дефиците несколько **преждевременно**.

В цепи превращений холестерина именно прогестерон играет роль непосредственного предшественника андростендиона и тестостерона, а последние два — эстрона и эстрадиола. С нарастанием прогестеронового дефицита падает производство и эстрогенов, и андрогенов³. У большинства женщин ещё в пременопаузе или в период менопаузального перехода выявляют лабораторный и/или клинический дефицит плазменного и свободного тестостерона¹⁰.

Соучаствуют в усилении гипоандрогенизма у «возрастных» женщин **рост уровня глобулина**, связывающего половые стероиды, и **снижение плотности андрогеновых рецепторов** в тканях.

работан — приём гормональных средств с заместительной и лечебной целью, но андрогены, считая их не столь важными (а то и опасными) для женщин, гинекологи назначают крайне редко.

Андрогены нужны женщинам

Между тем с началом XXI века специалисты получают доказательные данные о важности медикаментозной компенсации дефицита «мужских» гормонов **именно** у женщин. Опубликованный в 2010 году аналитический обзор по клиническому применению тестостерона в постменопаузе включил 35 рандомизированных клинических исследований (n=4768)⁴. Продолжительность терапии тестостероном у женщин варь-

и желание проводить такое лечение. Мифы о маскулинизации и огрубении голоса, облысении и гирсутизме, агрессивном поведении и храпе по ночам при приёме тестостерона в терапевтических дозах — «цветочки» по сравнению с более страшными «пророчествами» о риске кардиоваскулярных катастроф, онкологической заболеваемости и потере фертильности.

Мифы о тестостероне

Миф №1. Тестостерон снижает женскую репродуктивную функцию. Как ни парадоксально, но именно тестостерон может играть критически важную роль в успешной реализации женской репродуктивной функции^{17–19}. Нормальный базальный уровень плазменного тестостерона у женщин (не менее 1,115 нмоль/л)

[Аналитический обзор 2010 года: доказательная база у препаратов тестостерона в составе менопаузальной гормональной терапии достаточна для их рекомендации пациенткам в «золотом возрасте».]

ировала от 1,5 до 24 мес (составляя в среднем 6 мес). Авторы обзора пришли к заключению, что доказательная база у препаратов тестостерона в составе менопаузальной гормональной терапии достаточна для рекомендации этих средств пациенткам в «золотом возрасте». Из побочных эффектов при лечении эстроген-гестагенными средствами и препаратами тестостерона эксперты отметили повышенный риск нарушения роста волос, акне и уменьшение уровня ЛПВП, однако эти нежелательные явления зависели от **дозы тестостерона и его лекарственной формы**, а следовательно, были управляемыми⁴.

Таким образом, очевидно, что доплатия андрогенов при их дефиците женщинам необходима. Однако этот факт ясен лишь теоретически. Как только врач сталкивается с реальной целью нивелировать андрогенный дисбаланс, на многих клиницистов, словно страх ночной, накатывают **необоснованные предубеждения и мифы**, парализующие волю

может служить **предиктором** благополучного исхода беременности, характеризуюсь чувствительностью 83% и специфичностью 58%²⁰. Дефицит тестостерона, наоборот, предопределяет нарушение овуляции и процесса созревания яйцеклеток²¹.

Так, при условии равных клинических характеристик и параметров стимуляции яичников в циклах ЭКО вероятность наступления беременности у женщин с уровнем тестостерона крови менее 1,115 нмоль/л оказалась достоверно ниже, чем у пациенток с концентрацией плазменного тестостерона, превышающей 1,115 нмоль/л (16 vs 40%). То же относится и к частоте имплантации эмбрионов (10 vs 22%)²⁰.

Целью научного эксперимента К. Ченга (Cheng X.) было изучение действия андрогенов, **опосредованного** через стимуляцию рецепторов, в механизмах регуляции овуляторной функции и фертильности²⁵. Предшествующие работы доказали прямое влияние андрогенов на рост и созревание фол-

ликулов^{22–24}. Ранее также было отмечено, что самки с мутацией андрогеновых рецепторов имели меньшее количество детёнышей в помёте, большее число ановуляторных циклов²¹.

На этот раз эксперты доказали угнетение фертильности в эксперименте *in vivo* с искусственно созданной моделью **мутаций андрогеновых рецепторов**: у лабораторных мышей генно-инженерными методами были инаktivированы оба аллеля генов, отвечающих за андрогеновые рецепторы²¹. Вследствие их мутации отрицательная обратная связь с гипофизом оказалась недостаточной для синтеза оптимального количества лютеинизирующего гормона, что предсказуемо привело к снижению уровня люлиберина в крови, угнетению производства тестостерона и развитию клинической картины, сходной с таковой после овариэктомии. Кроме того, авторы заметили нарушение роста фолликула при искусственно полученном дефекте андрогеновых рецепторов.

О **репродуктивной безопасности** тестостерона сегодня свидетельствуют данные метаанализов и результаты многих клинических испытаний (включая собственные данные авторов настоящей статьи)^{25–28}. Сегодня нет доказательств того, что физиологические дозы тестостерона у женщин оказывают какое-либо отрицательное воздействие на мать или плод²⁹. А исследования на животных показали, что для вирилизации плода женского пола нужны чрезвычайно высокие дозы тестостерона (в 30 раз превышающие нормальный уровень тестостерона у беременной и в 50–500 раз — у небеременной*), которые к тому же должны поступать в течение длительного времени³⁰.

Миф №2. Тестостерон у женщин оказывает негативное влияние на сердце. Этот страх, возможно, базируется на том неопровержимом факте, что риск сердечно-сосудистых заболеваний и летальности

* При физиологической гестации у женщины повышен уровень эндогенного тестостерона примерно в 2,5–4 раза, при этом плацента служит буфером для избыточной диффузии гормонов и мощным источником ароматазы, метаболизируя материнский тестостерон³¹.

выше у мужчин с исходно более высоким, чем у женщин, уровнем андрогенов^{32–38}. Однако в противоречие с таким устойчивым мнением вступают результаты научных экспериментов, показавших, что именно низкий уровень тестостерона у мужчин достоверно связан с увеличением риска заболеваний сердца и сосудов и смертности от всех кардиоваскулярных причин^{39,40}, а кроме того, дефицит тестостерона — независимый предиктор внезапной остановки сердца у мужчин⁴¹.

В действительности андрогенам принадлежит важная роль в регуляции сердечно-сосудистой функции как у мужчин, так и у женщин, а результаты подавляющего большинства исследований, проведённых с 40-х годов XX века по настоящее время, демонстрируют кардиопротективные и сосудорасширяющие эффекты тестостерона, его диуретическое действие^{40–44}. Так, восполнение дефицита тестостерона у женщин с кардиомиопатией сопровождается улучшением функций сердечной мышцы за счёт активации сократительной способности кардиомиоцитов⁴⁵. Тестостерон доказал благоприятное воздействие на эндотелиальную функцию, клиническое течение сердечно-сосудистых заболеваний, количество и качество мышечной массы (включая кардиомиоциты), углеводный и липидный обмен, а также профилактические эффекты в отношении атеросклероза, сахарного диабета 2-го типа как у мужчин, так и у женщин^{43,46–49}.

Современные систематические обзоры по исследованию сердечно-сосудистых эффектов тестостерона у постменопаузальных женщин не указывают на негативные эффекты или повышенные сердечно-сосудистые риски у женщин, получающих по показаниям препараты тестостерона⁵⁰. При этом доказательства благоприятного влияния тестостерона на некоторые показатели кардиоваскулярных маркеров у женщин в менопаузе, такие как уровень ЛПВП, триглицеридов, общий холестерин и жировая масса, к настоящему времени накоплено уже предостаточно^{50,51}.

Безоговорочным подтверждением положительного эффекта от нормализации уровня тестостерона в отношении сердечно-сосудистой системы стали данные крупнейшего ретроспективного исследования, представленные профессором Робертом Таном (Robert Tan) в мае 2014 года на 23-м конгрессе Американской ассоциации клинических эндокринологов.

В результате применения тестостерона в течение 5 лет (n=19 968) риск инфаркта снизился в 7 раз, а инсульта — в 9 (!) раз по сравнению с общей популяцией⁵². Несмотря на то что эти данные получены для мужской популяции, можно предполагать, что физиологические дозы тестостерона оказывают такой же защитный эффект у женщин с кардиопатологией при дефиците тестостерона^{43–51}.

[Андрогенам принадлежит важная роль в регуляции сердечно-сосудистой функции как у мужчин, так и у женщин, а результаты исследований демонстрируют кардиопротективные и сосудорасширяющие эффекты тестостерона.]



© Malsno / Shutterstock.com



Кроме того, для натурального тестостерона, в отличие от анаболических синтетических стероидов, не получено никаких доказательств отрицательного влияния на сердце^{54,55}.

Миф №3. Тестостерон вызывает повреждение печени. Эта печальная слава тянется за одной из первых форм тестостерона — метилтестостероном, который в больших дозах действительно индуцировал повреждение печени и в десятки раз повышал риск гепатоцеллюлярного рака^{56–58}. Именно поэтому препарат был запрещён к производству и клиническому применению в большинстве стран мира и даже в настоящее время не включён ни в одно руководство по андрогензаместительной терапии ни одного научного мирового сообщества.

Современные препараты тестостерона, обладая совершенно иной химической структурой, фармакодинамикой и фармакокинетикой, имеют высокую степень безопасности, в том числе в отношении печени. Даже андрогены в пероральной форме минуют этап печёночного метаболизма⁵⁹, а значит, не подвергают орган риску лекарственного повреждения.

Таблица. Факторы риска рака молочных желёз у женщин⁵³

Факторы	Относительный риск
Первая беременность в возрасте старше 30 лет	1,48
Индекс массы тела (ИМТ) > 35 кг/м ² в репродуктивном возрасте	0,7
Индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м ² после наступления менопаузы	1,48
Злоупотребление алкоголем	1,38
Курение	1,32
Высокое потребление насыщенных жиров	2
Менархе до 12 лет	1,3
Поздняя менопауза (старше 55 лет)	1,14
Применение КОК	1,24
Семейный анамнез РМЖ:	
• до менопаузы	1,8
• в постменопаузе	3,3
Возраст старше 65 лет	5,8
Применение конъюгированных эквинных эстрогенов (КЭЭ) в течение 6–8 лет	0,77 (0,59–1,01)
Применение КЭЭ + медроксипрогестерона ацетата (МПА) в течение 5 лет	1,09 (0,86–1,39)

Миф №4. Тестостерон повышает риск рака молочной железы у женщин. Ещё в 1937 году была доказана эстрогенная зависимость рака молочной железы (РМЖ), а контрдействие тестостерона по отношению к эстрогенам может быть весьма кстати для лечения не только этого злокачественного заболевания, но и других эстрогенопосредованных состояний у женщин, включая масталгию, эндометриоз, миому матки, дисфункциональные маточные кровотечения^{19,60–63}. В таком случае крайне сложно представить, каким образом воздействие тестостерона на эстрогензависимый орган — молочную железу — может стать «пусковым механизмом» к развитию эстрогензависимой опухоли.

Активация андрогеновых рецепторов, широко представленных в ткани молочной железы, сопровождается усилением апоптоза, угнетением эстрогенных влияний, опухолингибирующим действием как в нормальных, так и в раковых клетках ткани молочной железы^{64,65}.

Однако настораживающие данные некоторых эпидемиологических исследований о связи между повышенными уровнями андрогенов и РМЖ у молодых женщин всё же существуют. Специалисты предполагают, что подобные результаты могли быть получены вследствие **методологических погрешностей**, в частности, участникам исследования не проводили анализ динамики уровня эстрогенов⁶⁶.

Результаты других метаанализов, полученных в ходе более грамотно спланированных клинических испытаний, напротив, показали **достоверную связь** между частотой РМЖ, выраженностью ожирения и повышенным уровнем эстрогенов при отсутствии достоверно высоких рисков, сопряжённых с тестостероном^{67–69}. Эти данные нашли своё отражение и в гайдлайнах научных сообществ по менопаузе, в частности в российских рекомендациях по применению МГТ у женщин в пери- и постменопаузе 2009 года⁵³ (таблица).

Справедливости ради следует отметить, что на развитие молочных желёз в пубертатном периоде, их функцию в репродуктивном периоде и во время беременности, инволюцию в менопаузе оказывают регулирующее действие **как минимум 15 гормонов**, и вычленив изолированно роль каждого из них в канцерогенезе практически невозможно.

Интересно, что сегодня соотношение тестостерон/эстрадиол рассматривают как своеобразную гормональную защиту молочных желёз от раковой трансформации, поскольку тестостерон уменьшает **пролиферативные эффекты** эстрогенов на ткань молочных желёз⁷⁰. Клинические испытания на приматах и людях подтвердили протективное действие тестостерона на ткани молочной железы именно посредством поддержания оптимального соотношения половых стероидов.

По мнению некоторых авторов, тестостерон снижает риск рака молочной железы у женщин, получающих лечение эстрогенами⁷¹.

Однако, помня о положительных эффектах тестостерона у женщин с его дефицитом, не следует забывать о возможности ароматизации этого стероида в эстрогены в ткани молочных желёз. Хотя и в этом случае тестостерон уменьшает стимулирующие эффекты эндогенных эстрогенов на ткань молочной железы, занимая после ароматизации их место на **лигандах эстрогеновых рецепторов** типа α и не допуская эндогенные эстрогены к активации этих рецепторов. Данные об увеличении риска рака молочной железы у женщин, получающих препараты трансдермального тестостерона, на данный момент не получены⁷².

Тестостерон в виде подкожных имплантатов в сочетании с ингибитором ароматазы даназолом также безопасен и высоко эффективен для ликвидации симптомов андрогенной недостаточности у женщин, успешно прооперированных по поводу рака молочной железы^{73–75}. В своём исследовании Р. Глейзер (Glaser R.L.) установила на 100 дней подкожные имплантаты тестостерона (169 мг) 1000 женщин, перенёвших **радикальную операцию** по поводу РМЖ и испытывавших симптомы дефицита тестостерона с разной степенью выраженности⁷⁵. В результате такой терапии отмечено уменьшение неблагоприятной симптоматики по общей шкале на 81%, психологических нарушений — на 86%, соматических и урогенитальных расстройств — на 74 и 81% соответственно; при этом ни одного случая рецидива РМЖ

за весь период терапии тестостероном зарегистрировано не было. При этом установлено, что терапия тестостероном дополнительно снижала риск РМЖ.

Миф №5. Тестостерон небезопасен для матки и может вызвать её рак. Состояния, так или иначе связанные с гиперэстрогенизмом, предрасполагают и к раку эндометрия. Длительная эстрогенная атака прямо или косвенно стимулирует эндометрий, вызывая его аденоматозную гиперплазию с возможностью дальнейшей малигнизации. К таким состояниям относят ожирение, сахарный диабет, артериальную гипертензию, гранулёзоклеточные и гормональноактивные опухоли яичников, в избытке секретирующие эстрогены, хроническую ановуляцию, поликистоз яичников, нарушения менструального цикла, позднюю менопаузу, приём экзогенных эстрогенов без «прикрытия» гестагенами, а также курение^{76–80}. Таким образом, и в этом случае, аналогично с онкопроцессом в молочных железах, доказана роль эстрогенов в развитии большинства эпизодов канцерогенеза (у 70% больных — эстрогенпозитивный, или гормонально зависимый, рак)⁸¹.

[В терапевтических целях используют исключительно препараты натурального тестостерона. Данные крупных исследований не подтверждают отрицательное действие на эндометрий натурального тестостерона в физиологических дозах.]

Андрогеновые рецепторы выявлены в непоражённой строме матки у женщин с карциномой эндометрия и в атипичном железистом эпителии **при эстрогенпозитивной форме** эндометриального рака. Есть мнение, что этот факт предопределяет возможность участия тестостерона в механизмах клеточной пролиферации при эстрогенпозитивном раке эндометрия⁸². Результаты экспериментов на самках животных (независимо от наличия или отсутствия у них яичников) действительно показали, что длительная терапия высокими дозами синтетического тестостерона ассоциирована с аденоматозной пролиферацией эндометрия, сопряжённой с риском последующей трансформации в аденокарциному^{83,84}. Однако в настоящее время в терапевтических целях используют **исключительно препараты натурального тестостерона**, высокая безопасность которого для эндометрия доказана⁸⁵. Данные крупных плацебо-контролируемых исследований, полученные к настоящему времени, не подтверждают отрицательного действия на эндометрий натурального тестостерона в физиологических дозах^{86–89}. Наоборот, доказано, что тестостерон угнетает эстрогениндуцированную пролиферацию в культуре раковых клеток эндометрия⁹⁰.

Современные препараты натурального тестостерона в большинстве случаев безопасны с точки зрения **влияния на эндометрий**, однако и здесь следует помнить о возможности не прямой стимуляции эндометрия тестостероном через

Похудательные гормоны

За крайне полезную для женщин «жиросжигающую» функцию несут ответственность как эстрогены, так и тестостерон^{51,91}. Возрастной дефицит этих гормонов предопределяет менопаузальное ожирение, а также высокий риск инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа в пери- и постменопаузе.

Кстати, этот риск, помимо половых стероидов, увеличивает дефицит гормона D, частота которого у «возрастных» женщин достигает 53,3%^{92,93}. Причём, согласно новым данным, наиболее достоверную связь между степенью ожирения и плазменным уровнем стероидных гормонов эксперты прослеживают именно в отношении тестостерона и гормона D, а не эстрогенов⁹⁴.

эстрогеновые рецепторы (у женщин с высокой активностью ароматазы и/или при эстрогенпозитивном раке эндометрия). Кроме того, последние исследования выявили высокую активность 5 α -редуктазы I типа в клетках эндометриального рака, что сопровождается избыточным образованием 5 α -ДГТ, который может оказывать независимое влияние на развитие и прогрессирование рака эндометрия⁹⁵.

[Многие из побочных эффектов, приписываемых современным андрогенам, чаще развиваются при использовании пероральных средств или вторичны, т.е. возникают в связи с различными фоновыми заболеваниями.]

Таким образом, наиболее вероятно, что не сам тестостерон, а его активные метаболиты (эстрадиол и 5 α -ДГТ) могут наносить удар по эндометрию, поэтому при тестостеронзаместительной терапии женщинам следует проходить регулярный мониторинг состояния эндометрия.

Миф №6. Безопасность применения тестостерона у женщин достоверно не установлена до сих пор. Синтетический тестостерон вызывал массу опасных побочных эффектов, однако его давно не применяют в медицинской практике. Современные препараты, используемые у женщин с симптомами андрогенной недостаточности, безопасны, о чём свидетельствуют результаты научных наблюдений¹².

Например, **имплантаты тестостерона** в «женской практике» используют с 1938 года, и к настоящему времени накоплены убедительные данные об эффективности и безопасности длительной терапии средствами на основе натурального тестостерона в дозе, не превышающей 225 мг/сут⁹⁶.

Парентеральные формы тестостерона в гораздо меньшей степени или вовсе не увеличивают риск глубоких венозных тромбозов или лёгочной эмболии в отличие от пероральных андрогенов или эстрогенов, а также синтетических прогестинов^{10,11,72,97}.

Опыт 4-летнего использования накожных форм тестостерона в суточной дозе 300 мкг у 1094 женщин со снижением полового влечения (либидо) на фоне хирургической менопаузы продемонстрировал не только **эффективность** такой терапии, но и отсутствие отрицательного влияния андрогенов на гематологические показатели крови, липидный профиль, почечную и печёночную функции, свёртывающую систему крови⁹⁸.

Многие из побочных эффектов, приписываемых современным андрогенам, чаще развиваются при использовании пероральных средств или вторичны (т.е. развиваются в связи с повышенной ароматазной активностью, приводящей к сверхмодуляции эстрогеновых рецепторов избытком эстрогенов, образующихся в результате ароматизации тестостерона).

Ароматазная активность увеличивается с возрастом, при ожирении, **инсулинорезистентности**, приёме алкоголя и некоторых лекарств, гиподинамии, неправильном питании, а также при РМЖ.

Несмотря на то что в клинических исследованиях часто упускают из виду или вовсе не рассматривают факт возможной ароматизации тестостерона в женском организме, мониторинг активности ароматазы и симптомов повышенного уровня эстрадиола имеет **решающее значение** для безопасного клинического использования препаратов тестостерона, особенно у женщин⁹⁹.



Незнание — основа для предубеждений. Однако имеющийся практический опыт, результаты многих исследований показывают, что **у женщин с недостаточностью андрогенов** соответствующая заместительная терапия может обеспечить протективные эффекты в отношении органов и систем, в том числе жизненно важных.

Лишь избавившись от необоснованных беспокойств по поводу андрогензаместительной терапии у женщин, назначенной по показаниям, можно понять, что для нормальной жизни любой женщине в любом возрасте нужны физиологические эффекты всех трёх групп **половых гормонов**. И тогда станет возможным не только продлить качественную жизнь пациенток, но и приблизить их самочувствие к критериям «здоровой женщины».

Единственным обстоятельством, сдерживающим активное клиническое применение андрогензаместительной терапии у женщин, следует признать официальное отсутствие в России препаратов тестостерона, имеющих в инструкции показание «Коррекция дефицита андрогенов **у женщин**». Этот факт не лучшим образом сказывается на гормональном здоровье российских женщин. **SP**

Библиографию см. на с. 132–135.



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 №КЗ.16.01.78.003.Е.001538.08.14 от 06.08.2014. Реклама.

www.vagilac.ru

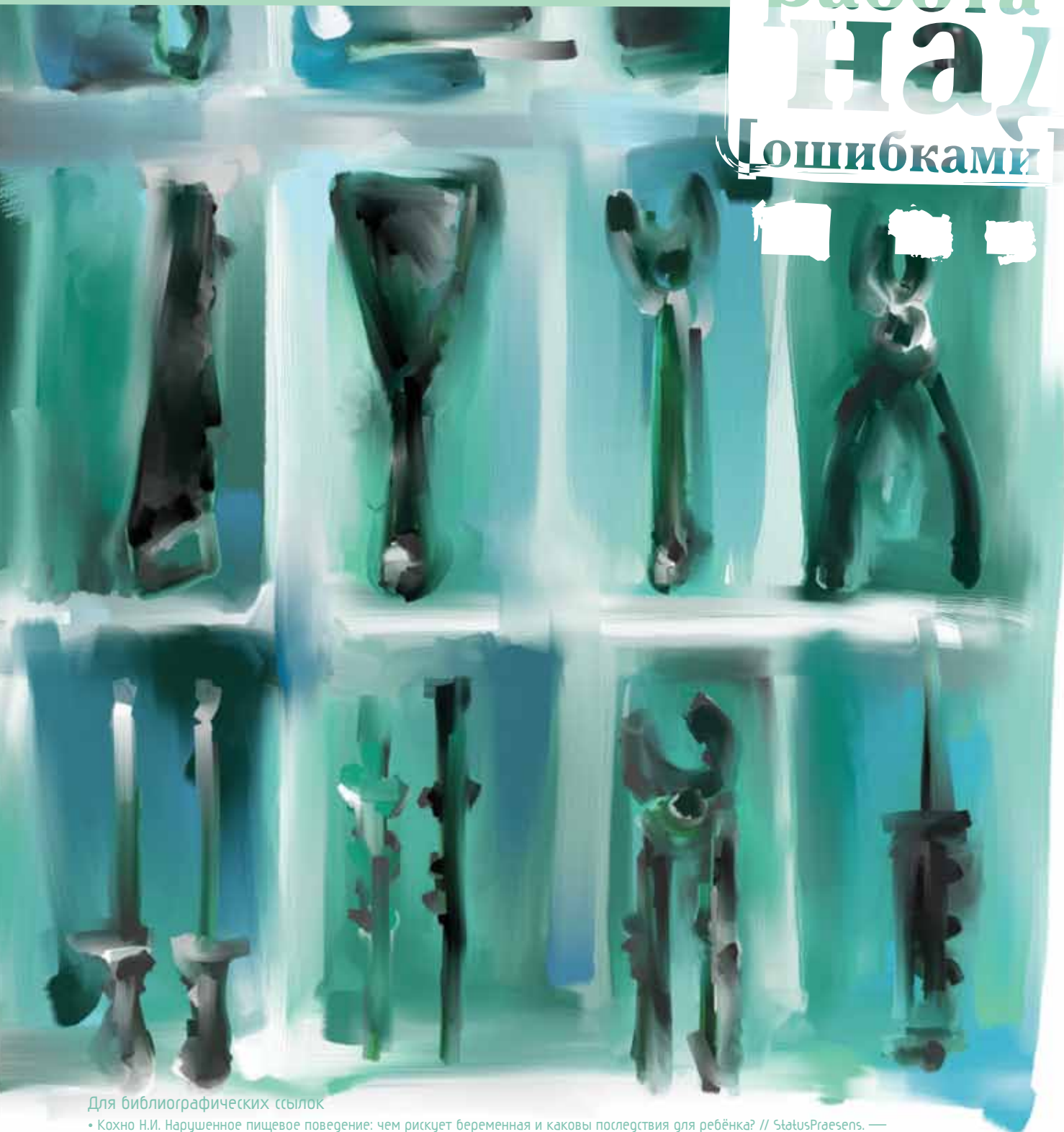
Представительство АО «Ядран» Галенский Лабораторий, Хорватия
119330, г.Москва, Ломоносовский пр-т, д.38, оф.3,30
Тел.: +7 (495) 970-1882, факс: +7 (495) 970-1883



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

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

работа На Дошибками



Для библиографических ссылок

• Кохно Н.И. Нарушенное пищевое поведение: чем рискует беременная и каковы последствия для ребёнка? // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2015. — №3 (26). — С. 97—104 • Бриль Ю.А. Генитальные инфекции у молодых женщин: ошибки лечебно-диагностических подходов // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2015. — №3 (26). — С. 106—114.

беременность: есть или не есть?

Нарушенное пищевое поведение: чем рискует беременная
и каковы последствия для ребёнка?



Автор: Нелли Игдисовна Кохно, канд. мед. наук, перинатолог, доц. кафедры женских болезней и репродуктивного здоровья Института усовершенствования врачей Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова (Москва)

Копирайтинг: Ирина Ипастова, Екатерина Серёгина, канд. мед. наук Светлана Маклецова

Неблагоприятный исход на первый взгляд вполне физиологической беременности нередко озадачивает практикующих акушеров-гинекологов: женщина здорова, все показатели в норме, данные обследования на протяжении гестации варьируют в референсных пределах. В чём же дело? Виновата генетика? Или пресловутая родовая травма?

Негативные воздействия в критические периоды эмбрионального и фетального развития приводят к необратимым изменениям не только в структуре тканей и работе органов, систем, но и в метаболизме организма в целом. Установлено, что между сниженным уровнем незаменимых аминокислот, к примеру, и нарушенным маточно-плацентарным кровотоком и отставанием в росте плода существует прочная связь^{1,2}.

В списке патологических состояний взрослых, имеющих **гестационные корни**, к настоящему времени уже значатся болезни сердечно-сосудистой системы, метаболический синдром (в том числе ожирение), сахарный диабет 2-го типа, дисфункция почек³⁻⁵. Однако, как ни грустно осознавать, дальнейшее пополнение перечня этих алиментарно-зависимых расстройств — всего лишь вопрос времени.

А может ли быть иначе, если принять во внимание грандиозную физиологическую роль питания в целом и микронутриентов в частности?

Нужно питаться за двоих! Эту рекомендацию, которую беременным адресует врач на приёме, женщины часто воспринимают по-разному, и их последующие действия оказываются диаметрально противоположными. Одни послушно увеличивают свой рацион «за себя и за того парня», другие воспринимают информацию «в штыки». Как за короткое время приёма объяснить женщине всю важность правильного пищевого поведения во время беременности, а также соблюдения режима сна и отдыха? Чем мо-

тивировать к рациональному питанию? Ответ очевиден: только **информацией**.

А новостей в этой области действительно немало. Одна из них — эпохальный систематический обзор 2015 года¹, окончательно подтвердивший, что дефицит микронутриентов во время беременности не только отражается на благополучном течении беременности и родов, но и обуславливает **отдалённые последствия для ребёнка** в виде повышенного риска хронических заболеваний как в детском, подростковом возрасте, так и в последующие периоды жизни.

В природе лишнего не бывает

С тех пор как был установлен сложный состав пищи и открыты вещества, активность которых лежала в иной, чем простое энергообеспечение, плоскости, минуло более 100 лет. Сегодня мнение науки однозначно: **без витаминов и микроэлементов**, объединяемых общим термином «микронутриенты», **существование организма невозможно**. Витамины* и элементные ионы (железо, цинк, медь, магний и т.д.) участвуют в образовании ферментных систем, катализирующих все химические реакции в организме, поскольку без активного каталитического ядра, ими образуемого, **ферменты неработоспособны**. Яркий и всем близкий пример — бессмысленность гемоглобина без иона железа.

К настоящему времени известно, что дисбаланс как минимум 32 веществ из группы витаминов и минералов способен обусловить клинически значимые нарушения. Если в организме женщины в прегравидарном периоде **существует такой дисбаланс**, то после зачатия от их недостатка может пострадать и женщина, и плод, и экстраэмбриональные структуры, ведь беременность лишь усугубляет ситуацию^{6–11}.

Программирование здоровья потомков едой?

В XXI веке, богатом на идеологические пересмотры, изменились сами представления о происхождении некоторых врождённых заболеваний и пороков развития. Одной из важнейших вех в становлении современных представ-

* К витаминам относят 13 соединений¹²: ретинол (витамин А), токоферол (витамин Е), кальциферол (витамин D), витамин К, аскорбиновую кислоту (витамин С), тиамин (витамин В₁), рибофлавин (витамин В₂), пантотеновую кислоту (витамин В₅), пиридоксин (витамин В₆), фолиевую кислоту (витамин В₉), кобаламин (витамин В₁₂), никотиновую кислоту (витамин РР), биотин (витамин Н). При этом в форме моносоединений представлены только витамины В₁, В₆, С и Н; все остальные — группы веществ, обладающих сходными свойствами.

[Если в организме женщины в прегравидарном периоде существует дисбаланс микронутриентов, то после зачатия от их недостатка могут пострадать и женщина, и плод, и экстраэмбриональные структуры.]

лений о вреде неполноценного питания беременных стал 1998 год, когда английский врач Дэвид Джеймс Баркер (David James Barker; Лондон, Великобритания) представил миру **теорию** так называемого **внутриутробного программирования болезней**^{13,14}. Концепт этой теории укладывался в два положения.

1. Плод способен адаптироваться к недостатку питательных веществ, однако это не проходит бесследно, так как **неизбежно** нарушается структура клеток и тканей, а также обменные процессы.

2. Все перечисленные выше изменения проявятся гораздо позже, иногда — во взрослом возрасте в виде различных хронических заболеваний.

С тех пор минуло более 17 лет; за это время теория, многократно подтверждённая результатами многочисленных исследований, стала истиной.

В основе внутриутробного программирования заболеваний лежат **механизмы адаптации**, которые запускаются в организме плода при воздействии стрессовых факторов, в том числе при недостатке пищевых веществ. Безусловно, адаптация обеспечивает выживание растущего организма^{6,15}, однако обратной стороной этих приспособительных реакций становится **нарушение закономерностей раннего онтогенеза** — пролиферации, дифференцировки клеток, ангиогенеза^{4,7}. Кроме того, недостаток пищевых веществ как основного источника энергии и микронутриентов может оказывать негативное влияние и на **эпигенетические факторы**, определяющие экспрессию генов в тканях плода, что, в свою очередь, может выступить важным механизмом долгосрочного программирования фенотипа потомков^{4,7}.

Включение адаптивного ответа при рождении или даже на ранних этапах развития ребёнка не всегда явно заметно — об этом могут скромно свидетельствовать сниженная масса тела новорождённого и недостаточное развитие мышечной ткани. Однако при

многообразных стрессовых факторах, испытывающих организм на прочность (при повышенной физиологической нагрузке, инфекционной атаке), а также с возрастом **легко возникают** различные патологические нарушения, такие как метаболический синдром (в том числе ожирение — его главное проявление), сахарный диабет, артериальная гипертензия, болезни печени и почек^{4,6,7,15}.

Принимая во внимание, что становление основных органов и систем организма происходит главным образом в период внутриутробного пребывания плода, клиницисту чрезвычайно важно **гонести** до своей пациентки, а женщине — **понять** одну простую мысль: пищевая недостаточность в этот период не позволит **раскрыться физиологическому потенциалу** будущего ребёнка и в дальнейшем с высокой долей вероятности проявятся хроническими заболеваниями.

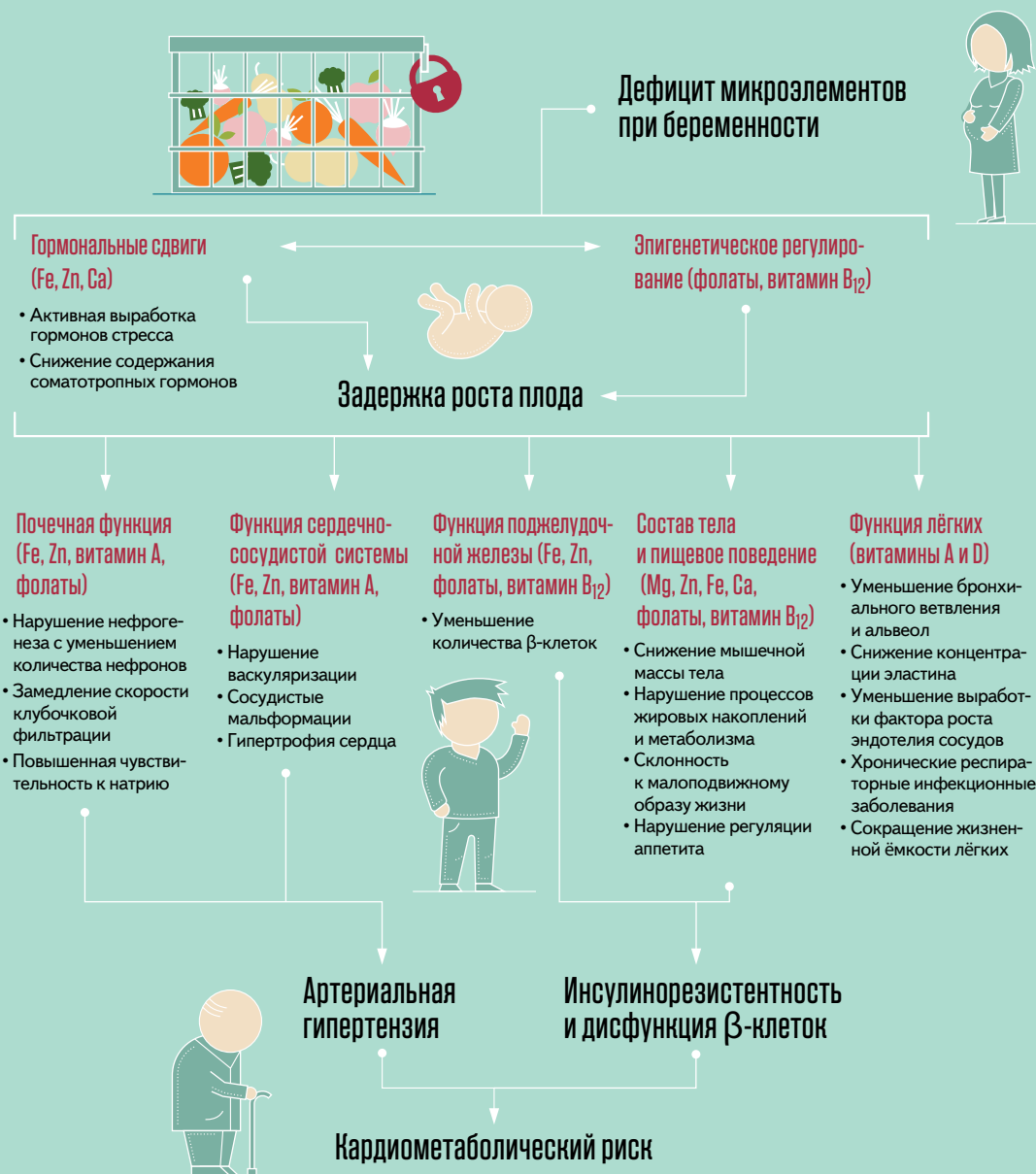
Именно эта мысль может стать отличным «мотиватором» для женщин, продолжающих соблюдать во время беременности различные экзотические диеты или опасаящихся «потерять фигуру».

Когда и как начинать программирование судьбы?

Итак, многие заболевания, проявляющие себя во взрослом возрасте, закладываются ещё в период внутриутробного пребывания плода **при неполноценном питании** беременной. Именно поэтому предотвращение возможных пороков развития и «отсроченных» болезней должно быть проведено задолго до встречи матери и ребёнка, а именно в периоды нутритивной профилактики врождённых заболеваний.

■ **Прегравидарный.** До зачатия в организме запасаются питательные вещества и микронутриенты. Имея при

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.

дефицит микронутриентов и пищевых веществ в целом, женщина вступит в заведомо осложнённую беременность.

- **Внутриутробный.** Эмбрион автономен до 10-го дня жизни, после чего, погрузившись в децидуальную ткань, он получает питательные вещества по диффузному типу, затем, с момента образования аллантоисных сосудов, из материнской крови через формирующуюся пуповину.
- **Лактационный.** После рождения алиментарная профилактика возможна посредством грудного вскармливания с постепенным уменьшением объёма материнского молока, адаптацией к немолочным продуктам и молоку животных. Именно поэтому акушеру-гинекологу необходимо выяснить, **правильно ли питается беременная**, какой образ жизни ведёт и что мешает ей наладить адекватный пищевой режим и рацион, а также аргументировать, **зачем** она должна пересмотреть свои пищевые пристрастия и привычки. Если же говорить в целом о мерах по эффективной профилактике хронических заболеваний будущего ребёнка, то они должны быть комплексными и системными.
- **Ликвидация** пищевого дефицита и дефицита микронутриентов ещё на этапе планирования беременности.
- Организация сбалансированного **полноценного рациона**, режима **труда, отдыха** во время беременности и лактации.

- Создание и пополнение в организме беременной **депо микронутриентов**.
- Формирование позитивного отношения к **грудному вскармливанию**.

В свете вышесказанного чрезвычайно интересны результаты исследования, выполненного под руководством автора настоящей статьи, наглядно демонстрирующие, **чем рискуют** приверженки строгих диет (вегетарианства или сыроедения), любительницы фастфуда, женщины с избыточной/недостаточной массой тела, а также те, кто осознанно ограничивает себя в еде из-за боязни набрать лишние килограммы во время беременности.

Кого жалеют беременные: животных, себя, начальника?

Предсказать некоторые возможные трудности гестации по пищевому поведению беременной — вполне реальная перспектива. Главная цель, которую поставила исследователь, — установить связь между типом пищевого поведения и частотой некоторых осложнений беременности и нарушений развития плода.



[Клиницисту чрезвычайно важно донести до своей пациентки, а женщине — понять одну простую мысль: пищевая недостаточность в период беременности не позволит раскрыться физиологическому потенциалу будущего ребёнка и в дальнейшем с большой вероятностью проявится хроническими заболеваниями.]

Для ретроспективного исследования за период с 2002 по 2014 год были отобраны данные о состоянии, течении и исходах беременности 301 женщины. Критериями отбора в первую очередь выступили наличие полной информации о пищевом поведении беременной (о вкусовых предпочтениях, режиме питания, соблюдении диеты), а также о мотивах нарушения рекомендаций по питанию во время гестации. Критериями исключения послужили состояния, заведомо опасные гестационными осложнениями: многоплодная беременность, нарушения гемостаза (в том числе их коррекция до 25–26 нед), признаки инфицирования плода и несовместимые с жизнью патологические отклонения у новорождённого.

По типу пищевого поведения беременные были распределены в пять групп.

1. Вегетарианки (n=50): женщины этой группы исключали из своего рациона продукты животного происхождения, однако соблюдали рекомендации по приготовлению пищи и режиму питания.

2. Беременные, ведущие активную профессиональную деятельность часто вне нормированного рабочего дня, уезжали в служебные командировки, «карьеристки» (n=72). В связи с этим они имели нарушенный режим питания с нерегулярным приёмом пищи/неравномерным порционным объёмом, а также употребляли продукты, не рекомендованные во время беременности, в том числе из категории фастфуд, и кофе.

3. Беременные с избыточной массой тела, ИМТ более 26 кг/м² (n=52), предпочитали высококалорийные продукты, с наступлением беременности не изменили качество питания и увеличенный порционный объём, не соблюдали режим питания (поздние ужины, ночные перекусы).

4. Женщины с дефицитом массы тела, ИМТ менее 19 кг/м² (n=76), намеренно сокращали кратность приёма пищи и объём порций, отдавая предпочтение низкокалорийным продуктам. Они категорически отказывались от рекомендаций по питанию во время беременности, мотивируя своё решение нежеланием поправиться.

5. Пациентки с адекватным пищевым поведением (n=52) соблюдали режим питания, потребляли продукты, рекомендованные во время беременности.

Кто чем рискует?

Влияние пищевого поведения на течение и исходы беременности оценивали по следующим критериям.

Риск анемии и артериальной гипертензии у беременных.

- Частота преждевременных родов, экстренного кесарева сечения.
- Частота фетоплацентарных нарушений, в частности преждевременного созревания и старения плаценты.
- Масса тела и рост новорождённых. Результаты исследования оказались, с одной стороны, ожидаемыми, а с другой — удивляющими. Анемии более всего были подвержены беременные, **недополучавшие** питательные вещества, а именно вегетариан-

[Плод способен адаптироваться к недостатку питательных веществ, однако это не проходит бесследно, так как неизбежно нарушается структура клеток и тканей, а также обменные процессы.]

Беременность — не лучшее время для... кофе

Если вред алкоголя и сигарет во время беременности не вызывает ни малейших сомнений, с кофеином всё не так однозначно — многочисленные форумы для будущих мам пестрят вопросом «Можно ли пить кофе?». В помощь акушеру-гинекологу приводим сводку доказательных данных **о вреде кофеина** во время беременности.

Кофеин легко проникает через плаценту, достигая в крови и тканях плода **таких же** концентраций, как и в организме беременной; в грудном молоке содержание кофеина составляет приблизительно **75%** в зависимости от такового в плазме крови женщины^{16,17}. Кофеин снижает приток крови к плоду, способствует повышению ЧДД, сердечных сокращений, аритмии; а также ухудшает всасывание железа в женском организме, что может увеличивать риск анемии¹⁶.

FDA относит риск, связанный с потреблением кофеина **во время беременности**, к категории С: «...в экспериментальных исследованиях на животных выявлено неблагоприятное (тератогенное, эмбриотоксическое) воздействие на плод/существуют доказательства риска для человеческого плода...»¹⁸ Итак, что же это за риски?

- При употреблении более 100–150 мг кофеина в день возрастает частота спонтанных аборт, рождения маловесных детей, задержки развития плода^{16,17}.
- Восемь чашек кофе в сутки и более в 2 раза увеличивают риск мертворождения по сравнению с теми, кто кофе не пьёт вообще¹⁹.
- В экспериментальных исследованиях на животных установлено, что кофеин в высоких дозах (200 мг/кг в сутки) может провоцировать нарушение развития фаланг пальцев, приводить к незаращению твёрдого нёба (волчья пасть), гиперактивности.

И тем не менее немного кофеина беременным всё-таки не противопоказано: при умеренном потреблении (менее 5–6 мг/кг в сутки) и при условии полного отказа от алкоголя и курения репродуктивный риск **не возрастает**^{16,17}. В этом свете следует заметить, что в одной чашке натурального зернового кофе содержится 100 мг кофеина, в том же объёме чёрного чая — 50 мг, зелёного чая — 20–46 мг, в плитке шоколада (50 г) — 25–50 мг.

[Из 10 российских беременных как минимум семь недополучают витамины А, С, В₁, В₂, В₆, фолиевую кислоту, а также кальций, йод, магний, железо, причём испытывают полигиповитаминозы и полигипоэлементозы независимо от времени года.]

ки и женщины с недостаточной массой тела. Распространённость заболевания у них составила 46%, что практически в 4 раза превысило таковую у беременных со сбалансированным рационом питания (11,5%). А вот избыточная масса тела, как, впрочем, и безостановочная профессиональная деятельность, на развитии анемии практически не отразилась — у женщин этих групп частота анемии варьировала в пределах 11,5–15%.

Артериальную гипертензию чаще всего наблюдали у пациенток с избыточной или дефицитной массой тела — у 61 и 51% соответственно, что в 27–32 раза превышало частоту гипертензивных расстройств у беременных, питающихся рационально. И хотя «карьеристки» и вегетарианки были менее склонны к артериальной гипертензии (15 и 8%), но, тем не менее, по сравнению с представительницами эталонной, пятой, группы (у 2%) рисковали намного больше.

Фетоплацентарные нарушения (нарушение мозгового кровотока плода, преждевременное созревание плацен-

ты) при УЗИ во всех четырёх группах с нарушенным пищевым поведением были выявлены в 43%, тогда как при сбалансированном питании такие признаки регистрировали гораздо реже — только у 13%.

Что касается исходов беременности, выяснилось, что у женщин с нарушенным пищевым поведением частота преждевременных родов составляла в среднем 33% с небольшим отрывом в группе «карьеристок» (39%). А вот у тех, кто во время беременности соблюдал нормальный режим питания, недоношенные дети рождались заметно реже — всего у 6%, что совпадает с мировой популяционной «нормой»²³.

Нужно отметить, что в группе женщин со сбалансированным питанием не возникло необходимости в экстренном кесаревом сечении. Для сравнения: экстренное оперативное родоразрешение при наличии признаков страдания плода понадобилось в среднем 30% женщин с нарушенным пищевым поведением, особенно часто — беременным с избыточной или недостаточной массой тела

(40 и 38%). Немаловажно и другое: у женщин с активной профессиональной деятельностью во время беременности экстренное кесарево сечение (14%) было выполнено после того, как они после очередной командировки поступали с клиническими признаками угрозы преждевременных родов.

По антропометрическим характеристикам новорождённых наиболее благоприятной оказалась также группа женщин с адекватным пищевым поведением. А вот самые низкие показатели массы и роста имели дети женщин, недополучавших питательные вещества, а именно вегетарианок и женщин с недостаточной массой тела.

Коллективное несознательное

Исследователи, оценивающие микронутриентный статус наших сограждан, бьют тревогу. Научная работа, проведённая в Волгограде (крупный мегаполис юга России) в 2010 году, выявила удивительные факты²⁴. Согласно её результатам, 72,6% российских беременных недополучают витамины А, С, В₁, В₂, В₆, фолиевую кислоту, а также кальций, йод, магний, железо²⁴, причём испытывают полигиповитаминозы и полигипоэлементозы независимо от времени года.

При этом по итогам анкетирования, несмотря на назначение врачом микронутриентного комплекса, беременные проявляли не очень высокую комплаентность. Почти 18% женщин безапелляционно выразили негативный настрой на приём любых лекарств, и 10% респонденток не принимали выписанные врачом комплексы совсем. Только 3% пациенток начали принимать микронутриенты в прегравидарный период и лишь 16% — в I триместре. Во II триместре поливитаминно-минеральные комплексы принимали 66%, а в III — 14,5%. При этом 85,5% беременных делали перерывы в приёме назначенных препаратов. Вы-

Я люблю животных

Поскольку вегетарианки не едят мясо, молочные продукты и яйца, но при этом включают в рацион овощи, злаки, бобовые, фрукты, орехи, то нутритивный статус этих женщин характеризует достаточное потребление пищевых волокон и углеводов. В нормальном количестве они получают также ω_6 -жирные кислоты, каротиноиды, фолиевую кислоту, витамины С, Е и магний.

Однако есть и характерные минусы диеты: дефицит белка, ω_3 -полиненасыщенных жирных кислот, витаминов А и В₁₂, а также железа, селена, цинка и кальция^{20–22}. Именно поэтому вегетарианкам необходим дополнительный приём как минимум витамина В₁₂, основным источником которого выступает «опальное» мясо, и кальция. А лучше восполнить весь дефицитный спектр — хуже не будет.

Кстати, практикующему врачу важно знать разницу между вегетарианством и веганством: последнее представляет собой самую строгую форму вегетарианства, когда из рациона полностью исключают все продукты, полученные путём эксплуатации и умерщвления животных. Помимо мяса, яиц и молочных продуктов в запретный список попал также мёд.

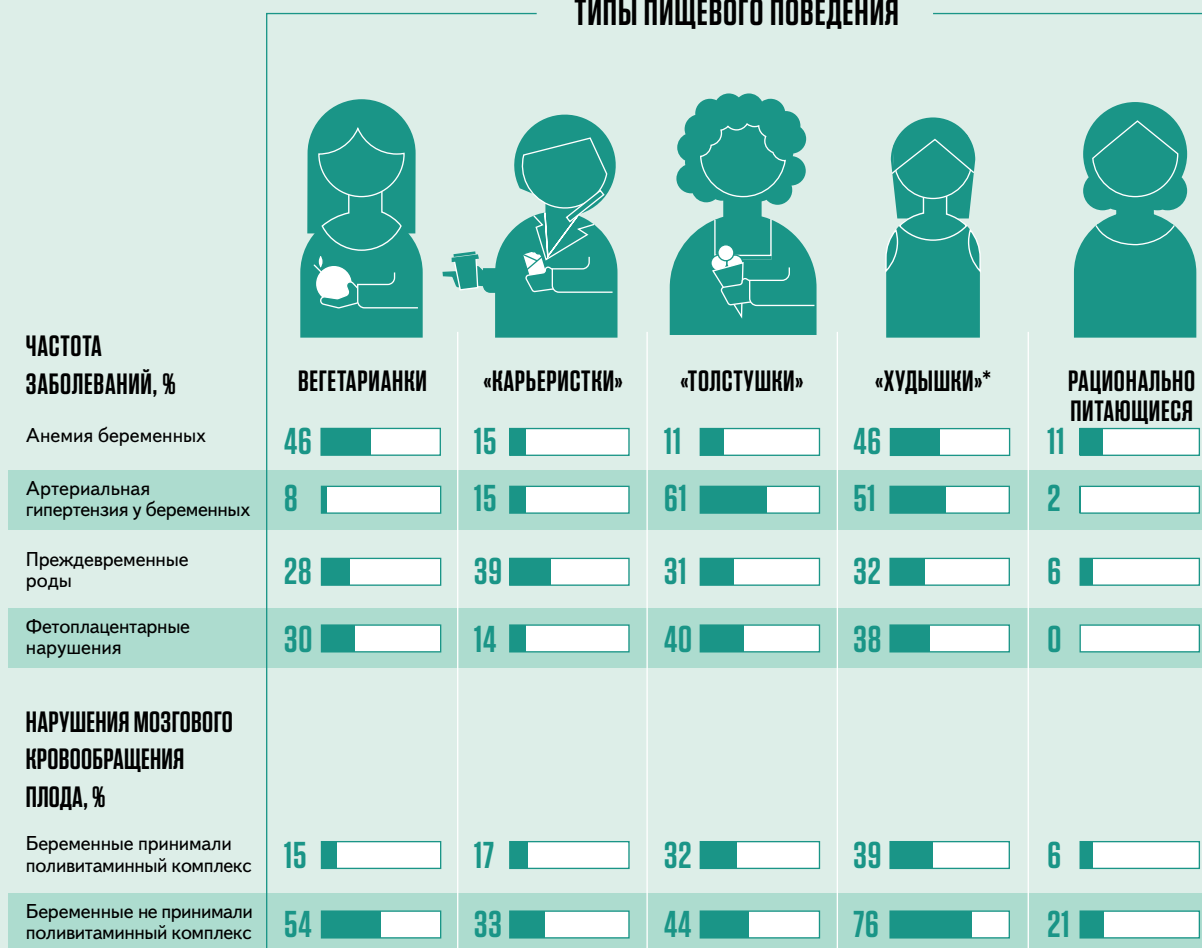
Веганы не носят одежду из кожи, меха, шерсти животных, также отрицательно относятся даже к шёлку. Безусловно, с беременной-веганкой предстоит особенно жаркие дискуссии, однако нам (и ей тоже) есть за кого бороться.

ЧЕМ ГРОЗИТ НАРУШЕННОЕ ПИТАНИЕ БЕРЕМЕННОЙ И ЕЁ РЕБЁНКУ?



Перегибы в питании опасны для беременных — особенно вредно бессистемное ограничение в еде из-за боязни лишних килограммов

ТИПЫ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ



* Ограничивающие себя в еде.

Вывод

Дотация микронутриентов снижает риск нарушений мозгового кровообращения плода: это «работает» не только при экстремальном, но даже и при адекватном питании беременной.

вод из всего сказанного очевиден: средняя российская беременная по разным соображениям действительно рискует здоровьем своего будущего ребёнка, заставляя его развивающийся организм включать механизмы адаптации и программировать хронические заболевания взрослого возраста.

В этом контексте важно вспомнить грандиозную научную работу 2004 года, выполненную под руководством венгерского учёного **Андре Цайцеля** (Andre Czeizel), одного из самых авторитетных мировых специалистов в области исследования микронутриентов и профилактики врождённых пороков. По результатам этого когортного контролируемого испытания, в котором приняли участие 3056 беременных, было показано, что приём поливитаминного комплекса с 800 мкг фолиевой кислоты* позволяет сократить частоту **дефектов**

нов во время беременности **на частоту нарушений мозгового кровотока плода**, в частности в бассейне средней мозговой артерии*. Об этом — далее.

Продолжение следует...

Для выявления нарушений мозгового кровообращения плода автор статьи использовала доплеровскую методику, которая обладает достаточной диагностической точностью^{27–29} и позволяет диагностировать внутриутробное страдание плода на фоне гипоксии и анемии. Повышение систолических скоростей кровотока связывали с высокой вероятностью анемии у плода, а нарушения в системе «мать—плацента—плод» — с задержкой роста³⁰.

[Пищевое поведение — личное дело каждого человека, однако во время беременности женщина обязана думать о будущем своего ребёнка и есть не за двоих, а для двоих.]

нервной трубки на 90% (ОР 0,11; 95% ДИ 0,01–0,91), **аномалий сердечно-сосудистой системы** — на **43%** (ОР 0,6; 95% ДИ 0,38–0,96), а также статистически достоверно уменьшить риск стеноза пиелоуретрального сегмента и тяжёлых форм утренней тошноты и рвоты²⁵.

Ещё один аргумент в пользу витаминно-минеральных поликомплексов — Кокрейновский систематический обзор 2012 года (75 785 пациенток)²⁶. Женщины, принимавшие поливитамины, по сравнению с беременными, которым были назначены только фолиевая кислота и препараты железа, достоверно **реже** рожали детей с низкой массой тела (на 11%) и отстающих от гестационного срока (на 13%).

А вот в исследовании, проведённом автором настоящей статьи, было установлено, как влияет приём поливитами-

Внутри каждой из пяти вышеупомянутых групп беременных с различным типом пищевого поведения было выделено по две подгруппы — А и Б. Беременные подгруппы А всех пяти групп получали поливитаминный комплекс «Элевит», женщины подгруппы Б по различным причинам не считали необходимым приём поливитаминов во время беременности.

Выяснилось, что у вегетарианок и женщин, сознательно ограничивающих свой рацион питания, при дополнительной нутритивной поддержке частота нарушений мозгового кровообращения у плода снизилась в среднем **на 38%**. У беременных, продолжающих активно работать и ненормативно питаться, риск нарушений уменьшился **в 2 раза** (16 против 33% в группе сравнения). Довольно любопытно при этом, что даже в группе женщин с адекватным, осознанным подходом к питанию частота нарушений снизилась **более чем в 3 раза** — с 21 до 6%, достигнув **максимально благоприятного** показателя. И это

действительно важно: дотация витаминов, макро- и микроэлементов при беременности позволяет заметно снизить риск нарушения мозгового кровотока плода не только при нерациональном, но даже при нормальном пищевом поведении беременной.



Расспрашивать о питании женщины, её пищевых привычках и предпочтениях — действительно непростая задача.

Согласно результатам опроса российских акушеров-гинекологов²⁴, советы «правильно питаться» дают беременным почти 98% врачей. Однако рекомендации эти в условиях дефицита времени и, будем честны, мотивации не носят конкретного характера, кроме разве что совета чаще потреблять молоко и кисломолочные продукты (76% опрошенных акушеров-гинекологов). Мало кто из врачей готов анализировать содержание кальция в рационе женщины (а она должна получать как минимум 1500 мг/сут³¹), оценивать белковую полноценность и разнообразие рациона, а также назначать биохимическое исследование с целью выявления недостаточности, например, кальция в организме беременной.

В большинстве женских консультаций нашей страны рекомендации по рациональному питанию даёт акушер-гинеколог, патронирующий беременность. А как поступают женщины с врачебными рекомендациями? **Всё определяет степень доверия между врачом и пациенткой.**

И здесь у врача есть шанс повлиять на её мнение: если рассказать будущей матери о реальных опасностях крайностей в питании, она будет готова прислушаться. Дать мотивирующую информацию — прямая врачебная обязанность. Равно как и оценить целесообразность назначения ей витаминно-минеральных комплексов, всерьёз доказавших свою результативность.

Пищевое поведение — личное дело каждого человека, однако во время беременности женщина обязана думать о будущем своего ребёнка и есть не за двоих, а **для двоих.** **SP**

* Исследование проводили с использованием оригинального витаминно-минерального комплекса компании «Байер», известного сейчас в России под названием «Элевит Пронаталь».

Глазки
от мамы

Щечки
от мамы

Губки
от бабушки



А для здорового
развития
понадобится
Элевит

ЭЛЕВИТ®
ПРОНАТАЛЬ

- Действует быстрее, чем препараты, содержащие 400 мкг фолатов².
- На 92% снижает риск развития дефектов нервной трубки у плода¹.
- Единственная полноценная формула для будущих мам с клинически доказанной эффективностью в отношении ВПР¹.

Информация для медицинских работников

1. Эндрю Цейцель. Первичная профилактика дефектов развития нервной трубки и других важных врожденных пороков развития плода// Педиатрические препараты. 2000, Т. 2/6, стр 437–449.

2. Основываясь на исследованиях S. Bramswing, R. Prinz-Langenohl, Y. Lamers, O. Tobolski, E. Wintergerst, H. K. Berthold, K. Pietrzik (University of Bonn, Germany. «Supplementation with a multivitamin containing 800 mg. of folic acid...». Published by Int. J. Vitam. Nutr. Re. 2009, № 79/2), можно понимать под «действием» наиболее быстрое достижение оптимальной концентрации фолатов в эритроцитах – 906 нмоль/л.

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

Реклама





вагинальные инфекции: от ошибок к решениям

Генитальные инфекции у молодых женщин:
ошибки лечебно-диагностических подходов

По материалам выступлений:

Светланы Ивановны **Роговской**, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии РМАПО, президента РАГИН;

Михаила Александровича **Гомберга**, докт. мед. наук, проф., президента Гильдии специалистов по ИПП «ЮСТИ.РУ»;

Ольги Анатольевны **Пустотиной**, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и 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 (Москва)

Молодые пациентки — сложная, чрезвычайно **плохо управляемая** группа для здравоохранения в целом и для любого врача в частности. Их сексуальная активность высока, процесс поиска постоянного партнёра обычно сопряжён с повышенным риском половых инфекций, а ответственности и мотивации регулярно приходить к врачу явно недостаточно. При этом именно молодые люди — основная мишень для удара инфекционных возбудителей, поражающих в первую очередь мочеполовые пути.

А между тем к здоровью женщин не просто молодого, а **раннего репродуктивного возраста** приковано пристальное внимание врачей разных специальностей и самого общества. Пока юные женщины получают образование, влюбляются, строят личную жизнь, врачи и социум в целом возлагают на них ответственность за рождение в будущем здорового потомства. Клиницисты, к сожалению, не в состоянии повлиять на «преморбидный фон» и факторы риска, а вынуждены «жить в предлагаемых обстоятельствах» и бороться с уже имеющимися осложнениями, которые угрожают главному — реализации репродуктивной функции. И прав на **ошибку*** у врача тут нет.

* Термин «ошибка», употребляемый в настоящей публикации, означает недоучёт врачом новых данных доказательной медицины, которые способны улучшить клинические исходы, однако до настоящего времени пока ещё не учтены в мировых и российских клинических рекомендациях и протоколах и ожидают ближайших обновлений указанных документов.

Смысл русской пословицы «Мягко стелет, да жёстко спать» наилучшим образом отражает суть генитальных инфекций, передаваемых половым путём. Долгое время не причиняя значимого дискомфорта своей «жертве», постоянно персистируя в организме, они в большинстве случаев заявляют о себе гораздо позже опасными последствиями: нередко женщина **впервые** узнаёт о наличии у себя инфекционно-воспалительного процесса в репродуктивной системе при трудностях с зачатием или осложнённом течении беременности.

В самом «удачном» для своевременной диагностики случае генитальные инфекции всё же проявляются **влагалищными выделениями**. К сожалению, этот яркий симптом более чем в половине клинических ситуаций, где он должен был бы выступить «сигналом опасности», отсутствует вовсе.

Так, по данным ACOG (American Congress of Obstetricians and Gynecologists), выделения сопровождают **не более половины** эпизодов гонококкового или хламидийного цервицита и до 35% трихомонадных вагинитов¹. К слову, причины влагалищных выделений отнюдь не ограничены ИППП. Самая частая их причина — вагиниты, вызванные условно-патогенными микроорганизмами; бактериальный вагиноз; неспецифический (аэробный) вагинит и вагинальный кандидоз. Спровоцировать их могут гигиенические средства, лубриканты и увлечение «игрушками для взрослых».

При наличии влагалищных выделений некоторое время пациентки, особенно молодого возраста, предпринимают попытки самостоятельно справиться со своей проблемой (в меру своих фрагментарных представлений, обычно почерпнутых из телевизионной рекламы или от подруг) и при неэффективности самолечения всё же обращаются к врачам — к **гинекологам** или реже сразу к **венерологам**. На этих двух клинических фронтах и идёт основная борьба со специфическими и неспецифическими возбудителями.

В рамках конференции, проходившей в мае 2015 года в Научно-исследовательском институте акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта (Санкт-Петербург), междисциплинарный профессорский состав — Светлана Ивановна **Роговская**

[К сожалению, вагинальные выделения как ощутимый и явный «сигнал тревоги» отсутствуют более чем в половине случаев генитальных инфекций. Их, по сути, бессимптомное течение способствует хронизации процесса и дальнейшей передаче ИППП.]

(акушер-гинеколог), Михаил Александрович **Гомберг** (дерматовенеролог), Ольга Анатольевна **Пустотина** (акушер-гинеколог), Александр Евгеньевич **Гущин** (молекулярный биолог) и Александр Сергеевич **Духанин** (клинический фармаколог) — обсуждал наиболее распространённые **ошибки** диагностики и лечения вагинальных инфекций.

Гиподиагностика и гипостатистика

Именно в скрытом течении и широком вовлечении молодого населения заключается коварство большей части генитальных инфекций. Строгие патогены (классические возбудители ИППП — хламидии, гонококк, трихомонады; *Mycoplasma genitalium*) у женщин **редко** обнаруживают своё явное присутствие, а условно-патогенные бактерии всегда ждут удобного момента (атаки облигатных патогенов, снижения иммунитета, нарушения кислотности влагалища), чтобы реализовать потенциал и вызвать местное воспаление. Одна из наиболее частых клинических **ошибок** — недоучёт современных особенностей течения ИППП: на смену классическим проявлениям (позволившим, например, в своё время назвать гонореей «генитальным насморком») пришли стёртые и даже асимптомные формы.

Ситуация несколько осложняется недостаточностью полной статистикой. Относительно распространённости ИППП **более-менее** точные статистические данные существуют лишь по одной причине — каждый случай выявленного заражения подлежит обязательной регистрации в органах государственной статистики (и лечению). По оценкам ВОЗ, чуть менее 1,5 млн человек в мире **ежедневно** заражаются ИППП². К сожалению, в России постсоветского периода нет по-

всеместного строгого учёта венерических заболеваний.

Частота инфекций, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, в абсолютных числах подсчёту не поддаётся. Есть лишь косвенные сведения: так, 75% женщин хотя бы раз в жизни столкнулись с кандидозным вульвовагинитом и столько же — с бактериальным вагинозом и воспалением влагалища, обусловленным неспецифическими возбудителями.

Что же касается смешанных вагинальных инфекций, то ущербна не только статистика об истинной заболеваемости — неполноценен **сам процесс диагностики**: клиницисты ещё не привыкли к мысли о том, что почти 70% всех



Светлана Ивановна **Роговская**, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО РМАПО и РУДН, проф. кафедры дерматовенерологии, микологии и косметологии УНМЦ Управления делами Президента РФ, президент РАГИН, координатор по России и Восточной Европе информационного проекта HPV Today (Москва).

вагинальных инфекций — смешанные³. И в этом кроется причина множества клинических **ошибок**, печальным результатом которых становятся рецидивирующие и восходящие инфекции.

Они не ходят поодиночке

Наряду с широкой распространённостью и до поры до времени скрытым течением генитальные инфекции, от-

нарушают функцию эндометрия, повышают риск внематочной беременности, невынашивания, преждевременных родов, внутриутробного и интранатального инфицирования плода.

Пик заболеваемости ВЗОМТ приходится на **молодой возраст — 17–28 лет**^{4,5}, когда выше опасность и заражения генитальными инфекциями, и воспалительной альтерации на их фоне. Огромную роль в развитии восходящей инфекции играет не диагностированный и не вылеченный вовремя эндоцервицит.

[При ВЗОМТ независимо от наличия облигатного патогена всегда присутствуют условно-патогенные инфекции, и это следует учитывать клиницисту при выборе этиотропного лечения.]

носящиеся к ИППП, объединяет ещё одно свойство — способность вызывать **острые** и, что особенно неприятно, вялотекущие **хронические** воспалительные заболевания, которые неизбежно влекут за собой формирование спаек, синдром хронической тазовой боли,

Влагалище и шейка матки служат в буквальном смысле **входными воротами** для инфекции матки и придатков, а во время гестации — ещё и для инфицирования плода. Главными возбудителями цервицитов проф. С.И. Роговская назвала *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae*, а вина за инфекционное поражение влагалища, по данным докладчика, лежит на *Trichomonas vaginalis*, грибах рода *Candida* и *Gardnerella vaginalis*.

При этом, по оценкам специалистов, персистенция **хламидий** выливается в хронические ВЗОМТ у 10–20% женщин⁶. «На совести» *Mycoplasma genitalium* до 28,6% цервицитов⁷, 4-кратное повышение риска эндометрита⁸, а по данным Кэтрин Хаггерти и соавт. (Catherine Haggerty) — 13-кратное⁹. У 17–22% инфицированных диагностируют трубное бесплодие¹⁰, а у 14% — ВЗОМТ¹¹ (и эта цифра совершенно сопоставима по болезнетворной опасности хламидий, см. выше).

Урон, наносимый **условно-патогенными инфекциями**, в точных статистических показателях оценить вряд ли возможно, в связи с чем клиницисты часто совершают ещё одну довольно распространённую **ошибку** — не учитывают тот простой факт, что ВЗОМТ, как правило, полиэтиологичны. Даже при наличии в «микробиологическом бу-

кете» облигатного патогена к «пиршеству» **всегда** присоединяются условно-патогенные инфекты — может ли быть иначе, если прорваны линии обороны и сметены все сдерживающие факторы? А кто из них играл первую скрипку, при уже развёрнутой картине ВЗОМТ определить не удастся в трёх случаях из четырёх. Именно эту множественность этиологии ВЗОМТ следует принимать во внимание при выборе противомикробных средств.

Диагноз?

Только по жгутикам!

Trichomonas vaginalis уверенно носит звание не только облигатного патогена, но и самой распространённой инфекции из числа всех регистрируемых возбудителей ИППП. Так, по статистическим данным 2013 года, доля *T. vaginalis* среди всех выявленных ИППП составляет 30,6%. Крайне негативно условно-патогенная микрофлора влияет на течение и исход беременности. Большинство преждевременных родов (особенно сверхранних) имеют инфекционные причины.

По мнению проф. М.А. Гомберга, в интерпретации результатов лабораторного исследования чрезвычайно легко **ошибиться**, устанавливая диагноз «трихомонадной инфекции» при обнаружении в мазке так называемых атипичных, безжгутиковых форм трихомонад или их фрагментов. Только **типичная форма** возбудителя может служить основанием для постановки клинического диагноза — для этого скорее всего было бы целесообразно внедрять в практику акушеров-гинекологов **самостоятельную нативную микроскопию** влагалищного мазка непосредственно во время осмотра пациентки. «...Врачу достаточно лишь раз увидеть этот дёргающий жгутиком микроорганизм, чтобы не забыть его никогда» — так охарактеризовал проф. М.А. Гомберг наиболее типичное впечатление от «первой встречи» с этим возбудителем при микроскопии.

Последнее Европейское руководство ВОЗ/IUSTI по ведению пациентов с выделениями из влагалища (2011) для лечения трихомонадной инфекции рекомендует **метронидазол** (2 г одно-



Михаил Александрович **Гомберг**, докт. мед. наук, проф., главный научный сотрудник Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии, президент Гильдии специалистов по инфекциям, передаваемым половым путём «ЮСТИ.РУ» [Москва].

кратно или 400–500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 5–7 дней) или **тинидазол** (перорально 2 г однократно)^{12,13}. При неэффективности описанных схем можно рекомендовать приём метронидазола *per os* в дозе 500 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней с одновременным назначением средства в местной форме (интравагинально по 1 г ежедневно в течение 7 дней) или увеличить дозу перорального метронидазола (или тинидазола) до 2 г, а срок лечения — до 3–5 дней.

Лечение трихомонадной инфекции **у беременных**, по сути, минное поле, где **ошибиться**, по мнению проф. О.А. Пустотиной, довольно просто. Метронидазол для системного применения во время гестации в России противопоказан. Разрешена только местная интравагинальная форма метронидазола начиная со II триместра. Мировые гайдлайны регламентируют системное применение метронидазола на любом гестационном сроке^{12,13}.

В такой ситуации докладчик призвала опираться на здравый смысл и мировые руководства, поскольку обычно ИППП у беременной требуют немедленной терапии. Следовательно, правильным подходом всё же будет получение **информированного согласия** и срочное лечение. Коллегу поддержала проф. С.И. Роговская, подчеркнув важность лечения трихомонадной инфекции на любом сроке гестации — при наличии информированного согласия пациентки.

Кандиды: не всё так банально

Грибы рода *Candida*, присутствующие в вагинальном биотопе, способны активироваться у любой женщины, в особенности с ослабленным иммунитетом. Причём, в отличие от строго облигатных патогенов (таких как хламидия, гонококк и трихомонада), для возникновения кандидоза (равно как и бактериального вагиноза) достаточно, например, такого провоцирующего фактора, как **беременность**. Уже во II триместре у каждой второй женщины можно обнаружить грибковое поражение нижних отделов половых путей, а в III — у двух из трёх¹⁴.



© Rosaphoto / iStockphoto.com

Скрытые инфекции — кто они?

Какие инфекции имеют в виду практикующие специалисты, называя их скрытыми? Проф. О.А. Пустотина отметила, что в этом случае речь не идёт о гарднереллах, уреаплазмах, микоплазмах. «Скрытыми» называют генитальные инфекции, вызванные **облигатными** патогенами, т.е. гонококком, хламидией и т.д.

Так, **хламидия** — «идеальный» возбудитель скрытых инфекций, поскольку они протекают бессимптомно **у 90% женщин** (для сравнения: у мужчин — лишь в половине случаев). А между тем хламидийная инфекция ответственна за каждый четвёртый случай сексуально трансмиссивных заболеваний и уверенно удерживает второе место в ТОП-3 самых распространённых ИППП, уступая лишь трихомонадным поражениям. Современные методы диагностики (ПЦР) позволяют обнаружить возбудителя у женщин при полном отсутствии симптоматики, причём для исследования можно использовать даже самостоятельно взятый мазок (утром, без предварительной гигиены наружных половых органов).

Проф. М.А. Гомберг, опираясь на Европейское руководство по ведению больных с хламидийной инфекцией¹⁵, представил **схему лечения** этого неосложнённого заболевания — на выбор **одна из трёх** рекомендаций:

- доксициклин по 100 мг 2 раза в сутки перорально в течение 7 дней;
- азитромицин в дозе 1 г однократно;
- джозамицин в дозе 500–1000 мг 2 раза в сутки перорально на протяжении 7 дней.

Тем не менее в наше время, выбирая противомикробное средство, следует помнить о частой **ошибке**, допустить которую очень легко. При назначении азитромицина в дозе 1 г однократно в случае выявления *Mycoplasma genitalium* возможно формирование лекарственной устойчивости у конкретного пациента с последующим распространением таких устойчивых к макролидам штаммов в популяции¹⁶, не говоря уже о штаммах, изначально устойчивых к этому прекрасному (в других отношениях) антибиотику. А между тем эта самая мелкая на свете бактерия обладает очень выраженной (сопоставима с хламидиями) патогенной мощностью и наравне с хламидиями несёт с собой опасность воспалительных заболеваний органов малого таза.



© Bxente Vlad / shutterstock.com

В числе других потенциальных «жертв» кандидоза — пациентки с сахарным диабетом и другими эндокринопатиями, а также прошедшие курс антибиотикотерапии, лица с иммунодефицитами и даже женщины, подверженные частым стрессам. В целом это те самые факторы, которые выводят микробиоценоз из «зоны комфорта», **ослабляя иммунную защиту**. Именно иммунная слабость — главная причина активации эндогенных кандид.

Интересный факт привела проф. С.И. Роговская. К моменту заболевания истинным кандидозом женщины обычно уже имеют личный (и неоднократный) опыт его **ошибочной самодиагностики и самолечения**. На самом деле, как отметила проф. О.А. Пустотина, беловатые выделения, которые неверно принимают за кандидоз, чаще спровоцированы бактериальным вагинозом, однако пациентки, изучив «молочницу» по рекламе, неистово пытаются лечить ее противогрибковыми средствами. Для ликвидации вагиноза эти препараты неэффективны, зато представителей нормального биоценоза могут «научить плохому» — в будущем они не будут «обращать внимание» на очередные достижения фармакоиндустрии.

Таким образом, любому лечению должна предшествовать грамотная **диагностика**. Для безошибочной верификации именно кандидозного воспаления необходимо обнаружить в мазке **мицелий (или споры) гриба**.

А вот пациентки с упорным рецидивирующим течением нуждаются в более сложном, длительном и дорогостоящем **культуральном исследовании**, поскольку такая клиническая форма заболевания может быть связана с инфицированием *non-albicans*-видами, малочувствительными к привычным пероральным средствам: например, до 45% *C. glabrata* обладают устойчивостью к флуконазолу¹⁷. В таких случаях необходимо определение чувствительности к антимикотикам.

Интересна эволюция кандидозного поражения гениталий: так, ранее девять из 10 эпизодов вульвовагинита этой этиологии вызывала *C. albicans*¹⁸, однако к сегодняшнему дню, по подсчётам экспертов, каждый третий случай инфекционно-воспалительного поражения спровоцирован *non-albicans*-видами гри-

ба¹⁹. У беременных роль *C. non-albicans* в развитии воспаления достигает 40% (на долю одной только *C. glabrata* приходится 20%)²⁰.

Европейские рекомендации^{12,13} отдают пальму первенства при лечении неосложнённого кандидоза системным и интравагинальным формам азолов. Из препаратов для перорального приёма Европейские рекомендации всё равно приводят тот же флуконазол 150 мг однократно или итраконазол по 200 мкг дважды в течение 1 дня, из средств местного применения — клотримазол по 500 мг или 200 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней, экконазол 150 мг однократно, а также миконазол 1200 мг однократно или 400 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней.

При осложнённом течении заболевания курс удлиняют: флуконазол по 150 мг 3 раза с интервалом в 72 ч, при использовании местных форм азолов — до 10–14 сут. Поддерживающая терапия состоит в назначении флуконазола (150 мг 1 раз в неделю), кетоконазола (100 мг 1 раз в сутки; следует учитывать риск гепатотоксичности 1:12 000), итраконазола (200–400 мг внутрь 1 раз в мес) или клотримазола (500 мг интравагинально 1 раз в мес).

Проф. О.А. Пустотина подчеркивает, что у беременных кандидоз следует лечить обязательно и на любом сроке гестации, но выбирая при этом только местные средства. Мировые и российские рекомендации указывают на целесообразность применения во время гестации любых интравагинальных форм азолов (клотримазола, миконазола, бутаконазола, тиокконазола), однако в РЛС прописан ряд ограничений к назначению этих средств беременным.

Биоматрица резистентности

Бактериальный вагиноз — настоящий «троянский конь», ассоциированный практически со всеми генитальными патогенами (хламидиями, гонококками, ВПГ, трихомонадами, грибами, ВИЧ и т.д.), а также с СИН^{21–27}. Как известно, для верификации бактериального вагиноза должны быть подтверждены три из четырёх критериев Амсея:

- патологические выделения из влагалища;
- увеличение вагинального pH;
- «рыбный» запах влагалищного отделяемого;
- наличие ключевых клеток при микроскопии мазка.

Эксперты пока не включили это состояние в число заболеваний, передаваемых половым путём, а пациентки, у которых выявлена гарднерелла, далеко не всегда нуждаются в противомикробном лечении.

В целом, если говорить о целесообразности лечения как такового, то, согласно действующим рекомендациям Центра по контролю заболеваемости США CDC (2014 года²⁸), терапии подлежат женщины с клинической симптоматикой.

«Золотым стандартом» терапии бактериального вагиноза до настоящего времени считают тот же метронидазол и клиндамицин. Европейские рекомендации предписывают следующие схемы терапии бактериального вагиноза у беременных и небеременных^{12–14}:

- клиндамицин крем 2% (5 г) 1 раз в сутки интравагинально в течение 7 дней;
 - метронидазол 500 мг 2 раза в сутки внутрь в течение 7 дней;
 - метронидазол гель 0,75% (5 г) 1 раз в сутки интравагинально в течение 5 дней.
- Альтернативные схемы включают:
- клиндамицин 100 мг интравагинально 1 раз в сутки в течение 3 дней;
 - клиндамицин 300 мг 2 раза в сутки внутрь на протяжении 7 дней;
 - тинидазол 2 г ежедневно на протяжении 2 дней;
 - тинидазол 1 г ежедневно в течение 5 дней.

В дополнение к сказанному проф. М.А. Гомберг отдельно остановился на вариантах бактериального вагиноза с массивной колонизацией *Atopobium vaginae*. В этих клинических ситуациях



Ольга Анатольевна Пустотина, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН; директор медицинских программ фонда «Гуманитарный мир» [Москва].

он рекомендует отдать предпочтение клиндамицину.

Что касается терапии бактериального вагиноза при беременности, то российские рекомендации и официальная инструкция ограничивают применение метронидазола в I триместре. Однако, как уже было сказано, клинический опыт спикеров и мировые стандарты позволяют назначать беременным средства на основе данного вещества для лечения бактериального вагиноза, хотя, конечно, лучше всё-таки подписать у пациентки информированное согласие или же назначить ей другое средство, официально разрешённое в I триместре гестации. К таковым относят антисептические средства: деквалиния хлорид и хлоргексидина биглюконат. Они эффективны в отношении всех микроорганизмов, ассоциированных с бактериальным вагинозом и неспецифическим вагинитом, и разрешены к применению на любом сроке беременности и в период грудного вскармливания.

[У беременных роль *C. non-albicans* в развитии воспаления достигает 40% (на долю одной только *C. glabrata* приходится 20%). Кандидоз следует лечить обязательно и на любом сроке гестации, но выбирая при этом только местные средства.]

Антибиотики: слабости сильных

Клинический фармаколог проф. Александр Сергеевич **Духанин** «по косточкам» разобрал основы резистентности бактерий и механизм действия химиотерапевтических средств. В частности, он отметил, что антибиотики могли бы стать «идеальными» препаратами, поскольку действуют они точечно, исключительно на бактерии, не затрагивая при этом клетки самого макроорганизма. Однако три важных фактора лишили антибиотики звания «идеала».

Во-первых, при лечении большинством антибиотиков нередко развиваются аллергические реакции и системные токсические эффекты. Причина их кроется в самой химической структуре многих средств, которая имеет «причудливое» строение по сравнению с привычными для организма субстанциями. Так, β -лактамы пенициллины имеют «несуразное» с точки зрения иммунной системы 4-углеродное строение. Эта необычная структура привлекает внимание иммунокомпетентных клеток, что сопровождается развитием **аллергических** реакций у **каждого десятого** больного, которому назначена антибиотикотерапия.

Вторая причина, лишившая антибиотики звания «идеальных» средств, — **угнетение микрофлоры** не только в очаге инфекции, но и во всём организме. Например, в кишечнике, что может стать причиной антибиотикоассоциированной диареи. Избежать подобных осложнений позволит применение местных средств либо дополнительное назначение пробиотиков.

И, наконец, третий, наиболее тревожный фактор «неидеальности» антибактериальных средств — **потеря чувствительности к ним у бактерий**. По мнению докладчика, именно лекарственная устойчивость, которая может развиваться уже спустя 6–8 лет практического применения антибиотика, повинна в затяжном и рецидивирующем течении инфекций. Кроме того, столь быстрый «выход из строя» современных антибактериальных средств останавливает фармкомпания от дальнейших дорогостоящих разработок, что объясняет **отсутствие в последние годы на рынке новых антибиотиков**²⁹.

Одна из новых глав в изучении антибиотикорезистентности касается **био-плёночных** форм существования бактерий. С одной стороны, бактериальная плёнка образует так называемый диффузный барьер, который существенно ограничивает проникновение химиопрепарата в «микробный рассадник» за счёт совпадения электрических потенциалов на поверхности биоплёночного образования и самого препарата. С другой стороны, микробная плёнка (особенно зрелая) позволяет бактериям не только спрятаться, но и, по сути, «впасть в спячку». При этом метаболизм инфектов (персистеров) и их размножение замедляются, а уничтожить клетку в анабиозе становится практически невозможно. На этом, кстати, основано несовершенство бактериостатических средств — загоняя клетку в ступор, они предоставляют ей тем самым «охранную грамоту» от бактерицидного действия другого препарата. И наконец, с третьей стороны, имеет значение гетерогенность жителей «микробного города», то есть их разношёрстный состав. При этом бактерии, составляющие биоплёнку, обмениваются друг с другом факторами резистентности.

Интересно, что биоплёнка в половых путях — не самый худший вариант биообрастания, **относительно лёгкий** для терапевтического воздействия. Толщина такой «бактериальной матрицы» лишь 10–15 мкм, и её можно уничтожить кислотами, например органическими (молочной, аскорбиновой, уксусной) и неорганическими (борной). Для сравнения: на костях и зубах, например, а также на абиотических поверхностях формируются «зрелые» биоплёнки толщиной 100 мкм и более, которые можно разрушить только механическим путём.

Блокада плёнокообразования и уничтожение самого барьера с помощью кислот — один из резонансов двухэтапного лечения вагинальных инфекций³⁰. В нашей стране в виде вагинальных лекарственных форм представлены только молочная и аскорбиновая кислоты.

Смешанные инфекции наступают или уже давно тут?

Одна из наиболее ярких новостей 2010-х годов посвящена пересмотру представлений о **частотности** смешанных вагинальных инфекций^{31,32}. Выяснилось, в частности, что «классический» бактериальный вагиноз (без присоединения других инфектов — грибковых, трихомонад) наблюдают гораздо **реже** сочетанных состояний — не более чем в четверти случаев²⁷. Именно здесь кроется одна из **ошибок**, приводящих к частым рецидивам: врач не учитывает смешанную этиологию вагинита/вагиноза и назначает средства узконаправленного действия. Неминуемые рецидивы не добавляют пациентке комплаентности и повышают риск хронизации процесса, что особенно нежелательно в юном и молодом возрасте.

При смешанных вагинальных инфекциях хорошим выбором для лечения пациенток будет **комбинированный препарат**, например сочетание метронидазола и миконазола* и тинидазола с тиоконазолом**. Эти комбинации позволяют справиться с наиболее частым инфекционно-воспалительным тандемом — бактериальным вагинозом в сочетании с кандидозным вульвовагинитом. Кроме того, входящие в их состав метронидазол или тинидазол проявляют активность против трихомонад. Если же пациентку беспокоят дискомфортные ощущения (жжения, боли), можно использовать комбинацию средства с лидокаином***. Беременным эти средства назначают во II и III триместрах.

Кстати, в рамках описываемого заседания мнения экспертов относительно оптимального выбора при терапии бактериального вагиноза, сочетанного с трихомониазом, разошлись. Так, проф. М.А. Гомберг считает **неприемлемым** назначение при трихомонадной инфекции местной формы метронидазола. Спикер полагает, что лучше приберечь вагинальные таблетки метронидазола для терапии других смешанных

* В России представлен препарат «Нео-Пенотран».

** В России представлен препарат «Гайномакс».

*** «Нео-Пенотран Форте Л».

влагиалистных инфекций, а при трихомонадном процессе с учётом риска восходящей инфекции и поражения слизистой оболочки не только во влагалище использовать пероральные средства. Доводы понятны, и опасения дерматовенеролога обоснованны — не исключён и риск переселения возбудителя из влагалища в уретру. Однако проф. С.И. Роговская парировала коллеге серьёзными доказательствами эффективности терапии трихомонадного воспаления (любой локализации) метронидазолом вне зависимости от способа введения последнего³³.

В дополнение проф. С.И. Роговская поделилась собственным клиническим опытом применения комбинированного средства, содержащего метронидазол, миконазол и лидокаин, за 2 ч до **любой инвазивной процедуры** (биопсия, абляция, эксцизия). «Нео-Пенотран Форте Л» в таких ситуациях не только позволяет предупредить воспаление, но и существенно ослабляет болевую чувствительность перед вмешательством. Именно по этой причине один из самых авторитетных цервикологов страны считает этот препарат очень перспективным, поскольку на данный момент аналогов на фармрынке ему нет.

В свою очередь проф. М.А. Гомберг отметил средство на основе тинидазола и тиоконазола. Последний компонент обладает более широким спектром противогрибкового дей-

ствия, чем миконазол, а курс лечения самым комбинированным препаратом на его основе короче (2 раза в сутки в течение 3 дней), что повышает комплаентность терапии. Указанное обстоятельство для не вполне обязательных пациенток молодого возраста особенно важно.

Противомикробная альтернатива

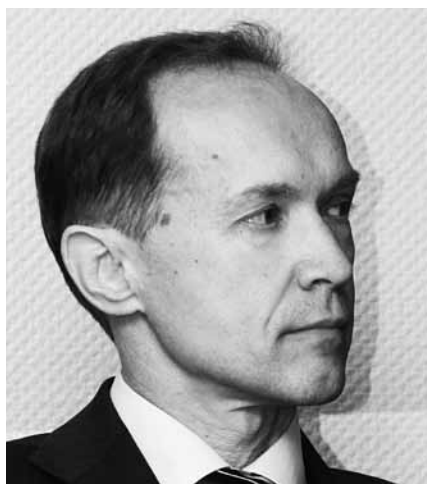
С учётом растущей антибиотикорезистентности проф. А.С. Духанин назвал более перспективными (с медленной утратой эффекта) синтетические антимикробные агенты — метронидазол, тинидазол, тернидазол. Скорость развития устойчивости к ним — в 2–3 раза ниже, чем к другим антибиотикам (за 10–20 лет), что позволяет и сегодня уверенно использовать их в клинической практике для терапии генитальных инфекций.

Тем не менее к таблетированному метронидазолу за 35 лет его использования резистентность бактерий всё же **выработалась**. Преодолеть её можно, увеличивая дозы до 1–2 г в сутки и/или кратность приёма (что и отражено в актуальных руководствах), однако это неминуемо негативно сказывается на переносимости препарата (побочные эффекты), заставляя больных прекращать лечение.



© Влкснор Щепин / фотобанк Лори

[«Классический» бактериальный вагиноз (без присоединения других инфектов — грибковых, трихомонад) наблюдают гораздо реже сочетанных состояний — не более чем в четверти случаев.]



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

Существует альтернативный вариант, обладающий бóльшим потенциалом, — терапия **местными формами** метронидазола в дозе 500 мг 2 раза в день или 750 мг ежедневно³⁵.

Заменить метронидазол можно разве что на клиндамицин, однако следует помнить о его бактериостатическом,

а не бактерицидном действии. При риске резистентности препаратом выбора служит **тинидазол**, «изюминка» которого — более быстрое наступление эффекта и меньшая, чем у метронидазола, кратность назначения. А это, в свою очередь, важное звено предотвращения лекарственной устойчивости микроорганизмов, само допущение которой сегодня целиком и полностью следует признать глобальной **ошибкой** человечества. И это ещё одна немаловажная причина предпочитать вагинальные формы препаратов пероральным.

В этой связи хороший вариант терапии **смешанных** вагинальных инфекций — **местно** использовать метронидазол с антимикотиком. Примеры такой рациональной комбинации локального действия — метронидазол и миконазол, тинидазол и тиоконазол (легко запомнить, как отметил спикер, — два «М» или два «Т») — по фармакокинетике эти средства максимально близки друг к другу. В практической медицине для решения подобных задач используют уже упоминавшиеся метронидазол и миконазол («Нео-Пенотран Форте») и тинидазол с тиоконазолом («Гайномакс»).

В завершение своего доклада проф. А.С. Духанин дал основные рекомендации по профилактике резистентности:

стараться по возможности назначать препараты с **бактерицидным действием** и стремиться к более **коротким курсам** терапии. «...Чтобы предотвратить микробную устойчивость, ей просто нужно не позволить развиваться. Убить возбудителя, обеспечив бактерицидное действие, и как можно быстрее!» — резюмировал докладчик.



Кажется, что лечение вагинальных инфекций — задача не из трудных, особенно у пациенток молодого возраста. Отработанные схемы, которыми оперирует любой практикующий врач при каждом конкретном случае вагинального нездоровья, создают **иллюзию простоты**: нашли «банальный» кандидозный вагинит — назначаем флуконазол, диагностировали бактериальный вагиноз — выписываем один из вагинальных антисептиков, а потом пробиотик для восстановления лактофлоры, выявили трихомонады — срочно рекомендуем пациентке пероральный приём метронидазола.

Однако в кажущейся простоте кроется действительно много подводных камней. Правильно ли поставлен диагноз? Полный ли он, если принимать во внимание новую общемировую информационную волну о потрясающе высокой частоте смешанных вагинальных инфекций? Учтена ли возможность наличия инфекции в более высоких, чем влагалище, отделах половых путей? А не утратил ли вероятный возбудитель чувствительности, как, например, произошло с *non-albicans*-видами кандид? И следует ли врач в своих назначениях принципу **минимальной достаточности**, памятуя о профессиональной ответственности не попустительствовать развитию резистентности инфектов к противомикробным средствам?

Сомнения — **признак сильного ума**. Нам **нужно** сомневаться — ежедневно, при осмотре каждой пациентки, при каждом назначении, потому что именно сомнения позволяют человеку не допускать ошибок в **кажущихся** типичными ситуациях. Особенно когда на карту поставлена судьба женщин раннего репродуктивного возраста. **SP**

Лечение в турборежиме

Одна из реальных возможностей увеличить комплаентность и тем самым предотвратить формирование у микробов столь нежелательной резистентности — назначать **как можно более короткие** схемы терапии. Выяснилось, что некоторые комбинированные противомикробные средства доказали свою потентность даже при **3-дневном лечении**.

Так, в 2009 году группа наших филиппинских коллег³⁴ сообщила о рандомизированном двойном слепом сравнительном исследовании, в ходе которого изучали различия в эффективности 3-дневной и 7-дневной терапии вагинальными суппозиториями тинидазола (антибактериальный агент) и тиоконазола (противомикробное средство) в составе препарата «Гайномакс». Согласно результатам испытания, использование 1 суппозитория в течение 7 дней при лечении вагинитов смешанной этиологии оказалось терапевтически эквивалентным схеме, при которой применяли по 1 суппозиторию дважды в день утром и на ночь на протяжении 3 дней. Эффективность была сопоставимой как по клиническим, так и по микробиологическим показателям, причём через 30–35 дней от начала терапии (3-й визит) в обеих группах отмечали равную клиническую и микробиологическую результативность — у 88% пациенток. И это особенно важно в свете наступающей на мир антибиотикорезистентности, поскольку укорочение лечебной схемы во времени может дать существенный выигрыш в комплаентности.

Завершённый курс — одна из важных **стратегий защиты** против микромира с его феноменальным умением приспосабливаться буквально ко всему.

Библиографию см. на с. 132–135.



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>

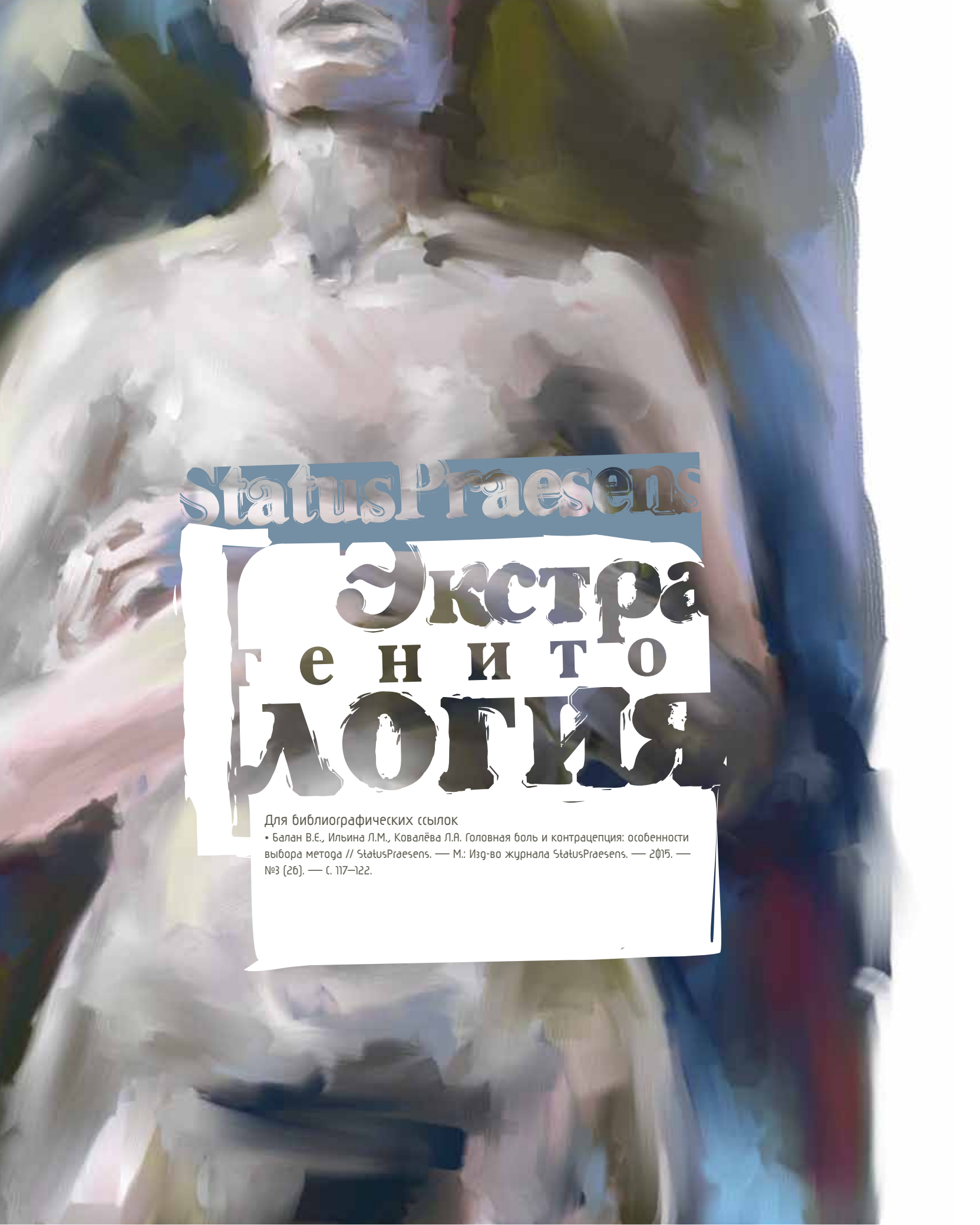
Имеются противопоказания. Перед применением необходимо ознакомиться
с полной инструкцией по медицинскому применению препаратов Гайномакс и Нео-Пенотран® Форте Л
Все вопросы по обращению лекарственного препарата на территории РФ следует направлять в ООО "Райфарм"



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



statusPraesens

Экстра генито логия

Для библиографических ссылок

• Балан В.Е., Ильина Л.М., Ковалёва Л.А. Головная боль и контрацепция: особенности выбора метода // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2015. — №3 (26). — С. 117–122.

ЛИШНЯЯ ГОЛОВНАЯ БОЛЬ

Головная боль и контрацепция: особенности выбора метода



Авторы: Вера Ефимовна **Балан**, проф., докт. мед. наук, руководитель научно-поликлинического отделения МОНИАГ; Лилия Михайловна **Ильина**, канд. мед. наук, секретарь Ассоциации гинекологов-эндокринологов России (Москва); Лариса Анатольевна **Ковалёва**, канд. мед. наук, научный сотрудник НЦАГиП им. В.И. Кулакова (Москва)

Копирайтинг: Татьяна Рябинкина

До 78% людей во всём мире в тот или иной период своей жизни страдают от головной боли. Поболело и прошло? Не всегда. К сожалению, нередко боль ещё сильнее сжимает свои ежовые рукавицы, становится регулярной, обрастает дополнительными симптомами... Так, в среднем четверть всех женщин в мире — а это около 875 млн! — не понаслышке знают, что такое **мигрень**. Мужчины страдают от неё **втрое реже** — вот почему даже без точного знания патогенеза можно предположить, что этот симптом связан с особенностями пола, а значит, с **колебаниями уровней гормонов**¹.

Может ли практикующий акушер-гинеколог своими назначениями как-либо повлиять на самочувствие пациенток, регулярно страдающих от головной боли? Оказывается, может, причём зачастую — **не** в лучшую сторону. В идеале же должно быть ровно наоборот. Именно этой распространённой, но обычно не принимаемой в расчёт проблеме и посвящена настоящая публикация группы чрезвычайно авторитетных специалистов.

Распространённость головной боли в популяции выше, чем многих хронических заболеваний, таких как сахарный диабет, остеоартроз и бронхиальная астма². В 2013 году **Международное общество по головной боли** (IHS, International Headache Society) опублико-

вало обновлённую классификацию **цефалгий**². Помимо головной боли напряжения — наиболее часто встречающейся — есть и более суровые состояния, серьёзно нарушающие качество жизни пациентов. Так, из всех цефалгий именно мигрень занимает по распространённости **второе**

[Из числа страдающих мигренью женщин головную боль, связанную с менструацией, наблюдают более чем у 50% пациенток, а истинную менструальную мигрень — менее чем у 10%.]

Классификация головной боли

Третье издание Международной классификации головной боли (2013)³, основываясь на клинических признаках и причинах, выделяет несколько разновидностей цефалгии.

1. **Первичная головная боль** (основное и практически единственное проявление заболевания, 95–98% всех форм цефалгий).
 - **Мигрень** (с аурой или без ауры) — пульсирующая головная боль, обычно охватывает одну половину головы; выраженность — от умеренной до невыносимой, приступ длится от 4 ч до 3 сут. Головная боль усиливается при наклонах, физических нагрузках, под влиянием интенсивных раздражителей (свет, звуки, запахи), может сопровождаться тошнотой, рвотой. Этиология и патогенез мигрени, к сожалению, в настоящее время до конца не изучены.
 - **Головная боль напряжения** (психомиогенная, психогенная, стрессовая, идиопатическая) — обычно двусторонняя, сжимающая или давящая, лёгкая или умеренная, не меняется при обычной физической нагрузке; не сопровождается тошнотой, однако бывает фото- или фонофобия. Продолжительность приступа головной боли составляет от нескольких минут до нескольких суток. В целом это наиболее распространённая форма первичной головной боли; охватывает, по разным данным, 30–78% населения. Этиология и патогенез до конца не изучены.
 - **Пучковая** (кластерная) **головная боль** и другие тригеминальные вегетативные (автономные) цефалгии сочетают черты головной боли и краниальных парасимпатических невралгий. Боль очень интенсивная, односторонняя, локализация орбитальная, супраорбитальная, височная или смешанная. Приступ длится 15–180 мин, возникает от 1 раза в течение 2 сут до 8 раз в сутки. Сопровождается односторонней локализацией признаков: слезотечение, инъектирование конъюнктивы, заложенность носа, потливость лица, миоз, птоз. Во время приступа пациенты часто проявляют двигательное беспокойство и агитацию (эмоциональное возбуждение, сопровождаемое чувством тревоги и страха).
 - **Другие** первичные головные боли — ощущение одного или нескольких уколов, обычно локализуется в зоне иннервации первой ветви тройничного нерва (в области глаза, виска или темени). Приступ длится несколько секунд, повторяется в течение дня с нерегулярной частотой.
2. **Вторичная головная боль** (один из симптомов другого заболевания):
 - связанная с травмой головы и/или шеи;
 - вызванная сосудистыми поражениями черепа и шейного отдела позвоночника;
 - обусловленная несосудистыми внутричерепными поражениями;
 - связанная с воздействием различных веществ или их отменой;
 - ассоциированная с инфекциями;
 - обусловленная нарушением гомеостаза;
 - головная и лицевая боль на фоне нарушений структур черепа, шеи, глаз, ушей, носовой полости, пазух, зубов, ротовой полости или других структур черепа и лица;
 - связанная с психическими заболеваниями.
3. **Краниальные невралгии; центральные, первичные лицевые и другие головные боли.**
 - Краниальные невралгии и центральные причины лицевой боли.
 - Другие головные боли, краниальные невралгии, центральные или первичные лицевые боли.

место, однако её проявления тяжелее, а по социальному вреду она и вовсе лидирует. Если врач выяснил, что у пациентки не головная боль напряжения, а мигрень, ему следует конкретизировать, какая именно. А мигрень бывает разной³.

1. **Мигрень без ауры:** повторяющиеся головные боли с продолжительностью приступов (атак) 4–72 ч. Типичны односторонняя локализация боли, пульсирующий характер, средняя или значительная интенсивность; боль усиливается при обычной физической активности, ей могут сопутствовать тошнота, рвота, фото- и фонофобия.

2. **Мигрень с аурой:** повторяющиеся эпизоды обратимых локальных неврологических симптомов (аура), которые обычно нарастают в течение 5 мин и дольше, продолжаясь не более 1 ч, после чего следует приступ головной боли. Прежде для описания этого состояния использовали термины, ныне устаревшие: «классическая» или «ассоциированная мигрень», а более конкретно — «офтальмическая», «гемипарестетическая» (или «гемиплегическая»), «афатическая» — в зависимости от неврологической симптоматики, характеризующей ауру.

3. **Менструальная мигрень** (без ауры); в свою очередь её подразделяют на две разновидности.

- **Истинная** — приступы головной боли возникают исключительно в перименструальные дни (за 2 дня до менструации и/или в первые 3 дня после её начала).

- **Связанная с менструацией** — в 2/3 менструальных циклов приступы головной боли развиваются в перименструальные дни, однако периодически их могут отмечать и в остальные периоды цикла.

Для гинеколога наибольший интерес представляет, конечно, менструальная мигрень. Среди страдающих мигренью женщин головную боль, связанную с менструацией, наблюдают более чем у 50% пациенток, а истинную менструальную мигрень — менее чем у 10%¹.

Во время приступов **менструальной мигрени** состояние пациенток страдает существенно сильнее, чем при головной боли, не связанной с менструальным циклом. В половине случаев продуктивность трудовой деятельности пациентки падает, порой до полной утраты работо-

способности в «критические» дни. Бóльшая, чем обычно, длительность, частое сочетание с другими симптомами (например, с тошнотой), неэффективность лечения, обычно действенного в другие дни цикла, — всё это говорит о приступах мигрени, ассоциированной с менструацией^{1,4}.

С практической точки зрения чрезвычайно важно, что, как и при множестве других заболеваний, профилактика могла бы помочь женщинам гораздо надёжнее, чем попытки лечения уже возникшей боли.

Мигрень: гормональный «след»

Ещё в начале 1970-х годов было показано, что у женщин с тяжёлой менструальной мигренью введение **прогестерона** в предменструальный период откладывает начало менструации, но не влияет на время появления приступов мигрени. Напротив, назначение **эстрогенов** не изменяет время наступления менструации, но отодвигает приступы головной боли⁵. Таким образом, были получены доказательства, что пусковым фактором эпизодов мигрени служит резкое **снижение уровня эстрогенов** перед менструацией.

Именно этот фактор запускает цепочку нейрогуморальных сдвигов наподобие «синдрома отмены эстрогенов» или «синдрома абстиненции» у чувствительных к гормональным колебаниям женщин¹. Полагают, что снижение уровня эстрогенов в предменструальный период приводит к повышению активности «возбуждающего» нейромедиатора глутамата и симпатической нервной системы, тогда как тонус опиоид-

ной, ГАМК-эргической и серотонинергической систем («тормозящие» влияния), наоборот, падает^{6,7}.

У лабораторных животных при снижении уровня эстрогенов было выявлено **усиление болевой чувствительности** тройничного нерва. Таким образом, в патогенезе мигрени скорее всего заметную роль играет снижение порога болевой чувствительности⁸. Напротив, достаточные и стабильные уровни эстрогенов коррелируют с более высокой болевой устойчивостью. Так, введение 17 β -эстрадиола и прогестерона крысам женского пола после овариэктомии способствовало достоверному повышению болевой порога в ответ на электрическую стимуляцию⁹.

Значимой причиной возникновения менструальной мигрени может быть и избыточная **продукция простагландинов в эндометрии**, которая к концу лютеиновой фазы увеличивается почти трёхкратно и сохраняется на высоком уровне в течение всей менструации. Поступление значительного количества простагландинов в общий кровоток существенно «подстёгивает» головную боль в предменструальные дни и во время менструации^{1,10}. Интересно также, что при обильных менструальных кровотечениях — а они связаны с повышенным синтезом простагландинов — приступы головной боли возникают значительно чаще, чем при нормальной менструальной кровопотере¹¹. Повышение уровня **провоспалительных** веществ в эндометрии (циклооксигеназы-2, фактора некроза опухоли- α , простагландинов) способствует увеличению длительности и объёма менструального кровотечения, что, в свою очередь, связано с ростом риска мигрени^{1,12} — не зря одним из методов лечения гиперполименореи сегодня признаны НПВС.



© Shutterstock / hitcododir

Кстати, **менопауза** влияет на мигрень неоднозначным образом: по разным данным, у 17–24% пациенток наступает улучшение, у 24–36% — ухудшение, а у 40–44% женщин всё остаётся без изменений^{13,14}. Более того, у 13% мигрень может впервые появиться именно в постменопаузе. По данным ряда авторов, при хирургической менопаузе ухудшение мигрени возникает **заметно чаще** (у 67% больных), чем у пациенток с естественной менопаузой¹⁵.

Тем не менее гораздо чаще женщины, страдающие менструальной мигренью, находятся в репродуктивном возрасте, а значит, представляют собой целевой контингент для грамотного подбора контрацепции¹⁶. Именно поэтому практикующему врачу в первую очередь следует **различать** мигрень с аурой и без неё, поскольку, согласно критериям приемлемости ВОЗ, если пациентка

отмечает признаки ауры, то комбинированные гормональные контрацептивы ей противопоказаны из-за повышенного риска инсульта. Напротив, так называемую немигренозную головную боль не рассматривают как противопоказание для приёма гормональных контрацептивов¹⁷.

Прогестины: неоднозначное влияние

В отличие от эстрогенов, механизм действия **экзогенных прогестагенов** на различные типы головной боли изучен недостаточно. При использовании чисто прогестиновых контрацептивов мигрень может возникать во время менструальноподобного кровотечения¹⁸, однако до

сих пор не ясно, что выступает её непосредственной причиной.

Рассматривают два варианта возможной взаимосвязи. Во-первых, при использовании этой формы контрацепции возможно недостаточное подавление овуляции, а значит, **колебания уровня эстрогенов** (хотя даже эффективная остановка овуляции не защищает от гормональных эстрогеновых «кульбитов»). Во-вторых, вероятно избыточная выработка **простагландинов** в строме эндометрия при поступлении исключительно прогестагенов без эстрогенового «уравновешивания».

С другой стороны, существуют сведения и о положительном влиянии прогестинов на симптоматику мигрени. Так, исследование, проведённое в Германии с участием 403 женщин, страдающих **эстрогензависимой** головной болью и принимавших до того комбинированные контрацептивы в режиме 21/7, показало, что использование орального контрацептива, содержащего только дезогестрел, сократило выраженность симптомов у 84% пациенток¹⁹.

Тем не менее при использовании **имплантата**, содержащего этоногестрел, самым частым побочным эффектом, не связанным с регуляцией цикла, выступает как раз головная боль²⁰. Вероятно, именно поэтому критерии приемлемости контрацепции ВОЗ ограничивают применение имплантатов при мигрени без ауры категорией 2. Объединённый анализ данных 11 международных клинических исследований с участием 942 женщин в возрасте от 18 до 40 лет показал, что при назначении имплантата с этоногестрелом на головную боль жаловались более 15% пациенток, и некоторые отказывались от данного метода контрацепции именно по причине головной боли²¹.

KOK vs мигрень

Больше всего вопросов у врачей вызывает применение при мигрени комбинированных гормональных средств, поскольку есть данные, что у таких женщин повышен риск инсульта, и поэтому присутствие в составе препарата эстрогенного компонента вызывает вполне **обоснованную** настороженность²². Так ли это, и в каких ситуациях

Снова о критериях приемлемости

Согласно 4-му изданию ВОЗ «Медицинские критерии приемлемости контрацепции»¹⁷, адаптированная версия которого была принята в нашей стране в 2012 году²³, гормональные контрацептивы следует назначать в соответствии с критериями приемлемости.

Категория 1 — состояния, когда нет ограничений к применению того или иного метода контрацепции; метод можно использовать при любых обстоятельствах. Немигренозную головную боль относят именно к этой группе для **KOK** (начало применения). При мигрени без ауры пациенткам независимо от возраста не противопоказаны **чисто прогестиновые** гормональные контрацептивы (начало применения), **негормональные внутриматочные устройства, экстренная контрацепция**.

Категория 2 — состояния, когда преимущества метода в целом превосходят теоретически обоснованный или доказанный риск; в большинстве случаев метод контрацепции можно использовать. При мигрени без ауры использование **имплантатов** регламентировано именно её принадлежностью к этой категории. К данной же категории относят применение **KOK** при мигрени без ауры у женщин моложе 35 лет (начало применения), а также продолжение приёма при наличии немигренозной головной боли. Мигрень с аурой применительно к приёму **прогестагенсодержащих** контрацептивов (начало применения) тоже причисляют к этой группе состояний.

Категория 3 — состояния, при которых теоретический или доказанный риск в целом превосходит преимущества метода; как правило, метод контрацепции не рекомендуют, если существуют другие, более приемлемые и доступные способы. Если на фоне приёма **прогестагенсодержащих контрацептивов** у женщины возникла мигрень с аурой, то продолжение приёма этих препаратов не показано, так как применительно к гестагенным средствам мигрень с аурой относят к категории 3 приемлемости методов контрацепции. К данной категории причисляют также назначение **KOK** при мигрени без ауры женщинам в возрасте 35 лет и старше (начало применения).

действительно стоит отказываться от назначения подобных средств пациенткам с мигренью?

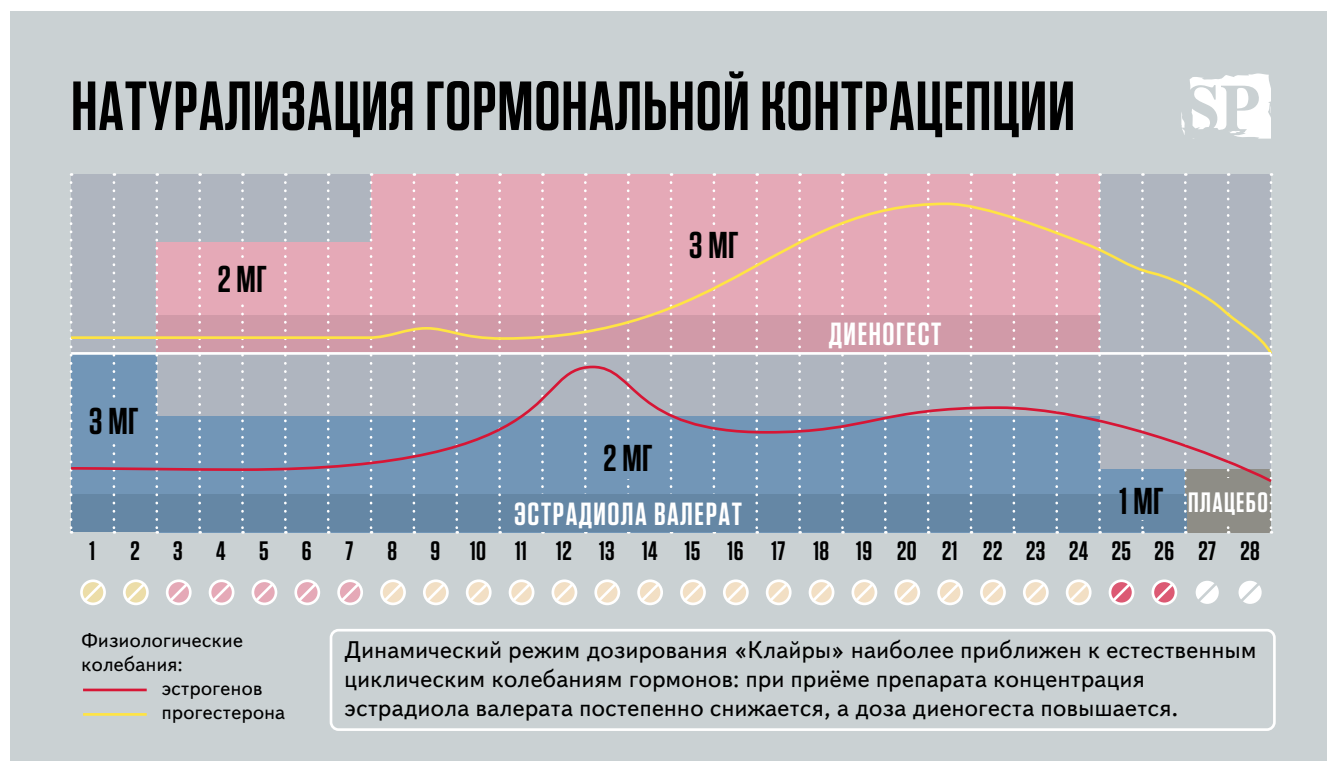
Согласно критериям приемлемости контрацепции²³, при мигрени **без ауры**, особенно у женщин моложе 35 лет, применение комбинированных гормональных контрацептивов вполне допустимо и относится к категории приемлемости 2 (начало применения). Однако при ответе на вопрос о возможности начала приёма этих препаратов в возрасте 35 лет и старше следует **тщательно взвесить** все «за» и «против» (категория приемлемости 3) и учесть следующие факторы риска: курение, артериальную гипертензию, ожирение, наличие в семейном анамнезе серьёзных заболеваний сердца и сосудов в возрасте до 45 лет и т.д.

Важно, что при использовании большинства комбинированных гормональных контрацептивов с этинилэстрадиолом в дозе более 20 мкг в течение **безгормонального интервала** уровень эстрогенов снижается, и этого может быть достаточно для провокации приступа мигрени («синдром отмены»). Некоторые особенно «чувствительные» женщины отмечают приступы мигрени в дни 7-дневного перерыва при приёме в том числе микродозированных препаратов, поскольку даже в этом случае **сдвиг уровня** эстрогенов может превысить допустимый «порог» и спровоцировать приступ²⁴. Тем не менее

некоторые современные режимы дозирования гормональных компонентов и «натуральный» эстроген в составе препарата позволяют снизить риск головной боли. Опубликованы данные об уменьшении частоты менструальной мигрени при приёме контрацептива, содержащего комбинацию эстрогена, идентичного натуральному, **эстрадиола валерата**, и **диеногеста** в динамическом режиме дозирования («Клайра»).

Указанный инновационный режим дозирования компонентов в комбинации эстрадиола валерата и диеногеста обеспечивает постепенное снижение дозы эстрогена и повышение дозы прогестагена на протяжении 26 дней (режим 26/2, см. инфографику). При этом доза эстрадиола валерата не опускается ниже «порога», после которого вероятность приступа мигрени может возрасть^{25,26}.

В мультицентровом рандомизированном двойном слепом исследовании, проведённом в девяти странах, авторы наблюдали 223 женщин в возрасте 18–50 лет, принимавших препарат с эстрадиола валератом и диеногестом, и 218 женщин контрольной группы, получавших комбинацию 20 мкг этинилэстрадиола и 100 мкг левоноргестрела в традиционном режиме 21/7²⁷. К шестому циклу на фоне приёма «Клайры» с целью контрацепции отмечено **снижение частоты и интенсивности приступов головной боли** в безгормональном интервале



[Результаты скандинавского исследования показали, что если мигрень появляется во время первого цикла применения препарата, то шанс, что она возникнет во втором цикле, составляет 1:3, а в третьем цикле — 1:10. Таким образом, происходит своеобразная адаптация организма к новым гормональным соотношениям.]

по сравнению с исходным уровнем. Интенсивность боли определяли по визуально-аналоговой шкале в миллиметрах, и участницы основной группы отметили снижение выраженности болевого синдрома в среднем на 44 мм (± 29 мм). На фоне комбинации этинилэстрадиола и левоноргестрела сокращение интенсивности боли оказалось менее выраженным: 33 мм (± 27 мм). Кроме того, женщины, получавшие комбинацию эстрадиола валерата и диеногеста, меньше нуждались в обезболивающих средствах: в перименструальные дни сокращение числа таблеток ибупрофена в дозе 200 мг составило $-3,5 \pm 6,3$ по сравнению с $-1,8 \pm 6$ в группе сравнения ($p < 0,05$)²⁷.

Интерес представляют также результаты проспективного клинического исследования, выполненного в Италии, в котором участвовали 32 женщины старше 35 лет с диагностированной менструальной мигренью²⁵. Они также использовали с контрацептивной целью препарат с **эстрадиола валератом** и **диеногестом**, что положительным образом влияло на их самочувствие: число болевых приступов, их продолжительность и интенсивность значительно снизились к третьему и шестому циклам ($p < 0,001$). Как и в вышеприведённом исследовании, отмечено достоверное уменьшение потребности в анальгетиках к третьему и особенно к шестому циклу лечения ($p < 0,001$).

[ACOG и INS рекомендуют прекращать приём комбинированного гормонального контрацептива только в том случае, если головная боль продолжается более 3 мес.]

Выраженный дополнительный благоприятный эффект обсуждаемого контрацептивного препарата в отношении мигрени можно объяснить **стабильным уровнем эстрадиола** на протяжении всего цикла без значимых всплесков и падений. Однако нельзя исключить и особую **роль диеногеста**: он выступает в роли противовоспалительного агента, активно блокирующего циклооксигеназу-2, что действительно угнетает синтез простагландинов в строме эндометрия²⁸. Немаловажно, что благодаря особенностям гестагенного компонента «Клайра» имеет зарегистрированное показание

для лечения обильных менструальных кровотечений при отсутствии органических нарушений — при её приёме снижение объёма менструальной кровопотери достигает 88%, в том числе за счёт антипролиферативного эффекта диеногеста на эндометрий^{29,30}. Как уже было написано выше^{1,12}, объём менструальной кровопотери и риск мигрени — связанные факторы.

Работа в зоне страха

Женщины, изначально страдающие различными формами мигрени, зачастую боятся принимать комбинированные гормональные контрацептивы из-за опасений, что симптоматика может усилиться. Действительно, гормональные контрацептивы в принципе могут усугубить выраженность и частоту приступов **уже имеющейся мигрени**, а также сами стать прямой причиной её возникновения, особенно если назначен препарат в режиме приёма 21/7¹⁸. Однако, согласно заключению Международного общества головной боли, мигрень можно связать с приёмом экзогенных гормонов только в том случае, если она возникает или усиливается в течение 3 мес после начала приёма препарата³¹. Чаше это происходит у женщин старше 35 лет, а также при неблагоприятном семейном анамнезе в отношении мигрени.

и Международное общество головной боли рекомендуют прекращать приём комбинированного гормонального контрацептива **только** в том случае, если головная боль продолжается **более 3 мес приёма** или её частота и/или интенсивность нарастают, особенно вне периода безгормонального интервала и если у пациентки впервые возникла аура²⁴.

В целом же при консультировании женщину следует предупредить о возможности появления головной боли в **начале приёма** препарата, чтобы избежать самостоятельной необоснованной отмены. Одновременно стоит попросить её понаблюдать за характером и интенсивностью головной боли в динамике и незамедлительно сообщать о появлении новых необычных симптомов, которые могут оказаться проявлениями ауры.



Искусство гинеколога во многом зависит от того, сможет ли он предложить женщине тот препарат, с которым она останется на долгие годы, что обеспечит высокую надёжность и **долговременную** пользу выбранного метода контрацепции. Если препарат подобран неидеально, то побочные эффекты вполне способны отвратить пациентку от назначенного метода, поселить в ней недоверие к специалисту и оставить её без защиты от нежеланной беременности и вероятных абортов.

При этом стоит помнить, что одна из **наиболее частых** причин отказа от контрацептива — именно головная боль в перименструальные дни. «Героические усилия», направленные на купирование с помощью НПВС повторяющейся каждый цикл менструальной мигрени и «головных болей безгормонального интервала», увы, частое бытовое явление в повседневной жизни, однако с позиции врача это нельзя назвать эффективной лечебной тактикой. Грамотный специалист, информированный по вопросам мигрени и её связи с половыми стероидами, способен даже не столько купировать, сколько **предотвращать** приступы у пациентки.

Профилактика в приоритете. Как и должно быть. **SP**

Клиницисту важно принимать во внимание, что в большинстве случаев головная боль, связанная с использованием гормонального контрацептива, проходит самостоятельно с увеличением длительности приёма. Результаты исследований с 1950 по 2007 год показали, что если мигрень появляется во время первого цикла применения препарата, то шанс, что она возникнет во втором цикле, составляет 13, а в третьем — 1%. Происходит своеобразная адаптация организма к новым гормональным соотношениям¹⁸.

Именно поэтому Американская коллегия акушеров и гинекологов (ACOG)

Библиографию см. на с. 132—135.



Кнауф

Создание систем для современного офиса

BAYER
Bayer Building Products

- 28 таблица навесная
- перегородки
- для приема
- внутри

Надежная контрацепция

**Легкие
менструации****

Для библиографических ссылок

• Князев С.А. Обзор нескольких случаев сохранения беременности на фоне рака шейки матки // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2015. — №3 (26). — С. 125–131.

не отвергать и не сдаваться

Обзор нескольких случаев сохранения беременности на фоне рака шейки матки

По материалам выступления докт. мед. наук, старшего научного сотрудника отделения научно-консультативного РОНЦ им. Н.Н. Блохина Любови Ивановны Короленковой на III Междисциплинарном форуме с международным участием «Шейка матки и вульвовагинальные болезни», 25–27 февраля 2015 года (Новосибирск)

Автор-обозреватель:

Сергей Александрович Князев, канд. мед. наук, StatusPraesens (Москва)

Заболеваемость раком шейки матки у молодых женщин до 30 лет растёт. И сегодня одним из объяснений этому факту можно считать высокую распространённость папилломавирусной инфекции у поколения постперестроечного периода. Женщины всё чаще откладывают рождение первого ребёнка «на потом», становясь матерями после 30 лет. **Длительный интервал** между началом половой жизни (в 15–17 лет) и первыми родами (старше 30 лет) обычно сопровождается сменой большого количества половых партнёров, что сопряжено с высокой вероятностью инфицирования, в том числе высокоонкогенными вирусами.

От момента инфицирования вирусом папилломы человека до развития преинвазивного или микроинвазивного рака проходит в среднем 8–10 лет. Получается, что практически весь репродуктивный период среднестатистической женщины, для которой встреча с вирусом может оказаться фатальной, совпадает с естественной историей цервикального канцерогенеза. К 25–27 годам у неё уже может развиваться не только преинвазивный, но и инвазивный рак шейки матки. Наступившая в этом случае беременность будет протекать на фоне формирования опухоли или уже существующего опухолевого процесса.

Казалось бы, возможные действия врача в этой клинической ситуации чётко регламентированы: в соответствии с Приказом Минздравсоцразвития РФ №736 от 03.12.2007 года такую беременность следует **прервать**, чтобы сосредоточиться на спасении матери. Однако случаи, когда женщина, зная о своём диагнозе, всё же настаивает на рождении ребёнка, вовсе не редкость. Каким будет решение врача? Опыт наших коллег показывает, что при грамотно налаженном взаимодействии акушеров и онкологов такие пациентки имеют шанс стать матерями и сохранить свою жизнь.

Рак шейки матки во время беременности выявляют **чаще других** злокачественных новообразований: в среднем распространённость этого заболевания составляет 1:2500¹.

Однако даже на фоне такой статистики **инвазивный** рак шейки матки при беременности встречаются нечасто, что в первую очередь связано со снижением фертильности на фоне системного действия опухоли на организм. Напротив, сочетание тяжёлых CIN, преинвазивного и микроинвазивного рака с гестацией **в реальности** бывает гораздо чаще, чем его диагностируют.

[Рак шейки матки во время беременности выявляют чаще других злокачественных новообразований: по данным статистики, в среднем распространённость этого заболевания составляет 1:2500.]

Обычно неопластический процесс обнаруживают, когда во время постановки на учёт в женскую консультацию по поводу желанной беременности пациентке исследуют цитологические мазки. При этом зачастую врач получает результат аномальных цитологических мазков с шейки матки, а видимых признаков опухоли нет. Особенно остро эта ситуация складывается в I триместре, когда в мазках с шейки матки выявляют клетки тяжёлых повреждений или клетки рака, а впереди ещё долгий период **ожидания**, во время которого без конизации исключить инвазивный процесс невозможно. Упрощает принятие негативного решения и тот факт, что современные социальные и врачебные установки **легко** допускают прерывание беременности и у здоровых женщин.

С другой стороны, известно, что неопластический процесс развивается до стадии инвазивного рака в течение 8–10 лет и даже дольше, причём в среднем лишь около 50% заболевших преинвазивным раком достигают инвазии. Диагностируя такую форму рака у беременной,

инвазивного рака **стадии IА** возможно донашивание беременности до зрелости плода и даже роды в срок.

При **стадии IВ** стандартов пролонгирования гестации уже нет, есть только возможность сохранять беременность по требованию женщины, но при полной её **информированности о рисках**. В этой клинической ситуации, когда подтверждено отсутствие метастазов в тазовых лимфоузлах, допустимо донашивание беременности на фоне химиотерапии или после эффективной конизации.

Персональный подвиг каждого и каждой

Любые слова, статистика и рекомендации могли бы остаться просто звуками, если бы не находили своё подтверждение на практике. В этом обзоре собраны клинические случаи выявленного во время беременности **инвазивного** рака шейки матки различных стадий, представленные с согласия пациенток.

[Известно, что неопластический процесс развивается до стадии инвазивного рака в течение 8–10 лет и даже дольше, причём в среднем лишь около 50% заболевших преинвазивным раком достигают инвазии.]

врач вправе ожидать, что за 6–7 мес продолжающейся гестации, несмотря на естественную в этот период **иммуносупрессию**, быстрого прогрессирования болезни не произойдёт. Это обнадеживает в отношении шансов на безопасное донашивание беременности у пациенток не только с преинвазивным, но и с микроинвазивным раком **без риска для жизни**.

Мировые стандарты ведения таких беременных при отсутствии признаков инвазии предусматривают отсрочку лечения на послеродовой период. Рекомендовано наблюдение, включающее кольпоскопическое исследование и цитологический анализ мазков из цервикального канала и с влагалищной порции шейки матки. При **подозрении на инвазию** обязательны биопсия с последующей конизацией или радиоволновая эксцизия. При обнаружении микро-

Общими признаками всех рассматриваемых клинических случаев стали следующие.

- В женских консультациях по месту первичного обращения всем паци-



Рис. 1. Кольпоскопическая фотография больной Е., 25 лет. Беременность 12 нед.

енткам после выявления опухоли было предложено прервать беременность.

- После отказа от аборта женщины обратились к специалистам отделения научно-консультативного онкологического центра им. Н.Н. Блохина (РОНЦ), где были полностью информированы о рисках прогрессирования заболевания, но всё равно решили сохранить беременность и **получили поддержку врачей**.
- На протяжении всего периода гестации женщин наблюдали специалисты РОНЦ.
- После родоразрешения пациентки получали амбулаторное или стационарное лечение.

В случаях инвазивного рака стадии IВ и выше риски прогрессирования заболевания с ухудшением прогноза для жизни больной действительно высоки. Именно поэтому решение о продолжении гестации — очень тяжёлый вопрос, а лечение носит скорее экспериментальный характер. Каждый такой случай — это подвиг пациентки и врача.

Случай №1

Пациентка Е., 25 лет. За полгода до наступления беременности женщина проходила плановый гинекологический осмотр с цитологическим исследованием мазков, в которых изменений выявлено не было. Это лишний раз доказывает недостаточно высокую чувствительность данного метода.

В сроке 12 нед беременности при осмотре обнаружена опухоль с экзофитным ростом размером 4,5×4,7 см; наружный зев не дифференцируется, имеется множество патологических сосудов. Кольпоскопическая картина (рис. 1) демонстрирует грубый, достигающий до сводов влагалища ацетобелый эпителий с образованием сосочков в виде цветной капусты.

По данным гистологического исследования биоптата выявлен **плоскоклеточный низкодифференцированный рак**.

Пациентка была полностью информирована о высокой вероятности неблагоприятного исхода заболевания, необходимости химиотерапии с рисками негативного влияния на здоровье плода и возможной неэффективности

лечения, однако приняла решение доносить беременность. На фоне гестации проведено **шесть курсов химиотерапии** карбоплатином (800 мг на курс). За время лечения прогрессирование опухоли не отмечено.

В 36 нед беременности выполнена операция кесарева сечения, извлечена живая недоношенная девочка весом 2020 г, ростом 45 см, с оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов. Учитывая кровопотерю во время операции (800 мл), показатели гемоглобина 73 г/л, **второй этап** — расширенную гистерэктомию — было решено **отложить**.

Через 2 нед выполнена **операция Вертгейма** с транспозицией яичников. Данные гистологического исследования операционного материала: низкодифференцированный плоскоклеточный рак без признаков лечебного патоморфоза, в левом подвздошном лимфоузле — метастаз плоскоклеточного рака. В послеоперационном периоде проведена **лучевая терапия**.

За последующие 4 года признаков рецидива онкологического заболевания не было. Родившаяся девочка развивается нормально, по психомоторному развитию опережает большинство сверстников, масса тела сравнялась с возрастной нормой к 5 мес жизни.

Комментарий SP. Случай уникальный — стадия рака шейки матки IIIB, однако удалось сохранить жизнь и ребёнку, и матери. Химиотерапия, не уменьшив опухоли, всё же сдержала прогрессирование процесса. Согласно **мировым рекомендациям**, этой пациентке в сроке 12 нед была показана эндоскопическая тазовая лимфаденэктомия — метастаз в тазовый лимфоузел был бы обнаружен во время беременности, после чего врачи должны были настоять на прерывании беременности. Однако именно эта беременность для 25-летней больной была единственной возможностью родить ребёнка и создать полноценную семью. Несмотря на стадию IIIB, исход заболевания оказался благоприятным.

Остаётся **дискуссионным** вопрос: в случае категорического решения пожертвовать собой ради своего ребёнка и сохранить беременность нужна ли была лимфаденэктомия, сопряжённая с рисками осложнений?



Рис. 2. Кольпоскопические фотографии больной М., 28 лет: а — беременность 10 нед, б — 34 нед.

Случай №2

Пациентка М., 28 лет. В сроке 10 нед беременности в цитологических мазках обнаружены раковые клетки, по данным гистологического исследования биоптата — **плоскоклеточный рак с инвазией 2 мм, стадия Ia1**. Кольпоскопическая картина (рис. 2а) была малоинформативна — эктофитного роста не выявлено, в области наружного отверстия цервикального канала небольшие участки ацетобелого эпителия с мозаикой, III тип зоны трансформации.

Женщина была полностью информирована о риске прогрессирования онкологического процесса, также решила сохранить беременность. Контрольные осмотры выполняли каждые 2 мес, динамики не выявили. В цитологических мазках всё время сохранялись признаки **HSIL** (high grade squamous intraepithelial lesion) с подозрением на рак и высокая вирусная нагрузка.

Данные последнего перед родами осмотра в 34 нед: скопление ацетобелого эпителия, уходящего в цервикальный канал (рис. 2б). Родоразрешение абдоминальным путём в 38 нед: извлечён доношенный мальчик весом 3600 г, ростом

51 см, с оценкой по шкале Апгар 8–9 баллов, в последующем развивался нормально.

Через 8 нед **после родов** кольпоскопическая картина без существенной динамики: цитологически сохраняется HSIL с подозрением на рак, высокая вирусная нагрузка, минимальные неопластические изменения в области входа в цервикальный канал. Учитывая, что у больной картина цитологических мазков была подозрительна на инвазивный рак, амбулаторно выполнена **электрохирургическая высокочастотная конизация** с последующей реконизацией до сводов, одна за другой, чтобы иметь двойной морфологический контроль краёв резекции, сходных с контролем при трахелэктомии.

При гистологическом исследовании обнаружен **плоскоклеточный ороговевающий рак** с инвазией 2 мм, протяжённостью 7 мм (рис. 3). Следовательно, стадия заболевания за время донашивания беременности не изменилась. У женщины сохранилась лактация, так как она избежала госпитализации.

Пациентка находится под наблюдением более 2 лет. Были проведены УЗИ и МРТ для исключения поражения в остатке шейки матки и подвздош-



Рис. 3. Кольпоскопические фотографии больной М., 28 лет. Через 8 нед после родов.



Рис. 4. Кольпоскопическая фотография больной Ш., 29 лет. Простая кольпоскопия.



Рис. 5. Кольпоскопические фотографии больной Ш., 29 лет. Расширенная кольпоскопия. Обнаружен грубый ацетобелый эпителий.



ных лимфатических узлах. ВПЧ-тест гибридного захвата стал негативным. Кольпоскопия и цитологические исследования мазков через 2 мес после конизации и до последнего осмотра отклонений не выявили (рис. 9).

Комментарий СР. Необходимо отметить, что существует очевидная опасность гиподиагностики степени и распространенности неопластического процесса на основании ограниченной биопсии у беременных. Риски прогрессирования скрытой в невидимой части канала опухоли очень высоки, и через короткий период времени можно получить экзофитный рост и новообразование больших размеров.

Если при беременности в мазках найдены раковые клетки и существует подозрение на инвазию, а макроскопически опухоль не видна, обязательна кольпоскопическая направленная биопсия. И даже она не всегда обнаруживает инвазию. **Пока не выполнена конизация**, присутствие и степень инвазии оценить невозможно. Об этом также необходимо информировать пациентку, чтобы, принимая решение, она понимала полную **ответственность и риски**, которые она делит с врачом. Беременная должна знать обо всех возможных последствиях своего решения.

стой кольпоскопии выявлена картина, напоминающая простой заживающий эндоцервикоз (рис. 4). При **расширенной кольпоскопии** обнаружен очень грубый толстый ацетобелый эпителий с множеством вовлеченных крипт, который погружается внутрь цервикального канала (рис. 5).

Пациентке во время беременности была выполнена **конизация** глубиной 1,2 см, удален весь аномальный эпителий (рис. 6). По гистологическому заключению — **микроинвазивный рак** на фоне преинвазивного с глубиной инвазии 2 мм и протяженностью инвазивного компонента 6 мм. Края резекции чистые. В 40 нед выполнена операция кесарева сечения, извлечен доношенный мальчик весом 3100 г, ростом 51 см, с оценкой по шкале Апгар 8—9 баллов, в дальнейшем развивался без отклонений.

Через 2 мес после родов проведено амбулаторное обследование. Лактация у пациентки была сохранена. При кольпоскопическом и цитологическом анализе аномалий не выявлено (рис. 7). Вирусная нагрузка сохранилась, но

снизилась в 10 раз, с 900 до 90 RLU. В амбулаторных условиях выполнена реконизация.

По данным гистологического исследования в зоне трансформации обнаружен **фокус преинвазивного рака без инвазии**. К настоящему времени период наблюдения составил 4 года, рецидива нет.

Комментарий СР. У данной пациентки во время беременности была проведена **конизация**, не нарушившая течение беременности. При этом при повторной процедуре отмечен положительный лечебный эффект ранее выполненных мероприятий: на эктоцервиксе не выявлено никаких аномалий. По данным автора, из числа пациенток, которым назначали конизацию во время беременности, подобный результат обнаружен у каждой второй больной, т.е. было достигнуто выздоровление.

Несмотря на высокую вирусную нагрузку, иммуномодуляторы беременным не назначали во избежание нарушений иммунологического взаимодействия системы «мать—плод».

Случай №3

Пациентка Ш., 29 лет. Во время беременности в цитологических мазках найдены клетки **плоскоклеточного рака**. По результатам вирусологического исследования высокая вирусная нагрузка — 900 RLU (relative light units, относительные световые единицы). При про-



Рис. 6. Кольпоскопическая фотография больной Ш., 29 лет. После конизации.



Рис. 7. Кольпоскопическая фотография больной Ш., 29 лет. После реконизации через 2 мес после родов.



Рис. 8. Кольпоскопическая фотография больной Ш.М., 29 лет. До петлевой эксцизии в 12 нед беременности.



Рис. 9. Кольпоскопическая фотография больной Ш.М., 29 лет. Динамика репарации после эксцизии. Признаков роста экзофитной опухоли нет.



Рис. 10. Кольпоскопическая фотография больной Ш.М., 29 лет. Через 2 мес после родов.

Случай №4

Пациентка Ш.М., 29 лет. В начале беременности диагностирован **инвазивный рак шейки матки стадии IV1** в материале петлевой эксцизии. Первично в цитологических мазках были определены тяжёлые эпителиальные повреждения HSIL, которые могут соответствовать CIN II–III.

В 12 нед выполнена петлевая эксцизия новообразования диаметром около 2 см и глубиной 1 см. Учитывая повышенную кровоточивость, эксцизия дополнена коагуляцией ложа опухоли, что привело к полному уничтожению инвазивного компонента (рис. 8). Результаты гистологического исследования: **плоскоклеточный рак с инвазией** от 5 до 7 мм, что соответствует стадии IV.

Через 2 нед визуализировали только след от эксцизии, в мазках отклонений не выявлено, вирусная нагрузка минимальна (4 RLU), признаков роста экзофитной опухоли нет, от реконизации решено **воздержаться** (рис. 9).

В 40 нед женщина родоразрешена путём операции кесарева сечения, извлечён мальчик весом 3800 г, ростом 52 см, с оценкой по шкале Апгар 8–9 баллов, в дальнейшем развивается нормально.

Через 2 мес после родов при отсутствии кольпоскопических и цитологических аномалий с учётом **высокой опасности** остаточной опухоли в скрытой части зоны трансформации и небольшой глубины эксцизии во время беременности (рис. 10) амбулаторно выполнена электрохирургическая **высококачественная конизация** шейки матки с немедленной реконизацией и выскабливанием остатка цервикального канала. При гистологическом исследовании опухоли не

обнаружено. В течение последующих 4 лет шейка матки кольпоскопически и цитологически без признаков неопластического процесса, контрольные УЗИ и МРТ без признаков опухолевого поражения шейки матки и лимфатических узлов.

Комментарий СР. В описанном случае за счёт вовремя проведённой эксцизии, которая оказалась достаточной для уничтожения опухолевого клона без остатка, удалось избежать конизации во время беременности. Выполнение конизации в гестационном периоде повышает **риск невынашивания**.

Случай №5

Пациентка Б., 35 лет. Беременность четвёртая, предстоящие роды четвёртые. В 8–9 нед гестации выявлена цитологическая картина тяжёлой дисплазии — **HSIL, подозрение на аденокарциному**. При кольпоскопии (рис. 11) видны участки ацетобелого эпителия,



Рис. 11. Кольпоскопическая фотография больной Б., 35 лет. Беременность 8–9 нед.



границы поражения более отчётливо определяются при пробе Шиллера, III тип зоны трансформации, картина на эктоцервиксе соответствует CIN II–III. При вирусологическом исследовании обнаружен **ВПЧ 18-го типа**, вирусная нагрузка невысокая (17 RLU). В сроке 11–12 нед беременности амбулаторно была выполнена **петлевая эксцизия** глубиной 11 мм; результаты гистологического исследования продемонстрировали **высокодиффе-**



[Если при беременности в мазках пациентки находят раковые клетки и существует подозрение на инвазию, а макроскопически опухоль не видна, обязательна кольпоскопически направленная биопсия.]



Рис. 12. Кольпоскопическая фотография больной Б., 35 лет. Беременность 11–12 нед, выполнена LLETZ на глубину 11 мм.

ренцированную аденокарциному шейки матки эндоцервикального типа (рис. 12).

После эксцизии пациентку ежемесячно наблюдали, так как опухоль на эктоцервиксе и по данным УЗИ и МРТ не визуализировалась, цитологические мазки оставались сомнительными в отношении AGUS (atypical glandular cells of undetermined significance). Последний перед родами осмотр провели в 36 нед беременности; цитологически выявлены клетки аденокарциномы.

В 38 нед одновременно выполнены кесарево сечение и расширенная экстирпация матки по Вертгейму. Извлечён мальчик с массой тела 4000 г, ростом 54 см; оценка по шкале Апгар 8–9 баллов. Гистологическое исследование материала обнаружило высоко-



дифференцированную аденокарциному эндоцервикального типа диаметром 1,5 см с глубиной инвазии 8 мм; в лимфоузлах и клетчатке таза метастазов нет.

В послеоперационном периоде пациентке назначена комбинированная лучевая терапия. К настоящему моменту прошло уже 3 года, прогрессирования болезни нет.

Комментарий SP. Отсутствие клинических признаков опухоли после эксцизии позволило предполагать полный эффект от вмешательства вплоть до срока 36 нед и пролонгировать беременность до 38 нед. Несмотря на более агрессивный характер течения этого гистологического варианта опухоли, исходы для ребёнка и матери благоприятные.

Случай №6

Пациентка Е., 31 год, в анамнезе бесплодие в течение 12 лет, диатермокоагуляция эктопии цервикального эпителия. В ходе обследования при подготовке к процедуре ЭКО в цитологических мазках определена HSIL, кольпоскопическая картина CIN III (рис. 13), на периферии образования обнаружен грубый ацетобелый эпителий большой толщины с множеством вовлечённых крипт, толщина очень большая, грубая мозаичность. При биопсии подтверждён диагноз CIN III. Вирусная нагрузка высокая (382 RLU). До наступления беременности амбулаторно выполнена электрохирургическая высокочастотная конизация с дополнительным иссечением краёв раны (рис. 14). При гистологическом исследовании — микроинвазивный рак (с глубиной поражения 1 мм).

Через 3 мес, ещё до оценки эффективности конизации, спонтанно наступает беременность. При отсроченной оценке эффективности проведённого лечения в цитологических мазках обнаружены признаки дисплазии неясной степени (между LSIL и HSIL), вирусная нагрузка ВПЧ немного снизилась — до 238 RLU.

Женщина настояла на сохранении беременности, посещала врача каждые 1,5 мес. За время наблюдения цитологические мазки без атипии, не воспроизводили результат предыдущих аномальных мазков. В сроке 38 нед по дороге домой, в поезде произошли роды через естественные родовые пути; родилась девочка с массой тела 3080 г. По счастливой случайности



Рис. 13. Кольпоскопическая фотография больной Е., 31 год. Перед программой ЭКО.



Рис. 14. Кольпоскопическая фотография больной Е., 31 год. После конизации.



сти этим же поездом ехала акушерка, которая и приняла роды.

После родов цитологические мазки нормальные, ВПЧ-тест стал негативным. За 4 года наблюдений за состоянием пациентки признаков рецидива и метастазов не выявлено (рис. 15).

Комментарий SP. Пациентка с 12 годами бесплодия в анамнезе никак не могла примириться с мыслью, что через столько лет бесплодия возникнет необходимость прервать долгожданную беременность. Лечебный эффект конизации обеспечил **восстановление** фертильности больной и спонтанное наступление беременности. При этом у специалистов, наблюдавших женщину, не было возможности выполнить отсроченную оценку эффективности экцизии до наступления гестации, а последняя нередко сопровождается **гипердиагностикой повреждений**.

Несмотря на микроинвазию в удалённом конусе, подозрение на остатки неопластического процесса по результатам мазков и ВПЧ-теста, в условиях информированного согласия **беременность была сохранена**. Надежда оправдалась отсутствием признаков инвазивного компонента. Исход был благоприятным для матери и ребёнка.



Как правило, большинство российских врачей, получая клетки рака в цитологических мазках у беременных, предлагают прервать гестацию. Однако те женщины, которые желают сохранить возможность материнства, не должны подвергаться агрессии со стороны врача. Пациенток необходимо полностью информировать



Рис. 15. Кольпотофотограмма больной Е., 31 год. Через 4 года после родов.

Тактика ведения беременных с неоплазиями шейки матки¹

Результаты исследования		Тактика ведения
Цитология	Кольпоскопия	
LSIL	CIN тяжёлой степени исключена	Во время беременности можно не наблюдать; контроль цитологии и кольпоскопия через 3–4 мес после родов
HSIL	Нельзя исключить CIN тяжёлой степени	Во время беременности контроль цитологии и кольпоскопия 1 раз в 3 мес, через 3–4 мес после родов; после родов биопсия
HSIL и выше (подозрение на рак, клетки рака)	Нельзя исключить инвазивный процесс	Биопсия под контролем кольпоскопии во время беременности

[Врач должен поддержать любое решение пациентки, особенно решение сохранить и доносить беременность, проинформировав женщину о том, какие могут быть последствия и риски.]

о характере течения заболевания и рисках, и **они должны принимать решение**, а не врач. В противном случае будут нарушены свободное волеизъявление и права матери рисковать своим здоровьем ради жизни собственного ребёнка.

Врач должен поддержать любое решение пациентки, особенно решение сохранить и доносить беременность, проинформировав её о том, какие могут быть последствия. Следует документально оформить информированное решение пациентки.

В Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина накоплен **опыт ведения 11ф беременных**, больных преинвазивным, микроинвазивным и глубокоинвазивным раком шейки матки. Он показывает, что практически во всех случаях исход был благоприятен для матери и плода

Исключение составили два случая:

- в первом — больная погибла от прогрессирования рака III стадии через 1,5 года после родоразрешения и сочетанного лучевого лечения;
- во втором — женщину родоразрешили в связи с кровотечением в 26 нед; ребёнок умер через неделю, женщина жива без прогрессирования заболевания после комбинированного лечения.

Исходя из полученного опыта, можно утверждать, что доношивание беременности у больных преинвазивным и микроинвазивным раком шейки матки в условиях периодического контроля за течением процесса **обычно благоприятно завершается** для матери и плода. Риск прогрессирования преинвазивного рака до инвазии, безусловно, существует, как и опасность скрытого процесса, но вероятность их реализации невелика.

При инвазивном раке шейки матки стадии IV возможно доношивание беременности на фоне химиотерапии или после конусовидной ампутации шейки матки с отсрочкой радикального неорганосохраняющего лечения на послеродовой период.

Сама жизнь диктует необходимость налаживания координации действий между онкогинекологами и акушерами-гинекологами. Главное — не отвергать женщину, отказавшуюся от прерывания беременности. Необходимо поддержать её решение и сделать со своей, врачебной стороны всё необходимое — от наблюдения до лечения — во имя **сохранения жизни и матери, и ребёнка**. **SP**

Библиографию см. на с. 132–135.

Литература и источники:

«Сократить долю кесаревых сечений» Радзинский В.Е., Князев С.А.

1. Vogel P., Betrán A.P., Vindeoghe N. et al. Use of the Robson classification to assess caesarean section trends in 21 countries: a secondary analysis of two WHO multicountry surveys // *Lancet, Glob. Health.* 2015. Vol. 3 (5). P. e260–e270. [PMID: 25866355].
2. Пособийский И.И. Краткий учебник акушерства. М., 1922. 320 с.
3. Бакшт Г.А. Абдоминальное родосечение в современном акушерстве. Воронеж, 1934. 208 с.
4. Красовский А. Я. Оперативное акушерство. 4-е изд. СПб., 1889. 378 с.
5. Бумз Э. Рукководство к изучению акушерства: в 28 лекциях. СПб.: Практическая медицина, 1907. 782 с.
6. Жордания И.Ф. Учебник акушерства. М.: Медгиз, 1955. 168 с.
7. Судоплатов П.А. Селепериация. Лубянка и Кремль. 1930–1950-е годы. М.: ОЛМА-ПРЕСС, 1997. 297 с.
8. Краснопольский В.А., Радзинский В. Е. Кесарево сечение. Киев: Здоровье, 1993. 268 с.
9. Das Skalpelli als Geburtsheifer. Der Trend zum Kaiserschnitt scheint unaufhaltsam // *ihre-vorsorge.de/magazin/nachrichten/rente/news-single/article/das-skalpelli-als-geburtshelfer*.html.
10. Christlall J.E. Caesarean section by choice: Constructing a reproductive rights framework for the debate // *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2006. Vol. 94. P. 262–268. [PMID: 16842789].
11. Giguere R. Social determinants of caesarean deliveries in Latin America: a case study of Brazil // *Center for Global Initiatives.* 2007. Vol. 47. P. 17.
12. WHO Statement on Caesarean Section Rates. Geneva: WHO, 2015. 8 p.
13. Lewis L., Hauck V.L., Ritchie S. et al. Australian women's perception of their preparation for and actual experience of a recent scheduled caesarean birth // *Midwifery.* 2014. Vol. 30 (3). P. e131–e136. [PMID: 24455077].
14. Nilkasson B., Georgsson Öhman S., Segerdahl M., Blanck A. Risk factors for persistent pain and its influence on maternal wellbeing after caesarean section // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 2015. Vol. 94 (6). P. 622–628. [PMID: 25714852].
15. Molinaro T.A., Barnhart K.T. Ectopic Pregnancies in Unusual Locations // *Semin. Reprod. Med.* 2007. Vol. 25 (2). P. 123–130. [PMID: 17377899].
16. Hansen A.K., Wisborg K., Uldbjerg N. Risk of respiratory morbidity in term infants delivered by elective caesarean section: cohort study // *BMJ.* 2008. Vol. 336. P. 85–87. [PMID: 18077440].
17. Biasucci G., Rubini M., Riboni S. et al. Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut // *Early Hum. Dev.* 2010. Vol. 86 (1). P. 13–15. [PMID: 20133091].
18. Dominguez-Bello M.G., Costello E.K., Contreras M. et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010. Vol. 107 (26). P. 11971–11975. [PMID: 20566857].
19. Okada H., Kuhn C., Feillet H. et al. The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: an update // *Clin. Exp. Immunol.* 2010. Vol. 160 (1). P. 1–9. [PMID: 20415844].
20. Yilmaz T. Patients have no right to demand C-sections, says Turkish Health Minister // *Hurriyet Daily News*, 20.12.2014. — URL: <http://www.hurriyetdailynews.com/patients-have-no-right-to-demand-c-sections-says-turkish-health-minister.aspx?PageID=238&NID=75861&NewsCatID=341>.
21. Кесарево сечение должно выполняться только при наличии медицинских показаний. Выпуск новостей // *BO3*, 10.04.2015. — URL: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/caesarean-sections/ru/>.
22. Robson M.S. Classification of Caesarean Sections // *Fetal and Maternal Medicine Review.* 2001. Vol. 12 (1). P. 23–39.
23. Орлова В.С., Калашникова И.В., Булгакова Е.В., Воронова Ю.В. Абдоминальное родоразрешение как медицинская социальная проблема современного акушерства // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2013. Т. XLII (4). С. 6–14.
24. Бадаева А.А. Динамика частоты кесарева сечения по Тульской области за 2000–2010 гг.: мультицентровое ретроспективное исследование // *Вестник новых медицинских технологий.* 2014. № 1. — URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMJT/Bulletin/E2014-1/4991.pdf>.
25. Радзинский В.Е., Костин И.Н. Безоплазное акушерство // *Акушерство и гинекология.* 2007. № 5. С. 12–16.
26. Костин И. Н. Резервы снижения репродуктивных потерь в Российской Федерации: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М.: РУДН, 2012. 49 с.

«Новости»

1. McCoy R.C., Demko Z., Ryan A. et al. Common variants spanning PLK4 are associated with mitotic-origin aneuploidy in human embryos // *Science.* 2015. Vol. 348 (6231). P. 235–238. [PMID: 25859044].
2. Martin C., Ahmad I. et al. Mutations in PLK4, encoding a master regulator of centriole biogenesis, cause microcephaly, growth failure and retinopathy // *Nature Genetics.* 2014. Vol. 46 (12). P. 1283–1292. [PMID: 25344692].

«Зонтик для микробиома» Радзинский В.Е., Добрецова Т.А.

1. Blaser M.J. Missing Microbes: How the Overuse of Antibiotics is Fueling Our Modern Plagues. N.Y.: Henry Holt and Co., 2014. 288 p.
2. Hall A.R., Angst D.C., Schiessl K.T., Ackermann M. Costs of antibiotic resistance — separating trait effects and selective effects // *Evol Appl.* 2015. Vol. 8 (3). P. 261–272. [PMID: 25861384].
3. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. Geneva: WHO, 2014. 256 p.
4. Shlaes D.M. Antibiotics. The Perfect Storm. London–N.Y.: Springer, 2013. 106 p.
5. Аргументы. Инструкция по применению. РЛС, 2015. — URL: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_414.htm.

6. Meikumyan A.R., Priputnevich T.V., Ankirskey A.S. Effects of antibiotic treatment on the lactobacillus composition of vaginal microbiota // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2015. Vol. 158 (6). P. 766–768. [PMID: 25894774].
7. Georgieva R., Yocheva L., Tserovska L. et al. Antimicrobial activity and antibiotic susceptibility of Lactobacillus and Bifidobacterium spp. intended for use as starter and probiotic cultures // *Biotechnol. Biotechnol. Equip.* 2015. Vol. 29 (1). P. 84–91. [PMID: 26019620].
8. Morgan X.C., Segata N., Huttenhower C. Biodiversity and functional genomics in the human microbiome // *Trends. Genet.* 2013. Vol. 29 (1). P. 51–58. [PMID: 23140990].
9. Paul L., Reller L.A. Probiotics and the Benefits of Bacteria, and Other Microorganisms // Last Updated, 2015. — URL: <http://www.acupunctureintegrated.com/articles/probiotics-and-the-benefits-of-bacteria-and-other-microorganisms>.
10. World J. Use of probiotics in the fight against Helicobacter pylori // *Gastrointest. Pathophysiol.* 2014. Vol. 5 (4). P. 384–391. [PMID: 25400981].
11. Pattani R. et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile infection among hospitalized patients: systematic review and meta-analysis // *Open Med.* 2013. Vol. 7 (2). P. e56–e67. [PMID: PMC3863752].
12. Kale-Pradhan P.B., Jassal H.K., Wilhelm S.M. Role of Lactobacillus in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis // *Pharmacotherapy.* 2010. Vol. 30 (2). P. 119–126. [PMID: 20099986].
13. Hao Q.L., Dong B.R., Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015. Iss. 2. Art. No. CD006895. [PMID: 25927096].
14. MacPhee R.A., Hummelen R., Bisanz J.E. et al. Probiotic strategies for the treatment and prevention of bacterial vaginosis // *Expert. Opin. Pharmacother.* 2010. Vol. 11 (18). P. 2985–2995. [PMID: 21080853].
15. Women and their microbes, 2015. — URL: <http://womendanthemicrobes.com/>.
16. Urbanik A.C., Cummins J., Brackstone M. et al. Microbiota of human breast tissue // *Appl. Environ. Microbiol.* 2014. Vol. 80 (10). P. 3007–3014. [PMID: 24610844].
17. Rautava S. Early microbial contact, the breast milk microbiome and child health // *J. Dev. Orig. Health. Dis.* 2015. Vol. 8. P. 1–10. [PMID: 26051698].
18. Starling S. Neglected female microbiota research: a "disgrace": congress lights issues // *Nutra.com*, 2015. — URL: <http://www.nutraingredients.com/Research/Neglected-female-microbiota-research-a-disgrace-congress-lights-issues>.
19. Reid G., Bruce A.W. Selection of lactobacilli strains for urogenital probiotic applications // *J. Infect. Dis.* 2001. Vol. 183. P. 77–80. [PMID: 11171021].
20. Hummelen R., Chantalucha J., Butanaya N.L. et al. Lactobacillus rhamnosus GR-1 and L. reuteri RC-14 to prevent or cure bacterial vaginosis among women with HIV // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2010. Vol. 111 (3). P. 245–248. [PMID: 20801446].
21. MacPhee R.A., Hummelen R., Bisanz J.E. et al. Probiotic strategies for the treatment and prevention of bacterial vaginosis // *Expert. Opin. Pharmacother.* 2010. Vol. 11 (18). P. 2985–2995. [PMID: 21080853].
22. O'Hanlon D.E., Moench T.R., Cone R.A. In vaginal fluid, bacteria associated with bacterial vaginosis can be suppressed with lactic acid but not hydrogen peroxide // *BMC Infect. Dis.* 2011. Vol. 11. P. 200. [PMID: 21771337].
23. Brotman R.M., Ravel J., Cone R.A., Zenilman J.M. Rapid fluctuation of the vaginal microbiota measured by Gram stain analysis // *Sex. Transm. Infect.* 2010. Vol. 86. № 4. P. 297–302. [PMID: 20660593].
24. Reid G., Younes J.A., Van der Mei H.C. et al. Microbiota restoration: natural and supplemented recovery of human microbial communities // *Nat. Rev. Microbiol.* 2011. Vol. 9. P. 27–38. [PMID: 21113182].
25. Asaduzzaman S.M., Sonomoto K. Lantibiotics: diverse activities and unique modes of action // *J. Biosci. Biotech.* 2009. Vol. 107. P. 475–487. [PMID: 19935544].
26. Martin R., Suárez J.E. Biosynthesis and degradation of H2O2 by vaginal lactobacilli // *Appl. Environ. Microbiol.* 2010. Vol. 76. P. 400–405. [PMID: 19948869].
27. Cadieux P.A., Burton J., Devillard E., Reid G. Lactobacillus by-products inhibit the growth and virulence of uropathogenic Escherichia coli // *J. Physiol. Pharmacol.* 2009. Vol. 60. P. 13–18. [PMID: 20224146].
28. Banat I.M. et al. Microbial bioisofurans production, applications and future potential // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2010. Vol. 87. P. 27–44. [PMID: 20424836].
29. Cegelski L. et al. Small-molecule inhibitors target Escherichia coli amyloid biogenesis and biofilm formation // *Nat. Chem. Biol.* 2009. Vol. 5. P. 913–919. [PMID: 19915538].
30. Laughton J.M., Devillard E., Heinrichs D.E., Reid G., McCormick J.K. Inhibition of expression of a staphylococcal superantigen-like protein by a soluble factor from Lactobacillus reuteri // *Microbiology.* 2006. Vol. 152. P. 1155–1167. [PMID: 16549678].
31. Liu C.H., Lee S.M., Vanlare J.M. et al. Regulation of surface architecture by symbiotic bacteria mediates host colonization // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008. Vol. 105. P. 3951–3956. [PMID: 18319345].
32. Round J.L., O'Connell R.M., Mazmanian S.K. Coordination of tolerogenic immune responses by the commensal microbiota // *J. Autoimmun.* 2010. Vol. 34. P. J220–225. [PMID: 19963349].
33. Iqbal S.M. et al. Elevated elafin/trappin-2 in the female genital tract is associated with protection against HIV acquisition // *AIDS.* 2009. Vol. 23. P. 1669–1677. [PMID: 19553060].
34. Karczewski J. et al. Regulation of human epithelial tight junction proteins by Lactobacillus plantarum in vivo and protective effects on the epithelial barrier // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* 2010. Vol. 298. P. G851–G859. [PMID: 20224007].
35. Qin H., Zhang Z., Hang X., Jiang Y.L. plantarum prevents enteroinvasive Escherichia coli-induced tight junction proteins changes in intestinal epithelial cells // *BMC. Microbiol.* 2009. Vol. 9. P. 63. [PMID: 19331693].
36. Vujic B. et al. Efficacy of orally applied probiotic capsules for bacterial vaginosis and other vaginal infections: a double-blind, randomized, placebo-controlled study // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013. Vol. 168 (1). P. 75–79. [PMID: 23395559].
37. Gardiner G.E., Heinemann C., Baroja M.L. 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. 191–196.
38. Food Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. London: FAO/WHO, 2001. 53 p.
39. Hill C. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. Vol. 11 (8). P. 506–514. [PMID: 24912386].
40. Martinez R.C. et al. Improved treatment of vulvovaginal candidiasis with fluconazole plus probiotic Lactobacillus rhamnosus GR-1 and Lactobacillus reuteri RC-14 // *Lett. Appl. Microbiol.* 2009. Vol. 48. P. 269–274. [PMID: 19187507].
41. Chew S.Y., Cheah Y.K., Seow H.F. et al. Probiotic Lactobacillus rhamnosus GR-1 and Lactobacillus reuteri RC-14 exhibit strong antifungal effects against vulvovaginal candidiasis-causing Candida glabrata isolates // *J. Appl. Microbiol.* 2015. Vol. 118 (5). P. 1180–1190. [PMID: 25688886].
42. Ostrosky-Zeichner L. Candida glabrata and FKS mutations: witnessing the emergence of the true multi-drug resistant candida // *Clin. Infect. Dis.* 2013. Vol. 56. P. 1733–1734. [PMID: 23487384].
43. Ramsay S., Astill N., Shankland G., Winter A. Practical management of recurrent vulvovaginal candidiasis // *Trends. Urol. Gynecol. Sex. Health.* 2009. Vol. 14. P. 18–22.
44. Черешнев В.А., Морозов А.А., Рамзина И.Н. Биологические бак. и жизнеспособность человека: метод многофункциональной восстановительной биотерапии. М.-Пара, 2000. 168 с.
45. Köhler G.A., Assela S., Reid G. Probiotic Interference of Lactobacillus rhamnosus GR-1 and Lactobacillus reuteri RC-14 with the Opportunistic Fungal Pathogen Candida albicans // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2012. Vol. 2012. Art. No. 636474. [PMID: PMC3395238].

«Эндометриоз: строгие контрверсии» Унянзя А.Л.

1. Johnson N.P., Hummelshoj L. Consensus on current management of endometriosis // *Human. Reproduction.* 2013. Vol. 28. № 6. P. 1552–1558. — URL: <http://www.endometriosis-soc.org/wp-content/uploads/2012/07/Konsensys.pdf>.
2. Seracchioli R., Mabrouk M., Frasca C. et al. Long-term cyclic and continuous oral contraceptive therapy and endometrioma recurrence: a randomized controlled trial // *Fertil. Steril.* 2010. Vol. 93. P. 52–56. [PMID: 18973896].
3. Pearce C.L., Templeman C., Rossing M.A. et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies // *Lancet. Oncol.* 2012. Vol. 13 (4). P. 385–394. [PMID: 22361336].
4. Sayasneh A., Tsivovs D., Crawford R. Endometriosis and ovarian cancer: a systematic review // *ISRN Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 2011. [PMID: 21789283].
5. Kok V.C., Tsai H.J., Su C.F., Lee C.K. The risks for ovarian, endometrial, breast, colorectal, and other cancers in women with newly diagnosed endometriosis or adenomyosis: a population-based study // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2015. Vol. 25 (6). P. 968–976. [PMID: 25893280].
6. Beral V., Doll R., Hermon C. et al. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls // *Lancet.* 2008. Vol. 371 (9609). P. 303–314. [PMID: 18294997].
7. Siskind V., Green A., Bain C., Purdie D. Beyond ovulation: oral contraceptives and epithelial ovarian cancer // *Epidemiology.* 2000. Vol. 11 (2). P. 106–110. [PMID: 11021605].
8. McLaughlin J.R., Rich H.A., Lubinski J. et al. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study // *Lancet. Oncol.* 2007. Vol. 8 (1). P. 26–34. [PMID: 17196508].
9. Bosetti C., Bravi F., Negri E., La Vecchia C. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod. Update.* 2009. Vol. 15 (5). P. 489–498. [PMID: 19414526].
10. Maia H., Casoy J. Non-contraceptive health benefits of oral contraceptives // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health. Care.* 2008. Vol. 13 (1). P. 17–24. [PMID: 17963197].
11. Vercellini P., De Matteis S., Somigliana E. et al. Long-term adjuvant therapy for the prevention of postoperative endometrioma recurrence: a systematic review and meta-analysis // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 2013. Vol. 92. P. 8–16. [PMID: 22846295].
12. Allen C., Hopewell S., Prentice A., Gregory D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. Iss. 2. Art. No. CD004753. [PMID: 19370608].
13. Vercellini P., Crosignani P., Somigliana E. et al. Waiting for Godot: a commonsense approach to the medical treatment of endometriosis // *Hum. Reprod.* 2011. Vol. 26. P. 3–13. [PMID: 21071490].
14. Guzik D.S., Huang L.S., Broadman B.A. et al. Randomized trial of leuprolide versus continuous oral contraceptives in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain // *Fertil. Steril.* 2011. Vol. 95. P. 1568–1573. [PMID: 21300339].
15. Parazzini F., Ferraroni M., Bocciarelli L. et al. Contraceptive methods and risk of pelvic endometriosis // *Contraception.* 1994. Vol. 49 (1). P. 47–55. [PMID: 8137625].
16. Parazzini F., Di Cintio E., Chatenoud L. et al. Oral contraceptive use and risk of endometriosis // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1999. Vol. 106 (7). P. 695–698. [PMID: 10428526].
17. Barba M., Yang L., Schenken H.J. et al. Urinary estrogen metabolites and prostate cancer: a case-control study and metaanalysis // *J. Exp. Clin. Cancer. Res.* 2009. Vol. 28. P. 135. [PMID: 19814782].
18. Yoo H.J., Sepkovic D.W., Bradlow H.L. et al. Estrogen metabolism as a risk factor for head and neck cancer // *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2001. Vol. 124 (3). P. 241–247. [PMID: 11240983].
19. Hevir N., Ribic-Pucelj M., Lanišnik Rižner T. Disturbed balance between phase I and II metabolizing enzymes in ovarian endometriosis: a source of excessive hydroxy-estrogens and ROS? // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2013. Vol. 367 (1–2). P. 74–84. [PMID: 23271716].

20. Barcena de Arellano M.L., Gerick J., Reichelt U. et al. Immunohistochemical characterization of endometriosis-associated smooth muscle cells in human peritoneal endometriotic lesions // *Hum. Reprod.* 2011. Vol. 26 (10). P. 2721–2730. [PMID: 21831994].
21. Maximov P.Y., Lee T.M., Jordan V.C. The discovery and development of selective estrogen receptor modulators (SERMs) for clinical practice // *Curr. Clin. Pharmacol.* 2013. Vol. 8 (2). P. 135–155. [PMID: 23062036].
22. Zhao Y., Gong P., Chen Y. Dual suppression of estrogenic and inflammatory activities for targeting of endometriosis // *Sci. Transl. Med.* 2015. Vol. 7 (271). P. 271–279. [PMID: 25609169].
23. Harada T., Taniguchi F. Dienogest: a new therapeutic agent for the treatment of endometriosis // *Womens. Health. (Lond. Engl.)* 2010. Vol. 6 (1). P. 27–35. [PMID: 20001868].
24. Инструкция к препарату «Жанин». — URL: <http://www.rlsnet.ru/>.
25. Endometriosis: pathogenesis and treatment // Ed. T. Harada. Japan: Springer, 2014. 475 p.
26. Прохорова М.В., Манухин И.Б., Геворкян М.А., Манухина Е.И. Метаболиты эстрогенов у пациенток с наружным генитальным эндометриозом // *Проблемы репродукции.* 2013. № 5. С. 81–84.
27. Mueck A.O., Seeger H., Wallwiener D. Endogenous estradiol metabolism during treatment with oral contraceptives // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2004. Vol. 42 (3). P. 160–164. [PMID: 15049436].
28. Cellier A. Psychobiology of facial attractiveness // *J. Endocrinol. Invest.* 2003. Vol. 26. P. 45–48. [PMID: 12834020].
29. Chapron C. et al. Questioning partners about their adolescent history can identify markers associated with deep infiltrating endometriosis // *Fertil. Steril.* 2011. Vol. 95. P. 877–881. [PMID: 21071024].
30. Seracchioli R., Mabrouk M., Manuzzi L. et al. Post-operative use of oral contraceptive pills for prevention of anatomical relapse or symptom-recurrence after conservative surgery for endometriosis // *Hum. Reprod.* 2009. Vol. 24. № 11. P. 2729–2735. [PMID:].
31. Vercellini P., Viganò P., Somigliana E., Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2014. Vol. 10 (5). P. 261–275. [PMID: 24366116].
32. Maia H., Casoy J., Correia T. et al. Effect of the menstrual cycle and oral contraceptives on aromatase and cyclooxygenase-2 expression in adenomyosis // *Gynecol. Endocrinol.* 2006. Vol. 22 (10). P. 547–551. [PMID: 17135033].
33. Mabrouk M., Solfrini S., Frasca C. et al. A new oral contraceptive regimen for endometriosis management: preliminary experience with 24/4-day drospirenone/ethinylestradiol 3 mg / 20 mcg // *Gynecol. Endocrinol.* 2012. Vol. 28 (6). P. 451–454. [PMID: 22132832].
34. Harada T., Momoeda M., Taketani Y., Hoshiai H., Terakawa N. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial // *Fertil. Steril.* 2008. Vol. 90 (5). P. 1593–1598. [PMID: 18164001].
35. 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. [PMID: 24588662].
36. Viganò P. et al. Principles of phenomics in endometriosis // *Human. Reproduction. Update.* 2012. Vol. 18. P. 248–259. [PMID: 22371314].
37. Becker C.M., Lauffer M.R., Stratton P. World Endometriosis Research Foundation Endometriosis Phenome and Biobanking Harmonisation Project: I. Surgical phenotype data collection in endometriosis research // *Fertil. Steril.* 2014. Vol. 102 (5). P. 1213–1222. [PMID: 25150390].
38. Hediger M.L. et al. Association of endometriosis with body size and figure // *Fertil. Steril.* 2005. Vol. 84. P. 1366–1374. [PMID: 16252521].
39. Lafay Pilet M.C. et al. Deep infiltrating endometriosis is associated with markedly lower body mass index: a 476 case-control study // *Hum. Reprod.* 2012. Vol. 27. P. 265–272. [PMID: 22052227].
40. Vercellini P., Buggio L., Somigliana E. et al. Attractiveness of women with rectovaginal endometriosis: a case-control study // *Fertil. Steril.* 2013. Vol. 99 (1). P. 212–218. [PMID: 22985951].
41. Vercellini P., De Matteis S., Somigliana E. et al. Long-term adjuvant therapy for the prevention of postoperative endometrioma recurrence: a systematic review and meta-analysis // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 2013. Vol. 92 (1). P. 8–16. [PMID: 22846295].
42. Yamazaki K., Xu B., Suganuma I. et al. Dienogest inhibits aromatase and cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E₂ production in human endometriotic stromal cells in spheroid culture // *Fertil. Steril.* 2012. Vol. 97 (2). P. 477–482. [PMID: 22130322].
43. Mita S., Shimizu Y., Sato A. et al. Dienogest inhibits nerve growth factor expression induced by tumor necrosis factor- α or interleukin-1 α // *Fertil. Steril.* 2014. Vol. 101 (2). P. 595–601. [PMID: 24289989].
44. Miyashita M. et al. Dienogest reduces proliferation, aromatase expression and angiogenesis, and increases apoptosis in human endometriosis // *Gynecol. Endocrinol.* 2014. Vol. 30 (9). P. 644–648. [PMID: 24805834].
45. Ruan X., Seeger H., Mueck A.O. The pharmacology of dienogest // *Maturitas.* 2012. Vol. 71 (4). P. 337–344. [PMID: 22364708].
46. Mori T., Ito F. et al. Dienogest reduces HSD17 β expression and activity in endometriosis // *J. Endocrinol.* 2015. Vol. 225 (2). P. 69–76. [PMID: 25705505].
47. Kim S.H., Chae H.D., Kim C.H., Kang B.M. Update on the treatment of endometriosis // *Clin. Exp. Reprod. Med.* 2013. Vol. 40 (2). P. 55–59. [PMID: 23875160].
48. Акушерство и гинекология: Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2014. 731 с.
49. Тихомиров А.Л. Новая концепция возможного патогенеза эндометриоза. Обоснование профилактики // *PMJ.* 2012. № 1. С. 8
50. Wiegartz I., Hommel H.H., Zimmermann T., Kuhl H. Categorical of german women and gynecologists towards long-cycle treatment with oral contraceptives // *Contraception.* 2004. Vol. 69 (1). P. 37–42. [PMID: 14720618].

51. A randomized, two period, crossover, open-label, single-dose, comparative bioavailability study of Laboratorios Leon Farma dienogest/ethinylestradiol 2 mg/0.03 mg tablets and Valette® (Reference) in healthy subjects under fasting conditions / dienogest/ethinylestradiol 2 mg/0.03 mg tablets, fasting study / Laboratorios Leon Farma S.A. Report: 2011–2511 Ver. 1.
52. Curtis K.M. et al. Disruption of the endometrial-myometrial border during pregnancy as a risk factor for adenomyosis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002. Vol. 187 (3). P. 543–544. [PMID: 12237624].
53. Parazzini F., Mais V., Cipriani S. et al. Determinants of adenomyosis in women who underwent hysterectomy for benign gynecological conditions: results from a prospective multicentric study in Italy // *GISE. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2009. Vol. 143 (2). P. 103–106. [PMID: 19232812].
54. Johnson N.P., Hummelshoj L. Consensus on current management of endometriosis // *Human Reproduction*. 2013. Vol. 28. №6. P. 1552–1568. [PMID: 23528916].

«Лечение миомы: вариативность как проблема» Радзинский В.Е., Ордянц И.М., Хорольский В.А.

1. Гинекология: Учебник / под ред. В. Е. Радзинского, А. М. Фукса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1000 с.
2. Сидорова И.С. и др. Современное состояние вопроса о патогенезе, клинике, диагностике и лечении миомы матки у женщин репродуктивного возраста // *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2012. №4. С. 22–28.
3. Freed M.M., Spies J.B. Uterine artery embolization for fibroids: a review of current outcomes // *Semin. Reprod. Med.* 2010. Vol. 28. P. 235–241. [PMID: 20414846].
4. Ishikawa H., Kazutomo Ishi, Serna V.A. et al. Progesterone is essential for maintenance and growth of uterine leiomyomas // *Endocrinology*. 2010. Vol. 151 (6). P. 2433–2442. [PMID: 20375184].
5. Boos Z.A., Reimer P., Matzko M. et al. The Conservative and Interventional Treatment of Fibroids // *Dtsch. Arztebl. Int.* 2014. Vol. 111 (51–52). P. 877–1883. [PMID: 25597366].
6. Ciavattini A., Clemente N., Delli Carpini G. et al. Number and size of uterine fibroids and obstetric outcomes // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2014. Vol. 5. P. 1–5. [PMID: 24803127].
7. Shavell V., Thakur M., Sawant A. et al. Adverse obstetric outcomes associated with sonographically identified large uterine fibroids // *Fertil. Steril.* 2012. Vol. 97. P. 107–110. [PMID: 22100166].
8. Campas P., Levalliant J.M., Fernandez H. Surgical techniques and outcome in the management of submucous fibroids // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 25. P. 332–338. [PMID: 23812380].
9. Chen I. et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist in laparoscopic myomectomy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2011. Vol. 18 (3). P. 303–309. [PMID: 21545958].
10. Metwally M., Cheong Y.C., Horne A.W. Surgical treatment of fibroids for subfertility // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. Iss. 11. Art. No. CD003857. [PMID: 21532222].
11. Falcone T., Parker W.H. Surgical management of leiomyomas for fertility or uterine preservation // *Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 121. P. 856–868. [PMID: 23635687].
12. Sentilhes L., Vayssières C., Beucher G. et al. Delivery for women with a previous caesarean: guidelines for clinical practice from the French College of Gynecologists and Obstetricians (NGOFP) // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013. Vol. 170. P. 25–32. [PMID: 23635687].
13. Миома матки: курс на органосохранение: Информационный бюллетень / В.Е. Радзинский, Г.Ф. Точиев. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2014. С. 3.
14. Lethaby A., Mukhopadhyay A., Naik R. Total versus subtotal hysterectomy for benign gynecological conditions // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. Iss. 4. Art. No. CD004993. [PMID: 22513925].
15. Boos Z.A., Lermann J., Mehlhorn G. et al. Comparison of re-operation rates and complication rates after total laparoscopic hysterectomy (TLH) and laparoscopic-assisted supracervical hysterectomy (LASH) // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2011. Vol. 158. P. 269–273. [PMID: 21620553].
16. Gökşoğlu L. et al. The Effects of Total Abdominal Hysterectomy on Ovarian Function — Serial Changes in Serum Anti-Müllerian Hormone, FSH and Estradiol Levels // *Adv. Clin. Exp. Med.* 2014. Vol. 23 (5). P. 821–825. [PMID: 25491699].
17. Тихомиров А.Л. Миома. Патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения: Монография. М.: МГМСУ, 2013. 319 с.
18. Савицкий А.Г., Савицкий Г.А., Милль К.В. Фундаментальные механические свойства миоциты человека. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2013. 144 с.
19. Mauro A., Martelli A., Berardinelli P. et al. Effect of anti-progesterone RU486 on VEGF expression and blood vessel remodeling on ovarian follicles before ovulation // *PLoS One*. 2014. Vol. 9 (4). P. e95910. [PMID: 24756033].
20. Тихомиров А.Л., Леденкова А.А., Батаева А.Е., Аббасова В.Г. Антагонисты рецепторов прогестерона в структуре комплексного органосохраняющего лечения миомы матки // *Акушерство и гинекология*. 2012. №5. С. 115–119.
21. Duhon N., Madaan S., Sen J. Role of the aromatase inhibitor letrozole in the management of uterine leiomyomas in premenopausal women // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013. Vol. 171. P. 329–332. [PMID: 24103533].
22. Mavrellos D., Ben-Nagi J., Davies A. et al. The value of pre-operative treatment with GnRH analogues in women with submucous fibroids: a double-blind, placebo-controlled randomized trial // *Hum. Reprod.* 2010. Vol. 25. P. 2264–2269. [PMID: 20663795].
23. Manyonda I.T., Bratby M., Horst J.S. et al. Uterine artery embolization versus myomectomy: impact on quality of life results of the FUME (Fibroids of the Uterus: Myomectomy versus Embolization) Trial // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2012. Vol. 35. P. 530–536. [PMID: 21773858].
24. Van der Kooij S.M., Hehenkamp W.J., Birnie E. et al. The effect of treatment preference and treatment allocation on patients' health-related quality of life in the randomized EMMY trial // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013. Vol. 169. P. 69–74. [PMID: 23474384].
25. Gupta J.K., Sinha A., Lumsden M.A. et al. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. Iss. 5. Art. No. CD005073. [PMID: 25541260].

26. Lee M.S., Kim M.D., Jung D.C. et al. Apparent diffusion coefficient of uterine leiomyoma as a predictor of the potential response to uterine artery embolization // *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2013. Vol. 24. P. 1361–1365. [PMID: 23891046].
27. Froeling V., Meckelburg K., Schreier N.F. et al. Outcome of uterine artery embolization versus MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment for uterine fibroids: Long-term results // *Eur. J. Radiol.* 2013. Vol. 82. P. 2285–2289. [PMID: 24075785].
28. Kaup G.R., Spies J.B. The impact of uterine artery embolization on ovarian function // *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2013. Vol. 24. P. 459–467. [PMID: 23384832].
29. Toor S.S., Jaber A., Macdonald D.B. Complication rates and effectiveness of uterine artery embolization in the treatment of symptomatic leiomyomas: a systematic review and meta-analysis // *AJR.* 2012. Vol. 199. P. 1153–1163. [PMID: 23096193].
30. Kamp J.E., David M., Scheurig-Muenkler C. et al. Clinical outcome of magnetic-resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) in the treatment of symptomatic uterine fibroids // *Rofo*. 2013. Vol. 185. P. 136–143. [PMID: 23196835].
31. Rabinovici J., David M., Fukunishi H. et al. Pregnancy outcome after magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) for conservative treatment of uterine fibroids // *Fertil. Steril.* 2010. Vol. 93. P. 199–209. [PMID: 19013566].
32. Trumm C.G., Stahl R., Clevert D.A. et al. Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound treatment of symptomatic uterine fibroids: Impact of technology advancement on ablation volumes in 115 patients // *Invest. Radiol.* 2013. Vol. 48. P. 359–365. [PMID: 23385396].
33. Карева Е.Н. Миофестрион и миомы матки // *Фарматека*. 2010. №14. С. 18–30.
34. Taran F.A. et al. Racial diversity in uterine leiomyoma clinical studies // *Fertil. Steril.* 2010. Vol. 94. P. 1500–1503. [PMID: 19969296].

«Линии жизни» Катаева О.А.

1. Brown B., McKenna S., Siddhi K. et al. The hidden cost of scars: quality of life after skin scarring // *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2008. Vol. 61. P. 1049–1058. [PMID: 18617450].
2. Osman H., Rubetz N., Tamim H. et al. Risk factors for the development of striae gravidarum // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007. Vol. 196 (62). P. e1–5.
3. Kogoj F. Seitrag zur aetiologie und pathogenese der stria cutis distensae // *Arch. Dermatol. Syphilol.* 1925. Vol. 149. P. 667.
4. Agache P., Ovide M.T., Kienzler J.L. et al. Mechanical factors in striae distensae // *Stria Distensae*, Ed. G. Moretting, A. Rebora. Milan: Brocades, 1976. P. 87–96.
5. Kasielska-Trojan A., Sobczak M., Antoszewski B. Risk factors of striae gravidarum // *Int. J. Cosmet. Sci.* 2015. Vol. 37 (2). P. 236–240. [PMID: 25440082].
6. Jeannaire C. A histological study highlighting new targets for stretch mark correction // *IFSCC Magazine*. 2013. Vol. 16 (3). P. 187–191.
7. J-Orn R., Titapant V., Chuenwattana P., Tonitirsin P. Prevalence and associate factors for striae gravidarum // *J. Med. Assoc. Thai*. 2008. Vol. 91 (4). P. 445–451. [PMID: 18556850].
8. Narin R., Nazik H., Narin M.A. et al. Can different geographic conditions affect the formation of striae gravidarum? A multicentric study // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2015. [Epub ahead of print]. [PMID: 26010400].
9. Valente D.S., Zanello R.K., Donatto L.F. et al. Incidence and Risk Factors of Striae Distensae Following Breast Augmentation Surgery: A Cohort Study // *PLoS One*. 2014. Vol. 9 (5). P. e97493. [PMCID: 4028241].
10. Watt F.M., Fujiwara H. Cell-extracellular matrix interactions in normal and diseased skin // *Cold. Spring. Harb. Perspect. Biol.* 2011. Vol. 3 (4). P. a005124. [PMID: 21441589].
11. Pierard G.E., Nizet J.L., Adant J.P. et al. Tensile properties of relaxed excised skin exhibiting striae distensae // *J. Med. Engl. Technol.* 1999. Vol. 23. P. 69–72. [PMID: 10356677].
12. Maiborodin I., Shevela, A., Babko A. et al. Morphologic substantiation of application of cellular technologies for correction of striae // *Health*. 2010. Vol. 2. P. 1430–1436.
13. Satish L., Kathju S. Cellular and molecular characteristics of scarless versus fibrotic wound healing // *Dermatol. Res. Pract.* 2010. Vol. 14. P. 1–11. [PMID: 21253544].
14. Sarnoff D.S. Therapeutic update on the treatment of striae distensae // *J. Drugs. Dermatol.* 2015. Vol. 14 (1). P. 11–12. [PMID: 25607902].
15. Kahir Gungor A.N., Oguz S., Hacıoğlu S. et al. Predictive value of striae gravidarum severity for intraoperative adhesion or uterine scar healing in patients with previous caesarean delivery // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2014. Vol. 27 (13). P. 1312–1315. [PMID: 24134618].
16. Kurt S., Toz E., Canda M.T., Sahin C. Can striae be used as a marker for the prediction of pelvic organ prolapse? // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2014. Vol. 180. P. 116–119. [PMID: 25086755].
17. Yamaguchi K., Suganuma N., Ohashi K. Prevention of striae gravidarum and quality of life among pregnant Japanese women // *Midwifery*. 2014. Vol. 30 (6). P. 595–599. [PMID: 23962637].
18. Patzelt A., Ledermann J., Richter H. et al. In vivo investigations on the penetration of various oils and their influence on the skin barrier // *Skin. Res. Technol.* 2012. Vol. 18 (3). P. 364–369. [PMID: 22092829].
19. Weber T.M., Kausch M., Rippe F. et al. Treatment of xerosis with a topical formulation containing glyceryl glycolate, natural moisturizing factors, and ceramide // *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2012. Vol. 5 (8). P. 29–39. [PMID: 22916312].
20. Tito A., Bimonte M., Carola A. et al. An oil-soluble extract of Rubus idaeus cells enhances hydration and water homeostasis in skin cells // *Int. J. Cosmet. Sci.* 2015. [Epub ahead of print]. [PMID: 25940647].
21. Радзинский В.Е. Лекарственные растения в акушерстве и гинекологии. 8-е изд. М.: Эксмо, 2008. 320 с.
22. Rawlings A.V., Bielefeldt S., Lombard K.J. A review of the effects of moisturizers on the appearance of scars and striae // *Int. J. Cosmet. Sci.* 2012. Vol. 34 (6). P. 519–524. [PMID: 22994859].

23. Summers B., Lategan M. The effect of a topically-applied cosmetic oil on striae distensae // *S. Afr. Fam. Pract.* 2009. Vol. 51. P. 332–336.

«Цервикальный пассиводоль: увернуться от ножа» Бенбеева Т.Н., Бриль Ю.А., Алевеев И.А.

1. Роговская С.И. Актуальные вопросы диагностики и лечения патологии шейки матки // *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2012. №5 (57). С. 5–8.
2. Гинекология: Национальное руководство / под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Мануйкина, Г.М. Савельевой М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 1088 с.
3. Женская консультация: Руководство / под ред. В.Е. Радзинского, М.ГЭОТАР-Медиа, 2010. 472 с.
4. Унаиан А. и др. Хронический цервицит и хронический эндометрит: общие аспекты патогенеза и патогенетической терапии // *Медицинский совет*. 2013. №4–2. С. 88–95.
5. Зароченева Н.В. Заболевания шейки матки при беременности (современные аспекты диагностики и тактика ведения): Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2009. 39 с.
6. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, колпоскопия, эстетическая коррекция: Руководство для практикующих врачей / под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой. М.: Издательство журнала StatusPraesens, 2014. 832 с.
7. Инфекции, передаваемые половым путём (ИППП). Информационный бюллетень №110. ВОЗ, 2010. — URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs110/ru/>.
8. Каприн А.Д., Новикова Е.Г., Трушина О.И., Громова О.П. Скрининг рака шейки матки — нерешённые проблемы // *Исследования и практика в медицине*. 2015. Т. 2. №1. С. 36–41.
9. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Экологические новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «МНИИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2015. 250 с.
10. Jayakumar N.K. Cervicitis: How Often Is It Non-specific // *J. Clin. Diagn. Res.* 2015. Vol. 9 (3). P. EC11–EC12. [PMCID: PMC4413072].
11. Овсянникова Т.В. Заболевания шейки матки. Клиника, диагностика, лечение: Учеб. пособ. для врачей / Т.В. Овсянникова, И.Ю. Макаров, Н.А. Шешукова, И.А. Куликов. М.: МЕДпресс-информ, 2013. 64 с.
12. Fox H., Wells M., Haines and Taylor Obstetrical and Gynaecological pathology, 5th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2003. 255 p.
13. Rosai J. Rosal and Ackerman's Surgical Pathology. 10th ed. St. Louis: Mosby, 2011. 1439 p.
14. Bosch F.X., De Sanjose S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer burden // *Vaccine Monographia*. 2012. Vol. 31. P. 3–13. [PMID: 22807939].
15. Einstein H.M., Schiller J.T., Viscidi R.P. et al. Clinician's guide to human papillomavirus immunology: knowns and unknowns // *Lancet. Infect. Dis.* 2009. Vol. 9 (6). P. 347–356. [PMID: 19467474].
16. Инструкция к препарату «Азитромицин». — URL: <http://www.rlsnet.ru/>.
17. Инструкция к препарату «Секнидазол». — URL: <http://www.rlsnet.ru/>.
18. Рамхатулина М.Р. Эффективность, безопасность и переносимость антимикробных препаратов в терапии ассоциированных урогенитальных инфекций // *Акушерство и гинекология*. 2011. №1. С. 95–100.
19. Мальцева Л.И., Фаррахова Л.Н., Ахметзянова А.В., Нигматулина Л.А. Оценка ВПЧ-ассоциированного хронического цервицита как фактора риска развития рака шейки матки // *Практическая медицина*. 2012. №9 (65). С. 73–76.
20. Kobayashi D., Kusama M., Onda M., Nakahata N. The effect of pantothentic acid deficiency on keratinocyte proliferation and the synthesis of keratinocyte growth factor and collagen in fibroblasts // *J. Pharmacol. Sci.* 2011. Vol. 115 (2). P. 230–234. [PMID: 21258175].
21. Савельева Г.Т. Современные технологии в комплексном обследовании и лечении патологии шейки матки // *Журнал Российского общества акушеров-гинекологов*. 2010. №4. С. 12–19.
22. Качалина Т.С., Шахова Н.М., Качалина О.В., Гребенкина Е.В. Возможности диагностики и лечения ВПЧ-ассоциированных преинвазивных цервикальных неоплазий у женщин репродуктивного возраста в современных условиях // *РМЖ. Женская консультация*. 2014. №14. С. 3–6.
23. Кисей И.Н. и др. Современные представления об этиопатогенезе папилломавирусной инфекции // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2010. №3. С. 10–15.
24. Sazadavari T., Takagi H., Makinoda S. Immune responses against human papillomavirus (HPV) infection and evasion of host defense in cervical cancer // *J. Infect. Chemother.* 2012. Vol. 18 (6). P. 807–815. [PMID: 23171294].
25. Мусаева К.М. Генетические и иммунологические детерминанты доброкачественных заболеваний шейки матки: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2009. 22 с.
26. Перламуртов Ю.Н., Чернова Н.И. Современные подходы в терапии пациентов с папилломавирусной инфекцией гениталий // *Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии*. 2010. №1. С. 25.
27. Прилельская В.И. Патология шейки матки и генитальные инфекции. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 385 с.
28. Радзинский В.Е., Ордянц И.М., Лебедева М.А. Эффективность препарата локального действия для эпителизации шейки матки после радиоловой экцизии // *Акушерство и гинекология*. 2010. №3. С. 58–60.
29. Басисова Б.И. и др. Гинекология: Учебник / под ред. Г.М. Савельевой, В.Г. Бреусенко. 4-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 432 с.

«Двукомпонентная, трижды эффективная» Буданов П.В., Бахтияров К.Р.

1. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. CDC, 2010. — URL: <http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/std-treatment-2010-r5912.pdf>.
2. Aguin T., Akins R.A., Sobel J.D. High-dose vaginal maintenance metronidazole for recurrent bacterial vaginosis: a pilot study // *Sex. Transm. Dis.* 2014. Vol. 41 (5). P. 290–291. [PMID: 24722380].

3. Krasnopolsky V.N., Prilepyskaya V.N., Polatti F. et al. Efficacy of vitamin C vaginal tablets as prophylaxis for recurrent bacterial vaginosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial // *J. Clin. Med. Res.* 2013. Vol. 5 (4). P. 309–315. [PMID: 23864922].
4. Shadia M.A.-A., Aeron A. Bacterial Biofilm: Dispersal and Inhibition Strategies // *SAJ Biotechnology*. 2014. Vol. 1 (1). P. 1–10.
5. Donders G.G., Zozdika J., Rezeberga D. Treatment Of bacterial vaginosis: what we have and what we miss // *Expert. Opin. Pharmacother.* 2014. Vol. 15 (5). P. 645–657. [PMID: 24579850].
6. Ceri H. et al. The Calgary biofilm device: New technology for rapid determination of antibiotic susceptibilities of bacterial biofilms // *J. Clin. Microbiol.* 1999. Vol. 37. P. 1771–1776. [PMID: 10325322].
7. Anahit P. et al. Antibiotic Discovery: Combatting Bacterial Resistance in Cells and in Biofilm Communities // *Molecules*. 2015. Vol. 20. P. 5286–5298. [PMID: 25812150].
8. Flemming H.C., Wingerder J. The biofilm matrix // *Nat. Rev. Microbiol.* 2010. Vol. 8. P. 623–633. [PMID: 20676145].
9. Чеботарь И.В. и др. Антибиотикорезистентность биопленочных бактерий // *Клиническая микробиология и антибиотикотерапия* // *2012*. Т. 14. №1. С. 51–55.
10. Буданов П.В. Эффективное восстановление колонизационной резистентности влагалища: преимущества и ограничения вагинальных лекарственных форм // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2013. Т. 12. №2. С. 56–60.
11. Летева О.И. Терапия рецидивирующего бактериального вагиноза: клинико-микробиологические аспекты // *Акушерство и гинекология*. 2014. №4. С. 88–92.
12. Hywel D. et al. Strategies to Address Low Drug Solubility in Discovery and Development // *Pharmacological Reviews*. 2013. Vol. 65. P. 1315–1499. [PMID: 23383426].
13. Veeran G. et al. Review Water Soluble Polymers for Pharmaceutical Applications // *Polymers*. 2011. — URL: <http://www.mdpi.com/journal/polymers>.
14. Carmona-Ribeiro A.M. et al. Antimicrobial Biomimetics // *Biomimetic Based Applications*. 2011. P. 227–284. — URL: <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/15766.pdf>.
15. Meng Chen et al. Novel Strategies for the Prevention and Treatment of Biofilm Related Infections // *Int. J. Mol. Sci.* 2013. Vol. 14. P. 18488–18501. [PMID: 24018891].
16. Fan L. et al. Preparation and characterization of quaternary ammonium chitosan hydrogels with significant antibacterial activity // *Int. J. Biol. Macromol.* 2015. Vol. 81. P. 141. [PMID: 25895959].
17. Ahire J. et al. 2,3-Dihydroxybenzoic acid electropositive into poly(D,L-lactide) (PDLLA)/poly(ethylene oxide) (PEO) nanofibers inhibited the growth of Gram-positive and Gram-negative bacteria // *Curr. Microbiol.* 2014. Vol. 69 (5). P. 587–593. [PMID: 24934995].
18. Wang Y. et al. Investigation of the role of hydrophilic chain length in amphiphilic perfluoropolyether/poly(ethylene glycol) networks: towards high-performance antifouling coatings // *Biofouling*. 2011. Vol. 27 (10). P. 1139–1150. [PMID: 22087876].
19. Кира Е.Ф. и др. Современные подходы к выбору препарата локального действия в терапии бактериального вагиноза // *Акушерство и гинекология*. 2012. №7. С. 50–55.
20. Hans Verstraeten et al. Antiseptics and disinfectants for the treatment of bacterial vaginosis: A systematic review // *BMC Infect. Dis.* 2012. Vol. 12. P. 148. [PMID: 3458956].
21. Рамхатулина М.Р. Бактериальный вагиноз, ассоциированный с Atorobium. vaginae: современные принципы диагностики и терапии // *Медицинский вестник*. 2012. №3. С. 88–92.
22. Кира Е.Ф. и др. Результаты рандомизированного исследования эффективности и безопасности хлоргексидина и метронидазола при лечении бактериального вагиноза // *Акушерство и гинекология*. 2010. №6. С. 60–67.
23. Anglana F., Oliva C. Bacterial vaginosis prophylaxis with a vaginal device releasing chlorhexidine. Preliminary study // *Milerva. Gynecol.* 2012. Vol. 64 (3). P. 245–251. [PMID: 22635020].
24. Gilbert P., Moore L.E. Cationic antiseptics: diversity of action under a common epithet // *J. Appl. Microbiol.* 2005. Vol. 99 (4). P. 703–715.
25. Ison C.A. et al. Local treatment for bacterial vaginosis // *Br. Med. J.* 1987. Vol. 295. P. 886. [PMID: 3119087].
26. Molteni B. et al. Efficacy and tolerability of a new chlorhexidine-based vaginal gel in vaginal infections // *J. Curr. Med. Res. Opin.* 2004. Vol. 20. P. 849–853. [PMID: 15200742].
27. Радзинский В.Е. и др. Эволюция технологий коррекции генитального биоценоза // *Доктор.Ру. Гинекология. Эндокринология*. 2013. №1 (79). С. 13–18.
28. Радзинский В.Е. и др. Терапия вагинальных инфекций: грани проблемы (международные реалии и российский опыт) // *Доктор.Ру. Гинекология. Эндокринология*. 2013. №7 (85). С. 13–17.
29. Хамонина М.Б. и др. Коррекция и профилактика нарушения биоценоза влагалища у беременных // *Доктор.Ру. Гинекология. Эндокринология*. 2012. №7 (75). С. 78–79.
30. Радзинский В.Е. и др. Эффективная коррекция нарушения биоценоза влагалища вне и во время беременности: почему это важно и что нового? // *Доктор.Ру. Гинекология. Эндокринология*. 2010. №7 (58). С. 20–26.
31. Wang B. et al. Molecular analysis of the relationship between specific vaginal bacteria and bacterial vaginosis metronidazole therapy failure // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2014. Vol. 33 (10). P. 1749–1756. [PMID: 24816815].
32. Deirdre E. et al. Cone Vaginal pH and Microbial Lactic Acid When Lactobacilli Dominate the Microbiota // *PLoS One*. 2013. Vol. 8 (11). P. 74. [PMID: 2423212].
33. Ventolini G. et al. Biofilm formation by vaginal Lactobacillus in vivo // *Med. Hypotheses*. 2015. Vol. 84 (5). P. 417–420. [PMID: 25725906].

«Для меня это слишком вкусно» Катаева О.А., Ахлюкено Е.О.

1. ВОЗ выпускает руководство в отношении возникающей двойной угрозы ожирения и недостаточного питания детей в странах с низким и средним уровнем дохода. ВОЗ, 2013. — URL: http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2013/obesity_undernutrition_20130605/en/.
2. The determinants of health. WHO, 2010. — URL: <http://www.who.int/hia/evidence/doh/en/>.

3. Thomas D. The Mineral Depletion of Foods Available to us as a Nation (1940-2002) // *Nutr. Health*. 2007. Vol. 19 (1–2). P. 21–55. [PMID: 18309763].
 4. Davis D.R., Epp M.D., Rirdan H.D. Changes in USDA Food Composition Data for 43 Garden Crops, 1950 to 1999 // *J. Am. Coll. Nutr.* 2004. Vol. 23 (6). P. 669–682. [PMID: 15637215].
 5. Показатели здоровья матери и ребёнка, деятельности службы охраны детства и родосоположения. Росстат, 2014. — URL: http://www.gks.ru/wps/wscn/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/#.6
 6. World health statistics 2014. Geneva: WHO, 2014. 177 p.
 7. Тютельба В.А. Химический состав и калорийность российских продуктов питания: Справочник. М.: Делфи принт, 2012. 284 с.
 8. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group // *Lancet*. 1991. Vol. 338. P. 131–137. [PMID: 1677062].
 9. Pietrzik K., Bailey L., Shane B. Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics // *Clin. Pharmacol.* 2010. Vol. 49 (8). P. 535–548. [PMID: 20608755].
 10. B vitamins and folate chemistry, analysis, function and effects // *Ed. V.R. Preedy*. London: RSC, 2013. 888 p.
 11. Sun Y., Neelakantan N., Wu Y. Palm Oil Consumption Increases LDL Cholesterol Compared with Vegetable Oils Low in Saturated Fat in a Meta-Analysis of Clinical Trials // *J. Nutr.* 2015. Vol. 145 (7). P. 1549–1558. [PMID: 25995283].
 12. Holmberg S., Thein A. High dairy fat intake related to less central obesity: a male cohort study with 12 years' follow-up // *Scand. J. Prim. Health. Care*. 2013. Vol. 31 (2). P. 89–94. [PMID: 23320900].
 13. Roselli M., Hakansson N.N., Wolk A. Association between dairy food consumption and weight change over 9 y in 19,352 perimenopausal women // *Am. J. Clin. Nutr.* 2006. Vol. 84 (6). P. 1481–1488. [PMID: 17158433].
 14. Chang C.Y., Ke D.S., Chen J.Y. Essential fatty acids and human brain // *Acta. Neurol. Taiwan*. 2009. Vol. 18 (4). P. 231–241. [PMID: 2025990].
 15. Ludvig D.S., Willett W.C. Three daily servings of reduced-fat milk: an evidence-based recommendation? // *JAMA Pediatr.* 2013. Vol. 167 (9). P. 788–789. [PMID: 23818041].
 16. Makrides M., Crosby D.D., Bain E., Crowther C.A. Magnesium supplementation in pregnancy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Iss. 4. Art. No. CD000937. [PMID: 24696187].
 17. Fararouei M., Robertson C., Whittaker 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].
 18. Intermittent Iron and Folic Acid Supplementation in Non-Anaemic Pregnant Women: Guideline. Geneva: WHO, 2012. 26 p.
 19. Rydbeck F., Rahman A., Grand 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].
 20. De-Regil 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. [PMID: PMC4160020].
 21. Kalhan S.C. One-carbon metabolism, fetal growth and longterm consequences // *Nestle Nutr. Inst. Workshop. Ser.* 2013. Vol. 174. P. 127–138. [PMID: 23887111].
 22. De Souza M., Conde C.M., Laflor C.M. et al. N-3 PUFA induce microvascular protective changes during ischemia/reperfusion // *Lipids*. 2015. Vol. 50 (1). P. 23–37. [PMID: 25344627].
 23. Byelashov O.A., Sinclair A.J., Kaur G. Dietary sources, current intakes, and nutritional role of omega-3 docosapentaenoic acid // *Lipid. Technol.* 2015. Vol. 27 (4). P. 79–82. [PMID: 26097290].
 24. Jungheim E.S., Frolava A.I., Jiang H., Riley J.K. Relationship between serum polyunsaturated fatty acids and pregnancy in women undergoing in vitro fertilization // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 98 (8). P. E1364–1368. [PMID: 23780371].
 25. Schmitz G., Ecker J. The opposing effects of n-3 and n-6 fatty acids // *Prog. Lipid. Res.* 2008. Vol. 47. P. 147–155. [PMID: 18198131].
 26. Mor G., Cardenas I., Abrahams V., Guller S. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2011. Vol. 1221. P. 80–87. [PMID: 2140163].
 27. Hofmeyr G.J., Lawrie T.A., Atallah A.N. et al. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Iss. 6. Art. No. CD001059. [PMID: 24960615].
 28. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva: WHO, 2011. 38 p.
 29. Askari G., Iraj B., Salehi-Abargouei A. et al. The association between serum selenium and gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis // *J. Trace. Elem. Med. Biol.* 2015. Vol. 29. P. 195–201. [PMID: 25271187].
 30. Hammeiche F., Vujkovic M., Wijburg W. et al. Increased preconception omega-3 polyunsaturated fatty acid intake improves embryo morphology // *Fertil. Steril.* 2011. Vol. 95 (5). P. 1820–1823. [PMID: 21130435].
 31. Nehra D., Le H.D., Fallon E.M. et al. Prolonging the female reproductive lifespan and improving egg quality with dietary omega-3 fatty acids // *Aging. Cell*. 2012. Vol. 11 (6). P. 1046–1054. [PMID: 22978268].
 32. Inhoff-Kunsch B., Briggs V., Goldenberg T., Ramakrishnan U. Effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake during pregnancy on maternal, infant, and child health outcomes: a systematic review // *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2012. Vol. 26 (1). P. 91–107. [PMID: 22742604].
 33. Carlson S.E., Colombo J., Gajewski B.J. et al. DHA supplementation and pregnancy outcomes // *Am. J. Clin. Nutr.* 2013. Vol. 97. P. 808–815. [PMID: 23426033].
 34. Makrides M., Gibson R.A., McPhee A.J. et al. Investigative Team. Effect of DHA supplementation during pregnancy on maternal depression and neurodevelopment of young children: a randomized controlled trial // *JAMA*. 2010. Vol. 304. P. 1675–1683. [PMID: 20995977].
 35. D'Souza V., Chavan-Gautam P., Joshi S. Counteracting oxidative stress in pregnancy through modulation of maternal micronutrients and omega-3 fatty acids // *Curr. Med. Chem.* 2013. Vol. 20 (37). P. 4777–4783. [PMID: 24274816].
 36. Pietrantoni E., Del Chierico F., Rigon G. et al. Docosa-hexaenoic acid supplementation during pregnancy: a potential tool to prevent membrane rupture and preterm labor // *Int. J. Mol. Sci.* 2014. Vol. 15 (5). P. 8024–8036. [PMID: 24810692].
 37. Innis M.S. Impact of maternal diet on human milk composition and neurological development of infants // *Am. J. Clin. Nutr.* 2014. Vol. 99 (3). P. 734S–741S. [PMID: 24500153].
 38. Campoy C. Omega 3 fatty acids on child growth, visual acuity and neurodevelopment // *Br. J. Nutr.* 2012. Vol. 107. P. S85–S106. [PMID: 22591907].
 39. Food and Agriculture Organization of the United Nations: Fats and Fatty Acids in Human Nutrition: Report of a Joint FAO / WHO Expert Consultation. Rome: FAO, 2011. 50 p.
 40. 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].
 41. Haider B.A., Bhutta Z.A. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. Iss. 11. Art. No. CD00490. [PMID: 23152228].
 42. 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: 22786472].
 43. Mori R., Ota E., Middleton P. et al. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015. Iss. 2. Art. No. CD000230. [PMID: 25927101].
 44. Daly L.E. et al. Folate levels and neural tube defects: implications for prevention // *J. Am. Med. Assoc.* 1995. Vol. 274 (21). P. 1698–1702. [PMID: 7474275].
 45. Trabetti E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardio-cerebrovascular risk // *J. Appl. Genet.* 2008. Vol. 49. P. 267–282. [PMID: 18670064].
 46. Hogeveen M., Blom H.J., den Heijer M. Maternal homocysteine and small-for-gestational-age offspring: systematic review and meta-analysis // *Am. J. Clin. Nutr.* 2012. Vol. 95. P. 130–136. [PMID: 22170376].
- «Презумпция невиновности» Калининко С.Ю., Тюзиков И.А., Тишова Ю.А.**
1. Salmon U.J. Effect of testosterone propionate upon gonadotropic hormone excretion and vaginal smears of human female castrate. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine // *Society for Experimental Biology and Medicine (New York)*. 1937. Vol. 3. P. 488–491.
 2. Burger H.G. Androgen production in women // *Fertil. Steril.* 2002. Vol. 77 (4). P. 3–5. [PMID: 12007895].
 3. Hacker N.F., Gambone J.C., Hobel Hacker C.J. Moore's Essentials of Obstetrics and Gynecology. With STUDENT CONSULT Online Access, 5th ed. China: Elsevier, 2010. 475 p.
 4. Sombornon W., Bell R.J., Davis S.R. Testosterone for peri and postmenopausal women // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. Iss. 4. Art. No. CD004059. [PMID: 16235365].
 5. Тюзиков И.А., Калининко С.Ю., Аветов С.С. Дефицит андрогенов у женщин в урогенитологической практике: патогенетические механизмы, клинические «навыки» и фармакотерапия трансдермальными формами тестостерона // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014. №1. С. 33–43.
 6. Калининко С.Ю., Аветов С.С. Роль андрогенов у женщин: что мы знаем? // *Лечащий врач*. 2010. №8. С. 78–83.
 7. Калининко С.Ю., Аветов С.С., Греков Е.А., Тишова Ю.А. Влияние женской андрогенной недостаточности и её коррекции на нарушение мочеиспускания у женщин в постменопаузе // *Лечащий врач*. 2012. №3. С. 20–24.
 8. Радзинский В.Е., Калининко С.Ю., Аветов С.С. Терапия андрогенами в гинекологической практике // *Вестник РУДН*. 2010. №6. С. 196–204.
 9. Wierman M.E., Art W., Basson R. et al. Androgen Therapy in Women: A Reappraisal: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 99 (10). P. 3489–3510. [PMID: 25279570].
 10. Sturdee D.W. et al. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. // *Climacteric*. 2011. Vol. 14. P. 302–320. [PMID: 21563996].
 11. Tan R.S., Teoh S.H. Testosterone Use in Women: How Safe is it? // *Curr. Drug. Saf.* 2013. Vol. 8 (2). P. 120–127. [PMID: 23713539].
 12. Maclaran K., Panay N. The safety of postmenopausal testosterone therapy // *Women's Health*. 2012. Vol. 8. P. 263–275. [PMID: 22554174].
 13. Калининко С.Ю., Аветов С.С. Индивидуализация выбора заместительной гормональной терапии с учётом разных типов климактерических расстройств (с презумпцией дефицита эстрогенов и андрогенов, по смешанному типу) // *Consilium Medicum*. 2012. Т. 14 (6). С. 80–84.
 14. Калининко С.Ю., Аветов С.С. Применение андрогенов у женщин в климактерическом периоде // *Лечащий врач*. 2009. Т. 3. С. 28–30.
 15. Калининко С.Ю., Аветов С.С., Греков Е.А., Тишова Ю.А. Влияние женской андрогенной недостаточности и её коррекции на нарушение мочеиспускания у женщин в постменопаузе // *Лечащий врач*. 2012. Т. 3. С. 20–24.
 16. Калининко С.Ю., Тюзиков И.А., Греков Е.А., Аветов С.С. Ворслова Л.Ю. Тишова Ю.А. Андрогены и СНМП: мужская гендерность или нерешённая проблема обоих полов? // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2013. Т. 4. С. 40–48.
 17. Prizant H., Gleicher N., Sen A. Androgen actions in the ovary: balance is key // *J. Endocrinol.* 2014. Vol. 222 (3). P. R141–451. [PMID: 25037707].
 18. Gleicher N., Barad D.H., Kushnir V.A. et al. Poor responders and androgen adjuvant treatment: «Still haven't found what I'm looking for...» // *Reprod. Biomed. Online*. 2014. Vol. 29 (5). P. 650–652. [PMID: 25246123].
 19. Loeser A.A. Male hormone in gynaecology and obstetrics and in cancer of the female breast // *Obstet. Gynecol. Surv.* 1948. Vol. 3. P. 363–381. [PMID: 18864063].
 20. Lu Q., Shen H., Li Y., Zhang C. et al. Low testosterone levels in women with diminished ovarian reserve impair embryo implantation rate: a retrospective case-control study // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2014. Vol. 31 (4). P. 485–491. [PMID: 24526354].
 21. Cheng X.B., Jimenez M., Desai R. et al. Characterizing the neuroendocrine and ovarian defects of androgen receptor knockout female mice // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 305 (6). P. E717–726. [PMID: 23880317].
 22. Farrow R. Effects of aromatizable and nonaromatizable androgen treatments on luteinizing hormone receptors and ovulation induction in immature rats // *Biol. Reprod.* 1985. Vol. 33. P. 363–369. [PMID: 2994766].
 23. Murray A.A., Gosden R.G., Allison V., Spears N. Effect of androgens on the development of mouse follicles growing in vitro // *J. Reprod. Fertil.* 1998. Vol. 113. P. 27–33. [PMID: 9713733].
 24. Walters K.A., Allan C.M., Handelsman D.J. Androgen actions and the ovary // *Biol. Reprod.* 2008. Vol. 78. P. 380–389. [PMID: 18003945].
 25. Kim C.H., Howles C.M., Lee H.A. The effect of transdermal testosterone gel pretreatment on controlled ovarian stimulation and IVF outcome in low responders // *Fertil. Steril.* 2011. Vol. 95 (2). P. 679–683. [PMID: 20801436].
 26. González-Comadrán M., Durán M., Solà I. et al. Effects of transdermal testosterone in poor responders undergoing IVF: systematic review and meta-analysis // *Reprod. Biomed. Online*. 2012. Vol. 25 (5). P. 450–459. [PMID: 22999555].
 27. Bosodu J.K., Venetis C.A., Kolibianakis E.M. et al. The use of androgens or androgen-modulating agents in poor responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod. Update*. 2012. Vol. 18 (2). P. 127–145. [PMID: 22307331].
 28. Mskhalaya G., Guskova D., Kalinchenko S. The effects of Oral Testosterone Undecanoate Therapy on Controlled Ovarian Stimulation and IVF Outcomes in Women with Poor Ovarian Response. Oral Presentation ENDO, 2015. March 5–8. San-Diego, California, USA.
 29. Tarttelli M.F. Early prenatal treatment of ewes with testosterone completely masculinises external genitalia of female offspring but has no effects on early body weight changes // *Acta Endocrinologica*. 1986. Vol. 113. P. 153–160. [PMID: 3766047].
 30. Hochkiss A.G., Lambright C.S., Ostby J.S. et al. Prenatal testosterone exposure permanently masculinizes anogenital distance, nipple development, and reproductive tract morphology in female Sprague-Dawley rats // *Toxicological Sciences*. 2007. Vol. 96. P. 335–345. [PMID: 17128470].
 31. Mizuno M., Lobotsky J., Lloyd C.W. et al. Plasma androstenedione and testosterone during pregnancy and in the newborn // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1968. Vol. 28. P. 1133–1142. [PMID: 5676177].
 32. Kelly D.M., Jones T.H. Testosterone and cardiovascular risk in men // *Front Horm Res*. 2014. Vol. 43. P. 1–20. [PMID: 24493294].
 33. Toma M., McAlister F.A., Coglianese E.E. et al. Testosterone supplementation in heart failure: ameta-analysis // *Circ. Heart Fail.* 2012. Vol. 5 (3). P. 315–321. [PMID: 22511747].
 34. Corona G., Rastrelli G., Monami M. et al. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study // *Eur. J. Endocrinol.* 2011. Vol. 165 (5). P. 687–701. [PMID: 2185391].
 35. Araujo A.B., Dixon J.M., Suarez E.A. et al. Clinical review: Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96 (10). P. 3007–3019. [PMID: 21816776].
 36. Ruige J.B., Mahmood A.M., De Bacquer D., Kaufman J.M. Endogenous testosterone and cardiovascular disease in healthy men: ameta-analysis // *Heart*. 2011. Vol. 97 (11). P. 870–875. [PMID: 21177660].
 37. Corona G., Monami M., Rastrelli G. et al. Testosterone and Metabolic Syndrome: A Meta-Analysis Study // *J. Sex. Med.* 2011. Vol. 8 (1). P. 272–283. [PMID: 20807333].
 38. Schoelling C.M. Testosterone and cardiovascular disease // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. Obes.* 2014. Vol. 21 (3). P. 202–208. [PMID: 24722171].
 39. Malkin C.J., Pugh P.J., Morris D. et al. Low serum testosterone and increased mortality in men with coronary heart disease // *Heart*. 2010. Vol. 96. P. 1821–1825. [PMID: 20959649].
 40. Scovel J., Ramasamy R., Kovac J.R. A critical analysis of testosterone supplementation therapy and cardiovascular risk in elderly men // *Can. Urol. Assoc. J.* 2014. Vol. 8 (5–6). P. 356–357. [PMID: 24940464].
 41. Ballarín J., Urban R.J., Kuo Y.F. et al. Risk of Myocardial Infarction in Older Men Receiving Testosterone Therapy // *Ann. Pharmacother.* 2014. Vol. 48 (9). P. 1138–1144. [PMID: 24989174].
 42. Jones T.H., Saad F. The effects of testosterone on risk factors for, and the mediators of, the atherosclerotic process // *Atherosclerosis*. 2009. Vol. 207 (2). P. 316–327. [PMID: 19464009].
 43. Malkin C.J., Pugh P.J., West J.N. et al. Testosterone therapy in men with moderate severity heart failure: a double-blind randomized placebo controlled trial // *Eur. Heart J.* 2006. Vol. 27 (1). P. 57–64. [PMID: 16093267].
 44. Lin E., McCabe E., Newton-Cheh C. et al. Effects of transdermal testosterone on natriuretic peptide levels in women: a randomized placebo-controlled pilot study // *Fertil. Steril.* 2012. Vol. 97 (2). P. 489–493. [PMID: 22137497].
 45. Iellamo F., Voterrani M., Caminiti G. et al. Testosterone therapy in women with chronic heart failure: a pilot double-blind, randomized, placebo-controlled study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. Vol. 56. P. 1310–1316. [PMID: 20888520].
 46. Kalinchenko S.Y., Tishova Y.A., Mskhalaya G.J. et al. Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study // *Clin. Endocrinol (Oxf)*. 2010. Vol. 73 (5). P. 602–612. [PMID: 20718771].
 47. Jones T.H., Arver S., Behre H.M. et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study) // *Diabetes Care*. 2011. Vol. 34. P. 828–837. [PMID: 21386088].
 48. Haring R., Baumeister S.E., Volzke H. et al. Prospective inverse associations of sex hormone concentrations in men with biomarkers of inflammation and oxidative stress // *J. Androl.* 2012. Vol. 33. P. 944–950. [PMID: 22207707].
 49. Corona G., Monami M., Rastrelli G. et al. Type 2 diabetes mellitus and testosterone: A meta-analysis study // *Int. J. Androl.* 2011. Vol. 34. P. 528–540. [PMID: 20969599].
 50. Spoletini I., Vitale C., Pelliccia F. et al. Androgens and cardiovascular disease in postmenopausal women: a systematic review // *Climacteric*. 2014. Vol. 17 (6). P. 625–634. [PMID: 24559253].
 51. Miller K.K. Androgen deficiency: effects on body composition // *Pituitary*. 2009. Vol. 12 (2). P. 116–124. [PMID: 18421580].
 52. Tan R.S., Cook K.R., Reilly W.G. High Estrogen in Men After Injectable Testosterone Therapy: The Low T Experience // *Am. J. Mens. Health*. 2014. Vol. 9 (3). P. 229–234. [PMID: 24928451].
 53. Сухих Т.Т., Сметник В.П., Ильина Л.М. и др. Практические рекомендации по применению заместительной гормональной терапии у женщин в перименопаузе. Ярославль: Литтерра, 2009. 249 с.
 54. Калининко С.Ю., Тюзиков И.А., Ворслова Л.Ю., Тишова Ю.А. Тестостерон и сердечно-сосудистые риски: мифы и новая правда о кардиологической безопасности андрогенозаместительной терапии у мужчин // *Андрология и генитальная хирургия*. 2014. Т. 3. С. 42–51.
 55. Morgentaler A., Lunenfeld B. Testosterone and cardiovascular risk: world's experts take unprecedented action to correct misinformation // *Aging. Male*. 2014. Vol. 17 (2). P. 63–65. [PMID: 24797617].
 56. Guber G.A., Wilkerson J.A. Biliary cirrhosis following the administration of methyltestosterone // *JAMA*. 1968. Vol. 204 (2). P. 170–173. [PMID: 5694548].
 57. Westaby D., Ogle S.J., Paradinas F.J. et al. Liver damage from long-term methyltestosterone // *Lancet*. 1977. Vol. 2 (8032). P. 262–263. [PMID: 69876].
 58. Goodman M.A., Laden A.M. Hepatocellular carcinoma in association with androgen therapy // *Med. J. Aust.* 1977. Vol. 1 (7). P. 220–221. [PMID: 191373].
 59. Lukanova A., Becker S., Hüsing A. et al. Prediagnostic plasma testosterone, sex hormone-binding globulin, IGF-I and hepatocellular carcinoma: etiological factors or risk markers? // *Int. J. Cancer*. 2014. Vol. 134 (1). P. 164–173. [PMID: 23801371].
 60. Davis M.B. The use of testosterone in women with recurrent breast cancer // *J. Tn. State. Med. Assoc.* 1948. Vol. 41 (6). P. 213–218. [PMID: 1886224].
 61. Moen R.K. Methyltestosterone for migraine of women: report of sixty cases // *J. Mich. State. Med. Soc.* 1955. Vol. 54 (5). P. 577–579. [PMID: 14381863].
 62. Parlari E., Travaglini A., Liberale I. et al. Hormonal profile in benign breast disease. Endocrine status of cyclical mastalgia patients // *J. Endocrinol. Invest.* 1988. Vol. 11 (9). P. 679–683. [PMID: 2975963].
 63. Bleier W. Clinical studies of androgen therapy of the myomatous uterus, with special reference to the involution of myoma // *Geburtshilfe. Frauenheilkd.* 1957. Vol. 17 (5). P. 463–468. [PMID: 13438232].
 64. Hickey T.E., Robinson J.L.L., Carroll J.S., Tilley W.D. Minireview: the androgen receptor in breast tissues: growth inhibitor, tumor suppressor oncogene? // *Molecular. Endocrinology*. 2012. Vol. 26. P. 1252–1267. [PMID: 22745190].
 65. Egielene N., Eio T., Linhala M. et al. Androgens inhibit the stimulatory action of 17-estradiol on normal human breast tissue in explant cultures // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97. P. E1116–1127. [PMID: 22535971].
 66. Jung S., Stanczyk F.Z., Eggleston B.L. et al. Endogenous sex hormones and breast density in young women // *Cancer. Epidemiol. Biomarkers. Prev.* 2014. Vol. 24 (2). P. 369–378. [PMID: 25371447].
 67. Prescott J., Thompson D.J., Kraft P. et al. Genome-wide association study of circulating estradiol, testosterone, and sex hormone-binding globulin in postmenopausal women // *PLoS. One*. 2012. Vol. 7 (6). P. e37815. [PMID: 22675492].
 68. Karst-Eppigou S., Dagdimer A., Jades G. et al. Epigenetic mechanisms of breast cancer: an update of the current knowledge // *Epigenomics*. 2014. Vol. 6 (6). P. 651–664. [PMID: 25332580].
 69. Danforth K.N., Eliassen A.H., Tworoger S.S. et al. The association of plasma androgen levels with breast, ovarian and endometrial cancer risk factors among postmenopausal women // *Int. J. Cancer*. 2010. Vol. 126 (1). P. 199–207. [PMID: 19569181].
 70. Hoffing M., Hirschberg A.L., Skoog L. et al. Testosterone inhibits estrogen/progesterone-induced breast cell proliferation in postmenopausal women // *Menopause*. 2007. Vol. 14. P. 183–190. [PMID: 17108847].
 71. Dimitrakakis C., Jones R.A., Liu A., Bondy C.A. Breast cancer incidence in postmenopausal women using testosterone in addition to usual hormone therapy // *Menopause*. 2004. Vol. 11. P. 531–535. [PMID: 15356405].
 72. Villiers T.J., DeGru M.L.S., Haines C.J. et al. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy // *Climacteric*. 2013. Vol. 16 (2). P. 203–204. [PMID: 23488524].
 73. Glaser R.L. Subcutaneous testosterone-anastrozole implant therapy in breast cancer survivors // *American society of clinical oncology breast cancer symposium*. 2010. D. 221.
 74. Glaser R.L., Dimitrakakis C. Rapid response of breast cancer to neoadjuvant intramammary testosterone-anastrozole therapy: neoadjuvant hormone therapy in breast cancer // *Menopause*. 2014. Vol. 21 (6). P. 673–678. [PMID: 2419917].
 75. Glaser R.L., Dimitrakakis C. Reduced breast cancer incidence in women with subcutaneous testosterone, or testosterone with anastrozole: a prospective, observational study // *Matruritas*. 2013. Vol. 76 (4). P. 342–349. [PMID: 24028858].
 76. Liao C., Zhang D., Mungo C. Is diabetes mellitus associated with increased incidence and disease-specific mortality in endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis of cohort studies // *Gynecol. Oncol.* 2014. Vol. 135 (1). P. 163–171. [PMID: 25072931].
 77. Barry J.A., Aziz M.M., Hardman P.J. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod. Update*. 2014. Vol. 20 (5). P. 748–758. [PMID: 24688118].
 78. Zhang Y., Liu H., Yang S. et al. Overweight, obesity and endometrial cancer risk: results from a systematic review and meta-analysis // *Int. J. Biol. Markers*. 2014. Vol. 29 (1). P. e21–29. [PMID: 24170556].

79. Brinton L.A., Felix A.S. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial cancer // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2014. Vol. 142. P. 83–89. [PMID: 23680641].
 80. Shim S.H., Lee S.J., Kim S.N. Effects of hormone replacement therapy on the rate of recurrence in endometrial cancer survivors: a meta-analysis. *Eur. J. Cancer.* 2014. Vol. 50(9). P. 1628–1637.
 81. Табаков Ю.Ю. Рак эндометрия: Руководство для врачей. М.: Практическая медицина, 2009. 172 с.
 82. Maia H.J.R., Maltz A., Fahel P. et al. Detection of testosterone and estrogen receptors in the postmenopausal endometrium // *Maturitas.* 2001. Vol. 38 (2). P. 179–188. [PMID: 11306207].
 83. Gluckmann A., Cherry C.P. The effect of oestrogens, testosterone and progesterone on the induction of cervicovaginal tumours in intact and castrate rats // *Br. J. Cancer.* 1968. Vol. 22 (3). P. 545–562. [PMID: 5681017].
 84. Terada S., Suzuki N., Uchida K. et al. Effects of testosterone on the development of endometrial tumours in female rats // *Gynecol. Obstet. Invest.* 1993. Vol. 36 (1). P. 29–33. [PMID: 8349175].
 85. Miller K.K., Biller B.M., Beauregard C. et al. Effects of testosterone replacement in androgen-deficient women with hypopituitarism: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91 (5). P. 1683–1690. [PMID: 16478814].
 86. Davis S.R. Cardiovascular and cancer safety of testosterone in women // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. Obes.* 2011. Vol. 18. P. 198–203. [PMID: 21415740].
 87. Nachtigall L., Casson P., Lucas J. et al. Safety and tolerability of testosterone patch therapy up to 4 years in surgically menopausal women receiving oral or transdermal estrogen // *Gynecol. Endocrinol.* 2011. Vol. 27. P. 39–48. [PMID: 21142609].
 88. De Villiers T.J., Pines A., Panay N. et al. Updated 2013 International Menopause Society (IMS) recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health // *Climacteric.* 2013. Vol. 16. P. 316–337. [PMID: 23154269].
 89. Al-Imari L., Wolfman W.L. The safety of testosterone therapy in women // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2012. Vol. 34 (9). P. 859–865.
 90. Centola G.M. Inhibition of endometrial carcinoma cell cultures by a synthetic androgen // *Cancer. Res.* 1985. Vol. 45 (12). P. 6264–6267. [PMID: 3877566].
 91. Lizzano F., Guzman G. Estrogen Deficiency and the Origin of Obesity during Menopause // *Biomed. Res. Int.* 2014. Vol. 2014. P. 757461. [PMID: 24734243].
 92. Tandon V.R., Sharma S., Mahajan S. et al. Prevalence of vitamin D deficiency among Indian menopausal women and its correlation with diabetes: A first Indian cross sectional data // *J. Midlife. Health.* 2014. Vol. 5 (3). P. 121–125. [PMID: 23516997].
 93. Le Blanc E.S., Desai M., Perrin N. et al. Vitamin D level and menopause-related symptoms // *Menopause.* 2014. Vol. 21 (11). P. 1197–1203. [PMID: 24736200].
 94. Chang E.M., Kim Y.S., Won H.J. et al. Association between sex steroids, ovarian reserve, and vitamin D levels in healthy nonobese women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 259. P. 2526–2532. [PMID: 24742123].
 95. Tanaka S., Miki Y., Hashimoto C. et al. The role of 5 α -reductase type 1 associated with intratumoral dihydrotestosterone concentrations in human endometrial carcinoma // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2014. Vol. 401C. P. 56–64. [PMID: 25475427].
 96. Glaser R., Kalantiridou S., Dimitrakakis C. Testosterone implants in women: pharmacological dosing for a physiologic effect // *Maturitas.* 2013. Vol. 74. P. 179–184. [PMID: 23265303].
 97. Spoleitini I., Vitale C., Pelliccia F. et al. Androgens and cardiovascular disease in postmenopausal women: a systematic review // *Climacteric.* 2014. Vol. 17 (6). P. 625–634. [PMID: 25459253].
 98. Nachtigall L., Casson P., Lucas J. et al. Safety and tolerability of testosterone patch therapy for up to 4 years in surgically menopausal women receiving oral or transdermal oestrogen // *Gynecol. Endocrinol.* 2011. Vol. 27 (1). P. 39–48. [PMID: 21142609].
 99. Glaser R., Dimitrakakis C. Testosterone therapy in women: myths and misconceptions // *Maturitas.* 2013. Vol. 74 (3). P. 230–234. [PMID: 23380529].
- «Беременность: есть или не есть?» Кокно Н.И.**
1. Darrnton-Hill I., Mkpuru U.C. Micronutrients in pregnancy in low- and middle-income countries // *Nutrients.* 2015. Vol. 7 (3). P. 1744–1768. [PMID: 25763532103].
2. Mistry H.D. et al. Association between maternal micro-nutrient status, oxidative stress, and common genetic variants in antioxidant enzymes at 15 weeks gestation in nulliparous women who subsequently develop preeclampsia // *Free Radic. Biol. Med.* 2015. Vol. 78. P. 147–155. [PMID: 25463281].
3. 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].
4. Eberle C., Ament C. Diabetic and metabolic programming: mechanisms altering the intrauterine milieu // *ISRN Pediatr.* 2012. [PMID: 23213562].
5. Langley-Evans S.C. Fetal programming of CVD and renal disease: animal models and mechanistic considerations // *Proc. Nutr. Soc.* 2013. Vol. 72 (3). P. 317–325. [PMID: 23214251].
6. Sedaghat K. et al. Intrauterine programming // *Iran J. Basic. Med. Sci.* 2015. Vol. 18 (3). P. 212–220. [PMID: 25945232].
7. Christian P., Stewart C.P. Maternal micronutrient deficiency, fetal development, and the risk of chronic disease // *J. Nutr.* 2010. Vol. 140 (3). P. 437–445. [PMID: 20071652].
8. Jou M.Y., Lonnardal B., Phillips A.F. Maternal zinc restriction affects postnatal growth and glucose homeostasis in rat offspring differently depending upon adequacy of their nutrient intake // *Pediatr. Res.* 2012. Vol. 71. P. 228–234. [PMID: 22278188].
9. Rayman M.P. et al. Effect of selenium on markers of risk of pre-eclampsia in UK pregnant women: a randomised, controlled pilot trial // *Br. J. Nutr.* 2014. Vol. 112. P. 99–111. [PMID: 24708917].
10. Kim J. Serum levels of zinc, calcium, and iron are associated with the risk of preeclampsia in pregnant women // *Nutr. Res.* 2012. Vol. 32. P. 764–769. [PMID: 23146773].
11. Patel J. et al. Delivery of maternal thyroid hormones to the fetus // *Trends Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 22. P. 164–170.
12. Barker D.J. In utero programming of chronic disease // *Clin. Sci. (Lond.)*. 1998. Vol. 95 (2). P. 115–128. [PMID: 9680492].
13. Satyanarayana U., Chakrapant U. Biochemistry. 4 ed. Elsevier, 2013. 600 p.
14. Попова Л.Н. и др. Роль микроэлементов при нейроэндокринных нарушениях: обзор литературы // *Вестник Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН.* 2011. №5. С. 216–220.
15. Wahlqvist M.L. et al. Early-life influences on obesity: from preconception to adolescence // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2015. In print. [PMID: 2603763].
16. Li J. et al. A meta-analysis of risk of pregnancy loss and caffeine and coffee consumption during pregnancy // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2015. Vol. 15. P. 268–274. [PMID: 26026343].
17. Chen L.W. Maternal caffeine intake during pregnancy is associated with risk of low birth weight: a systematic review and dose-response meta-analysis // *BMC Med.* 2014. Vol. 19. P. 124–130. [PMID: 25238871].
18. FDA. Caffeine and Your Body. — URL: <http://www.fda.gov/downloads/UCM200805.pdf>.
19. Greenwood D.C. et al. Caffeine intake during pregnancy, late miscarriage and stillbirth // *Eur. J. Epidemiol.* 2010. Vol. 25 (4). P. 275–280. [PMID: 20306287].
20. Fayet F. et al. Avoidance of meat and poultry decreases intakes of omega-3 fatty acids, vitamin B₁₂, selenium and zinc in young women // *J. Hum. Nutr. Diet.* 2014. Vol. 27. P. 135–142. [PMID: 23495729].
21. Foster M. et al. Effect of vegetarian diets on zinc status: a systematic review and meta-analysis of studies in humans // *J. Sci. Food Agric.* 2013. Vol. 93. P. 2362–2371. [PMID: 23595983].
22. Piccoli G.B. et al. Vegan–vegetarian diets in pregnancy: danger or panacea? A systematic narrative review // *BJOG.* 2015. Vol. 122. P. 623–633. [PMID: 25600902].
23. Englund-Ogge L. et al. Maternal dietary patterns and pre-term delivery: results from large prospective cohort study // *BMJ.* 2014. Vol. 3. P. 348–361. [PMID: 24609054].
24. Живоглазова Л.Н. Течение беременности у женщин и состояние новорожденных в зависимости от обеспеченности микроэлементами. Дисс. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2010. 126 с.
25. Czeizel A.E., Dobo M., Vargha P. Hungarian cohort-controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation shows a reduction in certain congenital abnormalities // *Clin. Mol. Teratol.* 2004. Vol. 70 (11). P. 853. [PMID: 15523663].
26. Haider B.A., Bhutta Z.A. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. [PMID: 21532228].
27. Mari G., Hanif F. Fetal Doppler: umbilical artery, middle cerebral artery, and venous system // *Semin Perinatol.* 2008. Vol. 32 (4). P. 252–257. [PMID: 18652923].
28. Moise K.J. The usefulness of middle cerebral artery Doppler assessment in the treatment of the fetus at risk for anemia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 198 (2). P. 161. [PMID: 18226612].
29. Агеева М.И. Диагностическое значение доплерографии в оценке функционального состояния плода: Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2008. 225 с.
30. Dhand H. et al. Middle cerebral artery Doppler indices better predictor for fetal outcome in IUGR // *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India.* 2011. Vol. 61. P. 166–171.
31. Bhutta Z.A. et al. 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].

«Вагинальные инфекции: от ошибок к решениям» Бриль Ю.А.

1. Clinical management guidelines for obstetrici and gynecologists: ACOG Practice Bulletin №72: Vaginitis // *Obstet. Gynecol.* 2006. Vol. 107 (5). P. 1195–1206.
2. Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections — 2008. Geneva: WHO, 2012. 20 p.
3. Довлетханова Э.Р., Межевитинова Е.А. Особенности диагностики и лечения бактериального вагиноза // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2012. №4. С. 53–57.
4. Гинекология: Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, И.Б. Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 704 с.
5. Фофанова Ю.О., Трипленская В.Н. Современные представления об уреагенной и микоплазменной инфекции // *Гинекология.* 2012. №2. С. 4–8.
6. Herzog S.A., Althaus C.L., Heijne J.C. et al. Timing of progression from Chlamydia trachomatis infection to pelvic inflammatory disease: a mathematical modelling study // *BMC Infect. Dis.* 2012. Vol. 12. P. 187. [PMID: 22883253].
7. Haggerty C.L., Taylor B.D. Mycoplasma genitalium: An Emerging Cause of Pelvic Inflammatory Disease // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 2011. P. 959816. [PMID: 22235165].
8. Zoler M.L. M. genitalium demands new STI treatment strategy. — URL: [http://www.edmed-journal.com/index.php?id=3161161type=98&tx_ttnews\[tt_news\]=2165316c&hash=da03e20e36](http://www.edmed-journal.com/index.php?id=3161161type=98&tx_ttnews[tt_news]=2165316c&hash=da03e20e36).
9. Haggerty C.L. Evidence for a role of Mycoplasma genitalium in pelvic inflammatory disease // *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2008. Vol. 21 (1). P. 65–69. [PMID: 18192788].
10. Svenstrup H.F., Fedder J., Kristofersen S.E. et al. Mycoplasma genitalium, Chlamydia trachomatis, and tubal factor infertility — a prospective study // *Fertil. Steril.* 2008. Vol. 90 (3). P. 513–520. [PMID: 17548070].
11. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Проблемы и пути решения этиотропной терапии ВЗОМТ // *Трудный пациент.* 2010. №8. С. 4–9.
12. Workowski K.A., Bolan G.A. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015 // *MMWR. Recomm. Rep.* 2015. Vol. 64 (RR-03). P. 1–137. [PMID: 26042815].

13. Sherrard J., Donders G., White D. European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge // *Int. J. STD AIDS.* 2011. №22. P. 421–429. [PMID: 21795415].
14. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин: Федеральные клинические рекомендации / РОАГ. М.: ФГБУ «НЦГАИП им. акад. В.И. Кулакова», 2013. — URL: <http://www.ncgapir.ru/upload/obrazovanie/6.pdf>.
15. Lanjouw E., Ossewaarde J.M., Stary A. et al. 2010 European guideline for the management of Chlamydia trachomatis infections // *Int. J. STD. AIDS.* 2010. Vol. 21 (11). P. 729–737. [PMID: 21187352].
16. Bissessor M., Tabrizi S.N., Twin J. et al. Macrolide resistance and azithromycin failure in a Mycoplasma genitalium-infected cohort and response of azithromycin failures to alternative antibiotic regimens // *Clin. Infect. Dis.* 2015. Vol. 60 (8). P. 1228–1236. [PMID: 25537875].
17. Antonopoulos S., Acun M., Alexopoulos E.C. et al. Fenticonazole activity measured by the methods of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing and CLSI against 260 Candida vulvovaginitis isolates from two European regions and annotations on the prevalent genotypes. // *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2009. Vol. 53 (5). P. 2181–2184. [PMID: PMC2681495].
18. United Kingdom National Guideline on the Management of Vulvovaginal Candidiasis. Clinical Effectiveness Group British Association of Sexual Health and HIV, 2007. — URL: <http://www.bashh.org/documents/1798.pdf>.
19. Kalkanci A., Güzel A.B., Khalil I.I. et al. Yeast vaginitis during pregnancy: susceptibility testing of 13 antifungal drugs and boric acid and the detection of four virulence factors // *Med. Mycol.* 2012. Vol. 50 (6). P. 585–593. [PMID: 22369624].
20. Kalkanci A., Güzel A.B., Khalil I.I. et al. Yeast vaginitis during pregnancy: susceptibility testing of 13 antifungal drugs and boric acid and the detection of four virulence factors // *Med. Mycol.* 2012. Vol. 50 (6). P. 585–593. [PMID: 22369624].
21. Cohen C.R., Lingappa J.R., Baeten J.M. et al. Bacterial vaginosis associated with increased risk of female-to-male HIV-1 transmission: a prospective cohort analysis among African couples // *PLoS. Med.* 2012. Vol. 9 (6). P. e1001251. [PMID: 2245608].
22. McClelland R.S., Richardson B.A., Hassan W.M. et al. Prospective study of vaginal bacterial flora and other risk factors for vulvovaginal candidiasis // *J. Infect. Dis.* 2009. Vol. 199 (12). P. 1883–1890. [PMID: 19456233].
23. Denslow S.A., Westreich D.J., Fihnhaber C. et al. Bacterial vaginosis as a risk factor for high-grade cervical lesions and cancer in HIV-seropositive women // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2011. Vol. 114 (3). P. 273–277. [PMID: 21683359].
24. Rathod S.D., Krupp K., Klausner J.D. et al. Bacterial vaginosis and risk for Trichomonas vaginalis infection: a longitudinal analysis // *Sex. Transm. Dis.* 2011. Vol. 38 (9). P. 882–886. [PMID: 21844747].
25. King C.C., Jamieson D.J., Wiener J. et al. Bacterial vaginosis and the natural history of human papillomavirus // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 2011. P. 319460. [PMID: 21869857].
26. Allsworth J.E., Peipert J.F. Severity of bacterial vaginosis and the risk of sexually transmitted infection. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 205 (2). P. e1–6. [PMID: 21514555].
27. Patterson J.L., Stull-Lane A., Girerd P.H., Jefferson K.K. Analysis of adherence, biofilm formation and cytotoxicity suggests a greater virulence potential of Gardnerella vaginalis relative to other bacterial-vaginosis-associated anaerobes // *Microbiology.* 2010. Vol. 156 (2). P. 392–399. [PMID: 19910411].
28. Horner P., Blee K., Adams E. Time to manage Mycoplasma genitalium as an STI: but not with azithromycin 1g! // *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2014. Vol. 27 (1). P. 68–74. [PMID: 24325922].
29. Bartlett J.G. The 2014 Hit Parade: Infectious Disease Stories of the Year // *Illinois nurses association.* 2014. — URL: <http://www.illinoisnurses.com/news/detail.do?id=54335>.
30. Тихомиров А.Л. Бактериальный вагиноз. Всегда ли только антибиотик? // *Consilium Medicum.* Т. 13. №6. С. 52–55.
31. Peters B.M., Jabra-Rizk M.A., O'May G.A. Polymicrobial Interactions: Impact on Pathogenesis and Human Disease // *Clin. Microbiol. Rev.* 2012. Vol. 25 (1). P. 193–213. [PMCID: PMC3255964].
32. Taylor-Robinson D., Jensen J.S., Svenstrup H., Stacey C.M. Difficulties experienced in defining the microbial cause of pelvic inflammatory disease // *Int. J. STD. AIDS.* 2012. Vol. 23 (1). P. 18–24. [PMID: 22362682].
33. Schwetke J.R., Lensing S.Y., Sobel J. Intravaginal metronidazole/miconazole for the treatment of vaginal trichomoniasis // *Sex. Transm. Dis.* 2013. Vol. 40 (9). P. 710–714. [PMID: 23945986].
34. Cagayan S., Bravo S.L., Fallame 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 Contraceptives in Obstetrics Gynecology & Infertility. Beijing, China. November 12–15, 2009. — URL: <http://www.comtmed.com/cgi/beijing/oralsC3.aspx>.
35. Menard J.P. Antibacterial treatment of bacterial vaginosis: current and emerging therapies // *Int. J. Womens. Health.* 2011. Vol. 3. P. 295–305. [PMID: 21976983].

«Лишняя головная боль» Балан В.Е., Ильина Л.М., Ковалёва Л.А.

1. MacGregor E.A. Menstrual migraine: a clinical review // *J. Fam. Plann. Reprod. Health Care.* 2007. Vol. 33. P. 36–47. [PMID: 17389095].
2. Stewart W.F., Wood C., Reed M.L. et al. Cumulative lifetime migraine incidence in women and men // *Cephalalgia.* 2008. Vol. 28. P. 1170–1178. [PMID: 18644028].
3. The international classification of headache disorders: 3rd ed. // *Cephalalgia.* 2013. Vol. 33 (9). P. 629–808. [PMID: 23712726].
4. Vetyk K., Saltys J.B., MacGregor A. et al. Menstrual versus non-menstrual attacks of migraine without aura in women with and without menstrual migraine // *Cephalalgia.* 2015. [Epub ahead of print]. [PMID: 25754177].

5. Somerville B.W. The role of estradiol withdrawal in the etiology of menstrual migraine // *Neurology.* 1972. Vol. 22 (4). P. 355–365. [PMID: 5062827].
6. Martin V.T., Bebbhani M. Ovarian Hormones and Migraine Headache: Understanding Mechanisms and Pathogenesis. Part II // *Headache.* 2006. Vol. 46 (3). P. 365–386. [PMID: 16618254].
7. Finocchii C., Ferrari M. Female reproductive steroids and neuronal excitability // *Neurosci. Sci.* 2011. Vol. 32 (1). S31–5. [PMID: 21533709].
8. Tashiro A., Nishida Y., Bereiter D.A. Local group I mGluR antagonists reduce TMJ-evoked activity of trigeminal subnucleus caudalis neurons in female rats // *Neuroscience.* 2015. Vol. 299. P. 125–133. [PMID: 25934040].
9. Dowson-Basoa M.B., Gintzler A.R. 17 β -estradiol and progesterone modulate an intrinsic opioid analgesic system // *Brain. Res.* 1993. Vol. 601. P. 241–245. [PMID: 8381698].
10. Mannix L.K. Menstrual-related pain conditions: dysmenorrhea and migraine // *J. Womens Health.* 2008. Vol. 17. P. 879–891. [PMID: 18537489].
11. Grazziottin A., Zanello P.P. Menstruation, inflammation and comorbidities: implications for women health // *Minerva. Ginecol.* 2015. Vol. 67 (1). P. 21–34. [PMID: 25660431].
12. Smith O.P., Jabbour H.N., Critchley H.O. Cyclooxygenase enzyme expression and E series prostaglandin receptor signalling are enhanced in heavy menstruation // *Hum. Reprod.* 2007. Vol. 22 (5). P. 1450–1456. [PMID: 17264103].
13. Karl N., Betül B., Ertaş M. et al. Impact of sex hormonal changes on tension-type headache and migraine: a cross-sectional population-based survey in 2600 women // *J. Headache. Pain.* 2012. Vol. 13. P. 557–565. [PMID: 22935969].
14. Mueller L. Predictability of exogenous hormone effect on subgroups of migraineurs // *Headache.* 2000. Vol. 40 (3). P. 189–193. [PMID: 10759920].
15. Neri I., Granella F., Nappi R. et al. Characteristics of headache at menopause: A clinico-epidemiologic study // *Maturitas.* 1993. Vol. 17 (1). P. 31–37. [PMID: 16616254].
16. Stewart W.F., Wood C., Reed M.L. et al. Cumulative lifetime migraine incidence in women and men // *Cephalalgia.* 2008. Vol. 28. P. 1170–1178. [PMID: 18644028].
17. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4th ed. WHO, 2010. 121 p.
18. MacGregor E.A. Migraine and use of combined hormonal contraceptives: a review // *J. Fam. Plann. Reprod. Health. Care.* 2007. Vol. 33. P. 159–169. [PMID: 17609742].
19. Ahrendt H.J., Karck U., Pichl T. et al. The effects of an oestrogen-free, desogestrel-containing oral contraceptive in women with cyclical symptoms: Results from two studies on oestrogen-related symptoms and dysmenorrhoea // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health. Care.* 2007. Vol. 12. P. 354–361. [PMID: 17853159].
20. Aisien A.O., Enosalese M.E. Safety, efficacy and acceptability of implantation a single rod implantable contraceptive (etonogestrel) in University of Benin Teaching Hospital // *Niger. J. Clin. Pract.* 2010. Vol. 13 (3). P. 331–335. [PMID: 20857796].
21. Blumenthal P.D., Gemzell-Danielsson K., Marintcheva-Petrova M. Tolerability and clinical safety of Implanon // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health. Care.* 2008. Vol. 13 (1). P. 29–36. [PMID: 18330815].
22. Xu Z., Li Y., Tang S. et al. Current use of oral contraceptives and the risk of first-ever ischemic stroke: A meta-analysis of observational studies // *Thromb. Res.* 2015. [Epub ahead of print]. [PMID: 25936231].
23. Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции. Адаптированный документ «Медицинские критерии приемлемости использования методов контрацепции. БОЗ, 4 издание, 2009». М.: ФГБУ НЦАИПГ, 2012. 241 с.
24. Edlow A.G., Bartz D. Hormonal contraceptive options for women with headache: a review of the evidence // *Rev. Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 3 (2). P. 55–65. [PMID: 20842283].
25. Nappi R.E., Terreno E., Sances G. et al. Effect of a contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest (E2V/DNG) in women with menstrually-related migraine (MRM) // *Contraception.* 2013. Vol. 88 (3). P. 369–375. [PMID: 23453784].
26. Calhoun A.H. A novel specific prophylaxis for menstrual-associated migraine // *South. Med. J.* 2004. Vol. 97. P. 819–822. [PMID: 15455962].
27. Macias G., Merki-Feld G.S., Parke S. et al. Effects of a combined oral contraceptive containing oestradiolvalerate / dienogest on hormone withdrawal-associated symptoms: results from the multicentre, randomised, double-blind, active-controlled HARMONY II study // *J. Obstet. Gynaecol.* 2013. Vol. 33. P. 591–596. [PMID: 23453784].
28. Yamanaka K., Xu B., Suganuma I. et al. Dienogest inhibits aromatase and cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E2 production in human endometriotic stromal cells in spheroid culture // *Fertil. Steril.* 2012. Vol. 97. P. 477–482. [PMID: 22130322].
29. Fraser I.S. et al. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause: pooled analysis of two multinational, randomized, double-blind trials of oestradiolvalerate and dienogest // *Eur. J. Contraception. Reprod. Health. Care.* 2011. Vol. 16. P. 268–269. [PMID: 21774563].
30. Nappi R.E. Association of E2V/DNG as contraceptive choice for a better quality of life of women // *Minerva Ginecol.* 2012. Vol. 64 (1). P. 41–52. [PMID: 2234230].
31. The International Classification of Headache Disorders: 2nd ed. // *Cephalalgia.* 2004. Vol. 24 (1). P. 9–160. [PMID: 14979299].

«Не отвергать и не сдаваться» Князев С.А.

1. Шейна мати, алалиге, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей / под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой. М.: Издательство журнала StatusPraesens, 2014. 832 с.

ПЕРВЫЙ ШАГ В СНИЖЕНИИ ЧАСТОТЫ КЕСАРЕВЫХ СЕЧЕНИЙ — СОБРАТЬ МИРОВУЮ СТАТИСТИКУ



При поступлении на роды женщин относят к группе согласно классификации Робсона



Группа 1

- Роды первые
- 37 нед и более
- Одноплодная беременность
- Головное предлежание плода
- Спонтанная родовая деятельность



Группа 2

- Роды первые
- 37 нед и более
- Одноплодная беременность
- Головное предлежание плода
- Плановые индукция родов или кесарево сечение



Группа 3

- Роды повторные
- 37 нед и более
- Одноплодная беременность
- Головное предлежание плода
- Спонтанная родовая деятельность



Группа 4

- Роды повторные
- 37 нед и более
- Одноплодная беременность
- Головное предлежание плода
- Плановые индукция родов или кесарево сечение



Группа 5

- Роды повторные
- 37 нед и более
- Одноплодная беременность
- Головное предлежание плода



Группа 6

- Роды первые
- 37 нед и более
- Одноплодная беременность
- Тазовое предлежание плода



Группа 7

- Роды повторные
- Одноплодная беременность
- Тазовое предлежание плода
- В том числе рубец на матке



Группа 8

- Многоплодная беременность
- В том числе рубец на матке



Группа 9

- Одноплодная беременность
- Поперечное или косое предлежание плода
- В том числе рубец на матке



Группа 10

- Одноплодная беременность
- 36 нед и менее
- Головное предлежание плода
- В том числе рубец на матке

По мнению экспертов ВОЗ, знание причин кесаревых сечений позволит снизить частоту этого вмешательства во всём мире. Для этого необходимо каждую женщину, поступающую на роды, соотнести с одной из 10 групп по классификации Робсона, а также сделать соответствующую отметку в первичной медицинской документации и в операционном журнале (см. на с. 26).