

АКУШЕРУ-ГИНЕКОЛОГУ – ВРАЧУ И ЧЕЛОВЕКУ

# StatusPraesens

гинекология акушерство бесплодный брак

#6 [29] 12 / 2015 / StatusPraesens

тема  
**№**  
номера

Родзал:  
**территория**  
относительности



ISSN 2074-2347  
9 772074 234773  
15006

Шкала Апгар: войны в родзале • Что может сделать акушер, чтобы помочь женщине пережить перинатальную потерю • Изгнание плода: почему оно происходит? Новое понимание механизма • Бессимптомный бактериальный вагиноз: новые аргументы за лечение • Случай макромастии во время беременности • Новые клинические рекомендации по медикаментозному аборту: наконец-то 2ФФ мг • Дисплазия соединительной ткани. Что это такое и зачем о ней знать акушеру-гинекологу?



## Дорогие коллеги!

Четверть века назад в отрасли произошло событие, которое могло бы остаться незамеченным, если бы не имело столь явного положительного влияния на важнейший показатель — перинатальные исходы. В 1987 году в нашей стране были внедрены **круглосуточные дежурства неонатологов**, что позволило российскому акушерству в должной мере обеспечивать интересы не только матери, но и новорождённого. Вторым, но не менее значимым для страны в целом событием стало создание **перинатальных центров** — учреждений III уровня, где специалисты научились выхаживать преждевременно рождённых, в том числе детей с очень низкой и даже экстремально низкой массой тела. Внедрение в 2012 году новых критериев живорождения стало очередным вызовом медицинскому сообществу, однако уже сегодня можно говорить о том, что **мы справились**. Россия достигла главных Целей тысячелетия, обозначенных ВОЗ, — снижения младенческой и материнской смертности. Произошло это только благодаря консолидации усилий всех специалистов — акушеров-гинекологов, неонатологов, педиатров.

Наше с вами общее дело — заботу о женщине и новорождённом, — на мой взгляд, лучше всего характеризуют слова: «У Бога нет других рук, кроме наших». Однако, чтобы эти руки были действительно надёжными, каждому врачу приходится всю свою профессиональную жизнь учиться, накапливать опыт. Цели тысячелетия достигаются странами, цели личного роста — каждым из нас. Успеха вам, коллеги, на этом пути! Мира, радости, любви!

Главный внештатный специалист-неонатолог  
Министерства здравоохранения РФ,  
и.о. ректора Санкт-Петербургского  
государственного педиатрического  
медицинского университета,  
докт. мед. наук, проф. **Д.О. Иванов**

# status

## гинекология акушерство

#6 [29]

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

Официальное печатное издание Междисциплинарной  
ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС)

МАРС



**Главный редактор:** засл. деятель науки РФ, проф. Виктор Евсеевич Радзинский  
**Директор журнала:** канд. мед. наук Светлана Александровна Маклецова  
**Креативный директор:** Виталий Кристал [vit@ily.ru]  
**Арт-директор:** Алиса Володина. **Исполнительный арт-директор:** Лина Разгулина  
**Заместители руководителя редакции:** Хильда Юрьевна Симоновская, Ольга Александровна Катаева  
**Ответственные редакторы номера:** Ольга Александровна Катаева, Татьяна Анатольевна Добрецова  
**Ответственный секретарь:** Татьяна Анатольевна Добрецова  
**Препресс-директор:** Наталья Левкина  
**Выпускающий редактор:** Марина Зайкова  
**Научные эксперты:** канд. мед. наук Игорь Александрович Алеев, Ольга Дмитриевна Руднева, канд. мед. наук Сергей Александрович Князев  
**Вёрстка:** Юлия Скуточкина. **Инфографика:** Вагим Ильин, Роман Кузнецов, Лина Разгулина, Сергей Зиновьев, Валерий Кудяев  
**Корректоры:** Елена Соседова, Анастасия Валентей  
**Руководитель отдела по сотрудничеству с индустрией:** Юлия Серёгина [ys@praesens.ru]  
**Медицинские и литературные редакторы:** Юлия Бриль, Татьяна Добрецова, Ольга Катаева, Мила Мартынова, Ольга Руднева, Татьяна Рыжова, Татьяна Рябинкина, Хильда Симоновская, Екатерина Серёгина, Маргарита Труш, Надежда Меркевич, Офелия Беттихер, Ирина Ипастова  
**Отдел подписки:** Юлия Митрошенкова [umb@praesens.ru]

Учредитель журнала 000 «Медиабюро Статус презенс» (121615, Москва, Рублёвское шоссе, д. 14, корп. 3, оф. 64). Торговая марка и торговое имя StatusPraesens являются исключительной собственностью 000 «Статус презенс» / Издатель журнала. Журнал печатается и распространяется 000 «Медиабюро Статус презенс» (105082, Москва, ул. Большая Почтовая, д. 26в, стр. 2, оф. 618) / Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций (свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ №ФС 77-34773 от 23 декабря 2008 г.) / Тираж 5000 экз. Цена свободная / Подписано в печать — 30 января 2016 г. / Адрес и телефон редакции: 105082, Москва, ул. Большая Почтовая, д. 26в, стр. 2, бизнес-центр PostelPlaza, офис 618. Почтовый адрес: 105005, Москва, д/я 164. Тел. 8 (499) 346 3902. Интернет-представительство: [www.statuspraesens.ru](http://www.statuspraesens.ru). E-mail: [status@praesens.ru](mailto:status@praesens.ru). Отпечатано в ЗАО «Алмаз-Пресс». Адрес: 109548, Москва, ул. Шосейная, д. 40 / Присланные рукописи и другие материалы не рецензируются и не возвращаются. Редакция оставляет за собой право не вступать в дискуссии. Мнение авторов может не совпадать с позицией редакции. Перепечатка материалов и иллюстраций из журнала возможна с письменного разрешения учредителя. При цитировании (ссылка на журнал «StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак») обязательна. Ответственность за содержание рекламы и публикаций «На правах рекламы» несут рекламодатели. Обложка: Лина Разгулина. В журнале использованы фотоматериалы фотобанков: Shutterstock, iStock, fotolia.

© 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 беларусь

## СОДЕРЖАНИЕ НОМЕРА

7 СЛОВО ГЛАВНОГО  
РЕДАКТОРА

10 НОВОСТИ

13 МЕДПОЛИТ

### Перинатальный центр IV уровня? Да!

Северо-западный федеральный медицинский исследовательский центр  
им. В.А. Алмазова — флагман российской перинатологии  
Маклецова С.А., Катаева О.А.

18

### Appar wars

Шкала Аппар — рабочий инструмент или «перевод стрелок»?  
Кузнецов П.А., Князев С.А., Катаева О.А.

27 CONTRA-VERSION

### Фитоэстрогены: ложный донос на доброго соседа

Безопасность фитоэстрогенов в пери- и постменопаузе  
Радзинский В.Е., Беттихер О.А., Симоновская Х.Ю., Добрецова Т.А.

34

### Сегодня. Завтра будет поздно

Влияние папилломавирусной инвазии на репродуктивное здоровье  
Ледина А.В., Добрецова Т.А., Мартынова М.А., Рябинкина Т.С.



Волна научных публикаций по поводу ключевой роли вирусов в запуске малигнизации в наши дни набирает размах. По мнению ряда авторитетных учёных, каждый пятый рак на Земле имеет вирусную этиологию — около 20% злокачественных опухолей вызваны инфекционными возбудителями: ВПЧ, вирусами гепатитов В и С, вирусом Эпштейна—Барр и др.

Безусловно, в целом степень участия вирусов в трансформации тех или иных тканей различна, однако относительно РШМ налицо вся драматичность взаимосвязи — в большинстве случаев РШМ вызван именно папилломавирусной инвазией, при этом многие авторитетные авторы высказывают мнение, что цервикальный рак всегда — у 100% женщин! — ассоциирован с ВПЧ.

## 45 ЧТО И ТРЕБОВАЛОСЬ ДОКАЗАТЬ



### Огонь, мерцающий в сосудах

Репродуктивное старение женщин и эндотелиальная дисфункция

Юренева С.В., Ильина Л.М., Эбзиева З.Х.

Перименопаузу на протяжении нескольких лет сопровождают вазомоторные нарушения, изменение настроения, ухудшение качества сна, сексуальная дисфункция. Вазомоторная нестабильность, как «лакмусовая бумажка», отражает повышенную чувствительность сердечно-сосудистой системы к дефициту эстрогенов. Обнаружена взаимосвязь между такого рода симптомокомплексом и эндотелиальной дисфункцией, повышением кальцификации аорты, толщины интимы-медии сонной артерии и уровнем маркеров коагуляции и воспаления.

## 56

### Берегись хронического стресса!

Функциональная гиперпролактинемия у молодых женщин

Кузнецова И.В., Рагимова А.А.

## 62

### Научный поиск продолжается

Оптимизация показаний к назначению экзогенного прогестерона: обзор доказательных данных и современных научных представлений

Радзинский В.Е., Манухин И.Б., Труш М.В.

## 71

VIA SCIENTIARUM

### Принцип минимальной достаточности

Фармакотерапия беременных: как можно меньше по количеству и как можно больше местно

Бриль Ю.А., Маклецова С.А.

## 78

### Лифт отправляется вверх

О бактериальном вагинозе как реальной причине последующих воспалительных заболеваний органов малого таза

Духин А.О., Нургалиева Е.В., Ипастова И.Д.

## 87

РАБОТА  
НАД ОШИБКАМИ

### Понятие растяжимости

Дисплазия соединительной ткани в практике акушера-гинеколога: трудности диагностики и их преодоление

Гаспаров А.С., Дубинская Е.Д., Бабичева И.А.

# status Praesens

гинекология акушерство бесплодный брак

СОДЕРЖАНИЕ НОМЕРА

94

## Великолепный век

Здоровье женщин после ЧФ — сохранить и приумножить

Труш М.В., Симоновская Х.Ю.

105

ДИСКУССИОННЫЙ  
КЛУБ

## Психология перинатальной утраты: не навреди

Что важно знать акушеру, чтобы не причинить (действием или бездействием) дополнительной травмы пациентке, переживающей перинатальную утрату

Михайлов А.В., Заманаева Ю.В.

113

ОПЕРАЦИОННАЯ

## Влагалищная миомэктомия: вызов со скамейки запасных

Влагалищная миомэктомия как недоиспользуемая возможность консервативного хирургического лечения миомы матки

Майскова И.Ю., Шалаев О.Н., Григасова О.С., Салимова Л.Я.

119

РОДЗАЛ

## Родовая схватка: контраверсии биомеханики

Гемодинамическая концепция биомеханики родовой схватки человека.

Авторский взгляд

Савицкий А.Г.

127

CASUISTICA

## «Тяжёлый» случай

Клинический случай агрессивной формы макромастии во II триместре беременности

Попкова Т.В., Данелия Е.А., Беева Е.А., Кукарская Е.Ю.

135

КЛИНИЧЕСКИЙ  
ПРОТОКОЛ

## Медикаментозный аборт: новые клинические рекомендации

Клинические рекомендации Минздрава РФ по медикаментозному прерыванию беременности в I триместре

146

ЛИТЕРАТУРА  
И ИСТОЧНИКИ



# родзал — территория вечной битвы

О прицелах векторов современной акушерско-гинекологической статистики



Главный редактор  
проф. Виктор Радзинский

Нобелевский лауреат 2015 года, Светлана Алексиевич, очень хорошо сказала: «Жить странно, непонятно и невыносимо интересно». Именно это чувство — горячий интерес — испытывает всё прогрессивное население планеты, наблюдая динамику численности населения Земли. Вместо прогнозируемых на первую треть XXI века без малого 8,5 млрд в 2014 году живут только 7,3 млрд. Прежде всего потому, что **рождаемость снизилась**, причём практически во всех регионах мира. В современной России численность населения балансирует в пределах 144–146 млн человек.

В 1970 году эксперты ВОЗ планировали за три десятилетия снижение материнской смертности в 2 раза: с тогдашних 500 тыс. женщин, погибающих по причине беременности, в родах и послеродовом периоде, до 250 тыс. В основу расчёта было положено научно обоснованное, доказанное снижение материнской (в 2 раза) и младенческой (в 4 раза) смертности при **увеличении интергенетического интервала** до 2 лет. Дополнительными условиями считали прекращение репродукции у женщин после 40–45 лет в многодетных регионах, а также снижение числа аборт — в малодетных областях.

К сожалению, реализовать концепцию ВОЗ не получилось. Наоборот, в 2000 году материнская смертность возросла на 20% и составила 590 тыс. женщин (!). Зато с начала 2000-х годов сама численность населения начала снижаться, чего категорически не было в 70-е. Причины неочевидны, но демографический тренд ясен — сокращение численности соответствует **росту цивилизованности** на любом континенте. Когда люди осознают необходимость не только выкормить детей, но и обеспечить им образование, возрастает потребность в методиках планирования численности семьи. Это происходит на наших глазах: уже 53% стран мира имеют отрицательный прирост рождаемости — Канада, Штаты, вся Европа, включая Россию.

На протяжении десятилетия численность населения Земли была достаточно стабильной. Убедиться в этом можно, воспользовавшись интернет-анализатором статистики <http://countrysimeters.info/ru/world/>. Безусловно, завораживающее зрелище.



Материнская смертность в России снижается — 232 женщины в 2014 году. Постепенное уменьшение показателя началось около 10 лет назад и происходило без резких девиаций, т.е. без грубых искажений статистики. Этой же тенденции соответствует и **структура причин**: уже 8 лет на первом месте — **экстрагениталь-**

ные заболевания, вполне цивилизованная причина.

Есть основания считать, что реализация Порядка оказания акушерско-гинекологической помощи (Приказ №572н) действительно улучшила родовспоможение в стране. Впервые внедрённая в акушерской службе **маршрутизация** стала основой этого и послужила примером для других специальностей. Концентрация в перинатальных центрах беременных с осложнённым течением гестации, высоким перинатальным риском — основа достигнутых результатов.

Однако есть неприглядная строка в структуре причин материнской смертности — второй год второе место занимает **эклампсия**. А ведь во всём мире с аналогичной позиции на 4-е место эклампсию отодвинула идеология и методика Д.П. Бровкина (магнезиальная терапия) — но ведь нет пророка в своём отечестве, даже если единственный метод эффективной профилактики эклампсии был предложен ещё в 1935 году. У организаторов здравоохранения

по поводу второго места этой довольно легко **управляемой** причины оправданий много: доля беременных, не состоящих на учёте в женской консультации, отказавшиеся от госпитализации пациентки с высоким акушерским риском... Контраргумент: пропорционально участились случаи послеродовой эклампсии! Этому уже нет никаких объяснений, кроме очевидного — **дефицит обследования** и **недостаточная** осмотр-терапия сернокислым магнием.



Есть и другие сложности. По-прежнему не реализуются должным образом положения Приказа №572н о том, что женщины с экстрагенитальными заболеваниями на протяжении всей беременности и послеродового периода необходимо лечить в **профильных учреждениях** и отделениях. Увы! Не получается: беременных боятся, плохо знают, под любым предлогом отказывают в госпитализации — вплоть до отговорки, что в областной многопрофильной больни-

це нет лицензии на родовспоможение. Да не нужна она! Больную беременную с пороком сердца должны лечить в кардиологическом (кардиохирургическом) стационаре. А имеющие лицензию акушеры приедут, сделают кесарево сечение, неонатолог заберёт ребёнка в перинатальный центр. К сожалению, такого положительного опыта в стране мало, и подавляющее число серьёзно больных женщин рожают в родильных домах различного уровня, где есть прекрасные терапевты, но не кардиохирурги.

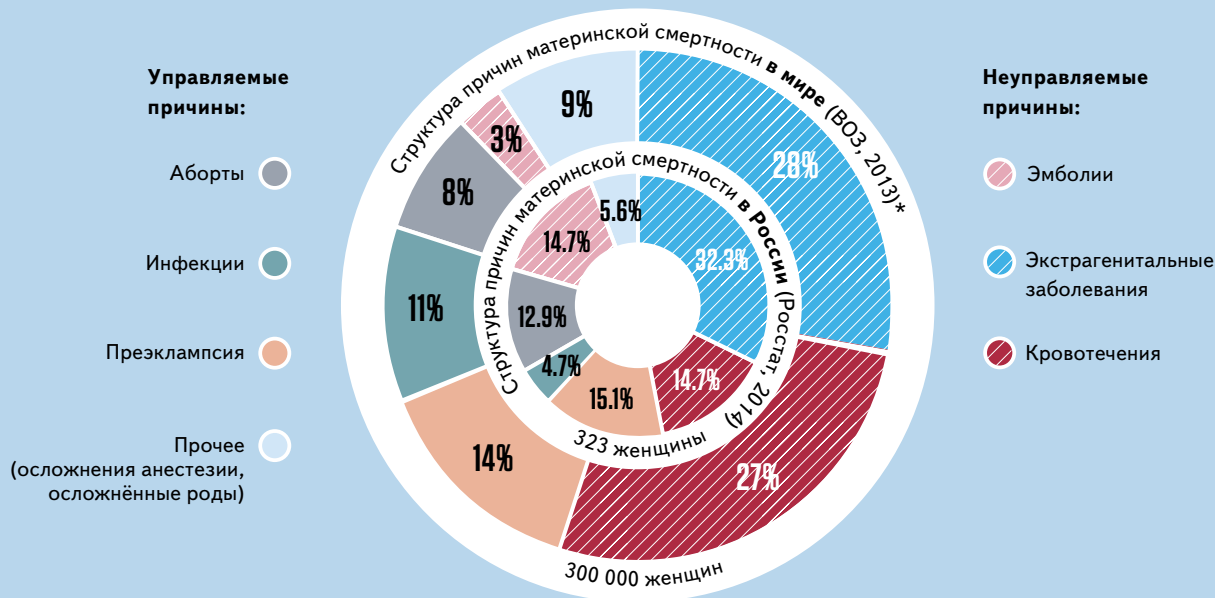
Логика должна быть простой: беременность — не болезнь! Болезнь — стеноз митрального клапана. И лечить надо заболевание, причём в соответствующем учреждении. Это мировой опыт почти 30-летней давности, а в нашей стране до сих пор весьма ощутимо противодействие.



В свою очередь аборт как причина гибели женщин всё ещё **не сдают своих позиций**. Причём чаще всего материнскую

## ЕСТЬ НАД ЧЕМ РАБОТАТЬ

МАТЕРИНСКАЯ СМЕРТНОСТЬ И ЕЁ СТРУКТУРА В РОССИИ И В МИРЕ



\* В 2014 году в мире в связи с беременностью и родами погибли 303 тыс. женщин. Результаты анализа причин материнской смертности пока не опубликованы.

смертность подпитывает именно хирургическое прерывание беременности. Несмотря на снижение общего количества подобных операций в России до 814 тыс. (рекордно низкий показатель 2014 года), важно помнить о недоучтённых эпизодах. Хотя общий тренд очевиден: и на тысячу женщин фертильного возраста, и по отношению к родам их количество действительно снижается. Однако в пересчёте на 100 родов в Евросоюзе 22 аборта, а в России по-прежнему 42,3 — таковы неочевидные причины демографического перекося и снижения репродуктивного потенциала страны. Именно поэтому, как бы ни «проседал» показатель материнской смертности, удельный вес аборт в её структуре почти не изменен.

Согласно данным Минздрава Российской Федерации, легальные медицинские аборты составили 76%, гибели женщин не было. При выкидышах — 13,5% от общего количества прерываний — умерли 13 пациенток. А вот при неуточнённых, внебольничных, возможно криминальных, составивших 4,5%, — умерли семь женщин. Операции по медицинским показаниям составили всего-то 1,2%, зато в результате умерли 10 пациенток. Это чудовищно: мы прерываем беременность по медицинским показаниям, чтобы женщина не умерла потом родами от какого-либо состояния, заложенного в её акушерском риске, а она умирает от **неправильно проведённого аборта!**

Вот почему с точки зрения материнской смертности проблема аборта по медицинским показаниям не менее важна, чем причиняемое им как таковым огромное зло. Из 232 женщин, погибших в 2014 году, 30 (13%) умерли вследствие **прерывания беременности**, причём 10 — каждая третья! — после вмешательства, выполненного **по медицинским показаниям**.



Специфическая для России проблема состоит в том, что у нас **мало подростков**: в 2013 году — всего 18,8% в сравнении, например, с Узбекистаном, где их доля достигает 40%. Каждую минуту в России рожают трёх детей и делают два аборта. Причём 8% операций приходятся на девушек **младше 19 лет**, что для репродуктивного потенциала страны смерти подобно. Самое страшное вот что: 50% подобных ситуаций в этой возрастной группе — **повторные**. Второй пик частоты приходится на расцвет детородного возраста — 25–29 лет.

К сожалению, долгожданное снижение числа аборт происходит не в тех возрастных группах, где особенно важно его добиться. Наши подростки и так не слишком здоровы, а допускание нежеланную беременность и, как следствие, её прерывание у каждого 11–12 подростка до 19 лет, мы усугубляем это нездоровье катастрофически.

Дифференциация показателя числа искусственных прерываний беременности по федеральным округам чрезвычайно интересна. Больше всего их — в Дальневосточном ФО: на 1000 женщин репродуктивного возраста 15–49 лет приходится 41 аборт. В Уральском — 39, в Сибирском — 38. Зато в Северокавказском — только 15, в Центральном — 21, в Южном — 22. Эти данные не только иллюстрируют национальные, культурные и географические особенности, но и **указывают пути** дальнейшего снижения числа аборт. До настоящего времени 67% прерываний беременности

**[ В структуре причин материнской смертности в России первое место уже 8 лет уверенно держат экстрагенитальные заболевания, хотя второе место второй год подряд занимает эклампсия, третье — кровотечения. ]**

в России выполняют калечащим хирургическим способом. И только 8% — медикаментозно; мини-аборты составляют 23,5%.



Само по себе использование ВРТ — будущее всего мира, но никаких «доморощенных» отклонений от существующего вектора в развитии этой области акушерства позволять нельзя.

Недавно из уст солидных врачей, как ни странно, относящих себя к несуществующей специальности «репродуктология» (хотя такой специальности в номенклатуре Министерства здравоохранения Российской Федерации нет), прозвучал следующий тезис: замершую беременность, наступившую в результате ЭКО, якобы следует прерывать только инструментально. Аргументы — очевидно нелепые: дескать, не готова шейка матки. Никакой доказательности эта позиция не имеет, а активность в рамках этой идеологии либо её пропаганда должны быть жёстко пресечены в любых случаях.

Ведь если пациентка обратилась за ЭКО, высока вероятность трубно-перитонеального бесплодия, как правило, **воспалительной** этиологии. Зачем вдруг ей выскабливать эндометрий? Нет, именно после **медикаментозного** аборта фертильность восстанавливается уже в следующем менструальном цикле. Это соображение ещё в 70-х годах прошлого века позволило методике медикаментозного аборта получить статус предпочтительного метода прерывания нежеланной беременности — если без этого обойтись нельзя.



Родзал наших дней, как и в прошлом, передовая, где врачу приходится сражаться и с акушерскими, и, увы, с экстрагенитальными осложнениями беременности и родов. Если не брать в расчёт долгосрочные профилактические стратегии, то мы не можем повлиять на то, какая роженица **окажется** перед нами, с каким здоровьем, анамнезом, рисками.

Зато от согласованности действий и профессионализма всей команды родблока напрямую зависит, кто из этих стен выйдет в мир. Пожелаем всем нам успеха, высокой рождаемости и минимальной смертности.

Залог осуществимости — наша постоянно совершенствуемая квалификация. **SP**

# Н О В О С Т И

Что вреднее —  
сигареты или колбаса?

**Н**овость для любителей бифштекса, свиных отбивных, сосисок и копчёной колбасы. 26 октября 2015 года стало известно, что Международное агентство по изучению рака (МАИР), входящее в состав ВОЗ, оценило канцерогенное воздействие употребления говядины, свинины, баранины, а также их производных — ветчины, колбасы, мясных полуфабрикатов и консервов.

Рабочая группа МАИР изучила материалы более 800 исследований, в рамках которых прослеживали **связь более 12 типов рака с употреблением красного мяса или мясной продукции**. Работа охватила различные страны и группы населения с несхожими рационами питания. Наиболее важные результаты получены в ходе крупномасштабных исследований, проводимых на протяжении последних 20 лет<sup>1</sup>.

22 эксперта из 10 стран тщательно изучили накопленные научные данные и классифицировали красное мясо как вероятно канцерогенное для людей (группа 2А)<sup>2</sup>. «Вероятно» — потому что до сих пор не набрали достаточных фактических данных, доказывающих развитие онкологических заболеваний при употреблении говядины, свинины и других видов мяса. Однако при моделировании

патогенеза теоретическую основу канцерогенного влияния проследили в отношении рака кишечника, поджелудочной железы и простаты<sup>1,2</sup>. Возможная причина опасности — в поликомпонентности мяса. Некоторые из химических веществ, образующихся в процессе приготовления сырого продукта (нитрозамины, полициклические ароматические углеводороды) могут вызывать онкологические заболевания<sup>2</sup>.

Более категоричное мнение сложилось у экспертов относительно продукции, полученной из мяса **после обработки**: засолки, вяления, копчения или других способов консервирования, направленных на усиление вкуса или увеличение срока хранения. Именно поэтому любимые многими сосиски, ветчину, колбасы и вяленое мясо классифицировали как **канцерогенные для людей**, отнеся их к максимально опасной по классификации МАИР группе 1 (вещества и факторы имеют доказательство опасности возникновения опухолей у человека)<sup>2</sup>.

Получается, поедание колбасы так же вредно, как и курение табака, относящегося к этой же группе канцерогенности? Да, только в отличие от табачных изделий на упаковках с мясной нарезкой пока не размещают устрашающие надписи вроде «Минздрав предупреждает: колбаса опасна для вашего здоровья!». Однако многие факты свидетельствуют о том, что употребление мясной продук-

ции (даже всего 50 г ежедневно) **повышает риск колоректального рака на 18%**<sup>1,2</sup>.

Что же теперь делать мясоедам и колбасофилам? Отказаться от любимых блюд или переквалифицироваться в вегетарианцы? Эксперты МАИР не предлагают радикальных мер в виде запрета на такие продукты, тем более что красное мясо имеет важную питательную ценность. Однако пересмотреть свою продуктовую корзину, пожалуй, стоит. По словам директора МАИР доктора Кристофера Уайлда (Christopher Wild), итоги работы подтверждают нынешние рекомендации: **ограничить употребление мяса**<sup>2</sup>. Так что результаты исследования можно использовать для оценки риска и пользы употребления в пищу красного мяса и мясной продукции<sup>1</sup>, ведь их ограничение в рационе может снизить риск заболевания колоректальным раком<sup>3</sup>.

«Подарок»

от ветеринаров

**О**чередной бастион в борьбе с микроорганизмами пал. Исследователи из Южно-Китайского сельскохозяйственного университета обнаружили у кишечной палочки из образца свинины с одной из шанхайских ферм ген устойчивости к колистиметату натрия — резервному антибиотику полимиксиновой группы, к которому пока ещё чувствительны бактерии, вызывающие тяжёлые госпитальные инфекции<sup>4</sup>.

Ген-мутант, названный *MCR-1* (mediated colistin resistance), расположен на плазмиде — кольцевом цитоплазматическом элементе ДНК, и потому способен к горизонтальному переносу от одного вида бактерий к другому. Учёные

[ Мясную продукцию отнесли к максимально опасной по классификации МАИР канцерогенной группе 1 — употребление 50 г (сосисок, ветчины, колбасы) в день повышает риск колоректального рака на 18%. ]



проанализировали сотни проб мясной продукции, и результаты были неутешительны: *MCR-1* присутствовал в 166 образцах свинины из 804, полученных на бойнях, в 78 из 523 — куриного мяса и свинины из магазинов. При этом самое тревожное, что в 16 образцах (мочи, мокроты, жёлчи, дренажной и асцитической жидкости, раневого отделяемого) из 1322, взятых у пациентов клиник, также был обнаружен изменённый ген, причём не только у *Escherichia coli*, но и у синегнойной палочки и *Klebsiella pneumoniae*<sup>4</sup>.

Животноводческие фермы Китая — крупнейший потребитель колестиметата натрия в мире. Крестьяне часто используют антибиотик для профилактики синегнойной инфекции у свиней. Именно поэтому мутация успешно закрепилась в бактериальной популяции и распространяется с огромной скоростью.

Способность к горизонтальному переносу существенно расширяет географию распространения *MCR-1*. Есть данные, что он уже вышел из Китая, попал в соседние страны Юго-Восточной Азии, а также проник в Африку (фермеры из этих регионов также используют колестиметат натрия). Мутировавший ген был выявлен и в Европе, однако до России он пока не добрался.

Специалисты опасаются, что новый ген-мутант повторит судьбу *NDM-1*, кодирующего металло-β-лактамазу. Этот фермент разрушает пенициллины, цефалоспорины, карбопенемы, монобактамы и ряд препаратов других групп. *NDM-1* был обнаружен в Индии в 2009 году у кишечной палочки, протеев, энтеробактерий и клебсиелл и довольно быстро распространился по всему миру<sup>5</sup>.

Эксперты ВОЗ уже давно предупреждают, что увеличение резистентности к противомикробным препаратам способно вернуть нас в доантибиотиковую эру, когда незначительные инфекции могли привести к фатальным последствиям. По приблизительным подсчётам исследователей из Великобритании, в ближайшие 20 лет распространённость инфекционных заболеваний, устойчивых к антибиотикам, значительно возрастёт<sup>6</sup>.

## Эпидемия идиотии: ВОЗ объявляет чрезвычайное положение

Правительства стран мира и ВОЗ бьют тревогу: значительно выросла частота микроцефалии у новорождённых. Заболевание сопровождается уменьшением головного мозга и умственной недостаточностью различной степени тяжести, а средняя продолжительность жизни таких детей — 12–15 лет. Власти ряда стран Южной Америки порекомендовали женщинам в ближайшие 2 года воздерживаться от беременности<sup>7</sup>. На крайние меры правительства вынудило пойти стремительное распространение вируса Зика<sup>\*</sup>.

В целом безобидный, вирус представляет опасность для будущего ребёнка: очевидно, он способен проникать через плаценту и вызывать критические нарушения развития плода<sup>8</sup>.

За 4 мес эпидемии в Бразилии на свет появилось около 4000 детей с микроцефалией, в то время как ранее в среднем рождалось 163 микроцефала в год. Механизм повреждающего



© Iana Kaenla / Shutterstock.com

действия вируса пока не ясен, однако статистика говорит о наличии связи между лихорадкой у матерей и недоразвитостью мозга у новорождённых<sup>7</sup>.

Вирус Зика обнаружили в 1967 году. Его переносчики — комары рода *Aedes*, обитающие в тропических регионах. Долгое время специалисты здравоохранения фиксировали отдельные случаи заболеваний лихорадкой Зика, и лишь в XXI веке стали отмечать более массовые вспышки инфекции. Очевидно, вирус не ограничивается одним гемотрансмиссивным способом передачи: в США был зарегистрирован эпизод заражения вирусом Зика половым путём<sup>8</sup>.

Лихорадка Зика мало чем отличается от других арбовирусных инфекций: у больных незначительно повышается температура тела, появляются лёгкая головная боль, кожная сыпь, миалгия, артралгия, конъюнктивит. Как правило, симптомы слабо выражены, и для лечения инфекции не нужна терапия противовирусными средствами.

**[ Вирус Зика представляет опасность для будущего ребёнка: проникая через плаценту, он способен вызывать критические нарушения развития плода. ]**

На сегодняшний день не существует препарата или вакцины от вируса Зика. Единственный доступный способ борьбы с заражением — истребление переносящих его насекомых<sup>9</sup>.

В Российской Федерации пока не зафиксировано ни одного прецедента заражения вирусом Зика. Нет на территории страны и мест обитания *Aedes*. Тем не менее нельзя исключить завоз инфекции из стран, для которых эта проблема сейчас актуальна. Президент Владимир Путин уже дал распоряжение министру здравоохранения Веронике Скворцовой заняться разработкой препаратов для лечения и профилактики лихорадки Зика<sup>10</sup>. **SP**

\* Зика — лес на территории Уганды, где обитают макаки-резусы, у которых впервые был выделен вирус.



# StatusPraesens

## Мед полит

Для библиографических ссылок

- Маклецова С.А., Катаева О.А. Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова — флагман российской перинатологии // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. — 2015. — №6 (29). — С. 13–17.
- Кузнецов П.А., Князев С.А., Катаева О.А. Шкала Anpar — рабочий инструмент или «перевод стрелок»? // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. — 2015. — №6 (29). — С. 18–25.

# перинатальный центр IV уровня? да!

Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова — флагман российской перинатологии

**Интервью** с главным внештатным специалистом-неонатологом Минздрава России, и.о. ректора Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, докт. мед. наук, проф. Дмитрием Олеговичем **Ивановым** и зам. директора по научной деятельности Института перинатологии и педиатрии Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, зав. кафедрой акушерства и гинекологии Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, докт. мед. наук Ириной Евгеньевной **Зазерской**.

**Беседовали:** канд. мед. наук Светлана Александровна Маклецова, Ольга Александровна Катаева (StatusPraesens)

Ещё в 2000 году ООН инициировала масштабную программу под названием «Цели развития тысячелетия». Всего было намечено восемь целей, реализация которых позволила бы, по мнению экспертов, спасти жизни не менее чем **30 млн детей и 2 млн матерей**. 2015 год был выбран в качестве конечной точки в достижении этих целей.

Сегодня можно уверенно констатировать: Россия достигла успеха в реализации четвёртой (сокращение детской смертности) и пятой (улучшение охраны материнства) целей развития тысячелетия. Показатели материнской и детской смертности в нашей стране снизились в 4,5 и 3 раза соответственно, причём уже в 2014 году по ним мы достигли **национального исторического минимума**.

За этими важными и серьёзными достижениями стоит упорный труд тысяч российских акушеров-гинекологов, неонатологов, педиатров и врачей других специальностей. Однако все эти усилия могли бы оказаться недостаточными, если бы не появились в нашей стране **перинатальные центры**, взявшие на себя львиную долю крайне сложных пациенток.

**В** современной России уже довольно прочно укоренилось представление о трёхуровневой системе оказания медицинской помощи. Учреждения **I уровня** призваны оказывать помощь беременным, роженицам и родильницам, у которых процесс гестации и родов проходит физиологично, что позволяет родоразрешать беременных в условиях центральных районных больниц, избегая длительной транспортировки роженицы. Задача учреждений родовспоможения **III уровня** многократно сложнее — они аккумулируют у себя всех «сложных» женщин: с экстрагенитальными заболеваниями, осложнениями ранних и поздних сроков гестации, высоким риском досрочного родоразрешения. Это позволяет реально минимизировать перинатальные и материнские потери, например при преждевременных

родах. Именно благодаря перинатальным центрам переход с 2012 года на новые критерии живорождения не вылился в провал показателей перинатальной и младенческой смертности.

Однако существуют сверхсложные ситуации, когда и стационары **III уровня** не имеют достаточно возможностей справиться с проблемой. Именно в этих случаях необходимо направить женщину в учреждение, где созданы все условия для оказания высокотехнологичной и высокоспециализированной помощи. Эти учреждения с полным основанием можно назвать **«уровнем IV»** или **«уровнем III+»**. Таких перинатальных центров в стране очень немного, и один из них — Алмазовский перинатальный центр федерального значения.

В России этому перинатальному центру фактически нет равных, по-

скольку здесь созданы **все условия** для оказания помощи беременным в ситуациях, которые на первый взгляд могут показаться безвыходными:

- врождённые и приобретённые пороки сердца;
- врождённая лёгочная гипертензия;
- наличие трансплантированных органов (печень, почка);
- системные заболевания соединительной ткани;
- доброкачественные и злокачественные опухоли гениталий и органов брюшной полости, в том числе после трахелэктомии;
- распространённые формы эндометриоза;
- заболевания крови (в том числе онкологические, тромбофилии, тяжёлые формы аутоиммунной тромбоцитопении).



**Дмитрий Олегович Иванов** — главный внештатный специалист неонатолог Минздрава России, и.о. ректора Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, докт. мед. наук, проф.; до декабря 2015 года — директор Перинатального центра Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова.



**Ирина Евгеньевна Зазерская** — докт. мед. наук, зам. директора по научной деятельности Института перинатологии и педиатрии Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, зав. кафедрой акушерства и гинекологии Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова.

Не менее профессионально в центре организована помощь **плодам и новорождённым**: здесь имеют большой опыт решения ситуации при синдроме фетотетальной гемотрансфузии, гемолитической болезни плода, синдроме фетотетаморфуса, асците, гидронефрозе почек, гидротораксе, гидроцефалии, клапане задней уретры у плода.

Столь серьёзный подход к организации медицинской помощи женщинам, плодам и новорождённым во многом обусловлен принадлежностью перинатального центра к одному из самых авторитетных исследовательских учреждений страны — Северо-Западному федеральному медицинскому исследовательскому центру им. В.А. Алмазова Министерства здравоохранения РФ (руководитель — засл. деятель науки РФ, акад. РАН Евгений Владимирович Шляхто). Здесь 5 лет назад собралась команда энтузиастов, которые, невзирая на многие трудности, запустили работу вновь построенного родовспомогательного учреждения, не побоявшись взять на себя медицинскую помощь наиболее сложным беременным, внутриутробным пациентам и новорождённым, в том числе с ОНМТ и ЭНМТ.

Именно поэтому нашей редакции было особенно интересно побеседовать с теми, кто стоял у истоков работы этого действительно уникального учреждения, — главным внештатным специалистом-неонатологом Министерства здравоохранения РФ проф. Дмитрием Олеговичем **Ивановым** и докт. мед. наук Ириной Евгеньевной **Зазерской**, зам. директора Института перинатологии и педиатрии Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова.

**SP** Приём первых пациенток в Алмазовском перинатальном центре начался 1 ноября 2016 года. Как формировалась концепция его работы?

**Дмитрий Иванов (Д.И.):** Когда перинатальный центр ещё только был в планах, это у многих вызывало удивление — до этого всемирно известный институт кардиологии (база) никогда не занимался беременными и очень мало внимания уделял детям. Тем не менее буквально через 10 дней после открытия в центр поступила женщина с аритмией, требующей

хирургической коррекции. В момент операции у пациентки произошла остановка сердца — пришлось **совместно с бригадой кардиохирургов** выполнять кесарево сечение. Более того, одновременно с матерью остановка сердца произошла и у ребёнка. Только благодаря синхронности работы всей бригады — кардиохирургов и неонатологов — удалось спасти обоих пациентов.

Вот тогда вместе с этим пришло **чёткое понимание необходимости** такого центра, а заодно и осознание, зачем мы нужны. Сама собой образовалась ясная концепция: командная работа разных специалистов — всех, кто необходим, чтобы не очень здоровая, мягко скажем, женщина смогла всё же родить ребёнка и выжить.

**SP** Мы знаем, что всегда сложно налаживать междисциплинарное взаимодействие. Наверное, это было непросто — организовать командную работу?

**Д.И.:** Да, безусловно, хотя сам перинатальный центр построили довольно быстро, предстоял ещё большой путь, в том числе касающийся **формирования коллектива**. Ведь изначально это были представители различных медицинских профессий, врачи, которым необходимо было учиться слышать и понимать друг друга. И этот этап был успешно преодолен.

Мне кажется, самое главное, что способно сплотить коллектив и дать стимул к движению вперёд, — чувство товарищества. Кстати, основной костяк перинатального центра сложился ещё на этапе планирования центра, то есть гораздо раньше, чем появилось здание и начался приём пациенток. Именно тогда **сформировался коллектив** ведущих и старших медицинских сестёр запланированных отделений. И стоит особо подчеркнуть, что за 5 лет работы центра этот костяк сохранился.

В этой связи весьма показательным моментом, свидетельствующим о том, что нам удалось выстроить по-настоящему командную работу, я считаю, например, такой: в 2014 году в Алмазовском перинатальном центре были пролечены пациентки из **58 российских регионов** — это были женщины с тяжелейшими заболеваниями сердца, оперированными пороками, искусственным



клапаном, лёгочной гипертензией, с опухолями. Фактически это те женщины, которые **ранее даже планировать** детей не могли вообще (или рисковали погибнуть, пополнив статистику материнской смертности от экстрагенитальных заболеваний), но сегодня получили реальный шанс стать матерями.

**Ирина Зазерская (И.З.):** Этот момент важно отметить отдельно: в центр приезжают пациентки, имеющие высочайший риск погибнуть во время родов или после родоразрешения (тяжёлая лёгочная гипертензия), прекрасно осознающие этот риск, но принимающие решение рожать. И каждый раз, когда происходит выписка такой пациентки с новорождённым из центра, для всего персонала это огромная победа, праздник и ещё одно доказательство того, что такое учреждение нашей стране необходимо.

**СП** Кого-то операции по имплантации кардиостимуляторов были в диковинку. Сегодня эти девочки выросли и благодаря вашему центру в том числе получили реальную возможность стать матерями здоровых детей. Расскажите об этом.

**И.З.:** Первый приведённый Дмитрием Олеговичем пример — как раз из этой серии, там женщине имплантировали кардиостимулятор. И с каждым годом наш положительный опыт ведения таких пациентов растёт — предполагаю, что скоро он станет рутинным.

**СП** Известно, что в Алмазовский перинатальный центр поступают пациентки с наиболее тяжёлыми заболеваниями. Там, где другие лишь разводят руками, вы — действуете. С какими болезнями приходится работать?

**Д.И.:** Отвечая на этот вопрос, хочется напомнить, что Россия — одна из 14 стран мира, которым всё же удалось достигнуть целей тысячелетия — снижения материнской и перинатальной смертности. И одним из факторов, позволивших приблизить этот момент, стала организация специализированных учреждений III уровня — перинатальных центров. Качество медицинской помощи женщинам, страдающим экстрагенитальными заболеваниями, в немалой степени зависит **от опыта врачей.**



## Самый крупный исследовательский центр РФ

НИИ кардиологии им. В.А. Алмазова был открыт в 1980 году, а в 2006 году ввиду существенного расширения спектра оказываемой медицинской помощи он был переименован в Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. Дальнейшее многоступенчатое расширение и строительство нескольких новых корпусов (в том числе перинатального центра в 2010 году) было закреплено в новом наименовании учреждения: сначала он стал Федеральным медицинским исследовательским центром им. В.А. Алмазова Минздрава РФ (2013), а затем — Северо-Западным федеральным медицинским исследовательским центром им. В.А. Алмазова Минздрава РФ (2015).

Сегодня Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова по праву считается **одним из крупнейших** федеральных научно-лечебных учреждений РФ, оказывающим медицинскую помощь по ОМС, на платной основе, а также высокотехнологичную медицинскую помощь. Сегодня СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава РФ — это динамично развивающееся учреждение. Последние годы стали для центра решающими: расширяется как научная, так и клиническая сфера деятельности, открываются новые научные подразделения. В настоящее время в центре работают шесть научно-исследовательских институтов, в 2010 году, как уже было сказано, введён в эксплуатацию перинатальный центр, а в 2011 году после реконструкции — лечебно-реабилитационный комплекс. В 2014 году филиалом центра стал Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. А.Л. Поленова.

С 2001 года центром бессменно руководит **Евгений Владимирович Шляхто** — акад. РАН, засл. деятель науки РФ, президент Российского кардиологического общества, главный кардиолог Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа.



[ Основу концепции современной перинатальной медицины составляет важное условие — новорождённого никуда не следует транспортировать, вся необходимая помощь должна быть оказана на месте. ]

**И.З.:** Если в качестве примера привести распространённость пороков сердца в целом в популяции, станет понятно, что этих пациенток **не так много**, а потому и специалисты, умеющие лечить таких женщин, как правило, должны быть сконцентрированы на крупных клинических базах. У нас такие специалисты есть\*.

Кроме пороков и других заболеваний сердца, лёгочной гипертензии, к нам поступают пациентки с опухолями различной локализации (лимфома, рак молочной железы, рак шейки матки), многими эндокринными заболеваниями (сахарный диабет, болезни щитовидной железы).

\* Согласно действующему Приказу Минздрава России №572н кардиохирургическую помощь следует оказывать пациенткам в профильных учреждениях, кардиоцентрах, один из них — Алмазовский перинатальный центр. Тем он и уникален. (Примеч. гл. ред.)

**SP** Одна из острейших проблем современности — **недоношенные дети** и последствия преждевременных родов для их здоровья. И если выживаемость недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ сегодня повсеместно растёт, то вот с отдалёнными осложнениями недоношенности есть сложности. Как сегодня удаётся решать вопросы снижения инвалидности у этих пациентов на уровне страны?

**Д.И.:** К сожалению, на сегодняшний день в проблеме недоношенности гораздо больше вопросов, чем ответов. И проблемных точек здесь гораздо больше, чем выживаемость и инвалидность. Например, один из аспектов — **реальная частота** недоношенности. Так, в США, по официальной статистике, недоношенность беременных наблюдают **в 1,5 раза чаще**, чем в России (у нас в зависимости от региона преждевременно рожают 4,5–6,5% беременных). И хотя у нас есть некоторые

различия по национальному составу населения, такой большой разницы в целом быть не должно...

Если говорить о выживаемости и инвалидности, то проблему нужно сегментировать в зависимости от веса недоношенных при рождении. Например, большинство перинатальных центров сегодня уже демонстрируют хорошую тенденцию рождения детей с массой тела **750 г и выше**, практически не имеющих грубых патологических отклонений в состоянии здоровья, — **85%** из них (при должных усилиях неонатологов) растут и развиваются без отклонений. Иначе обстоят дела в отношении группы новорождённых с массой тела менее 750 г.

В настоящее время здесь существуют некоторые разночтения — вернее, совершенно удивительные факты. При анализе состояния здоровья недоношенных с ЭНМТ можно сделать, казалось бы, вывод, не соответствующий действительности: эти новорождённые изначально также практически **не отличаются** в своём физическом и психическом развитии от доношенных сверстников. И наши наблюдения свидетельствуют что это скорее всего именно так!

В чём же тогда дело? Почему у этих детей гораздо выше и смертность, и инвалидность? Ответ оказался прост: недоношенность самым тесным образом связана с высоким риском нарушений со стороны нервной системы, в частности, повышает вероятность возникновения геморрагического инсульта. Так вот именно эти риски, риски повреждения ЦНС, многократно возрастают **в процессе транспортировки новорождённого**. Именно поэтому основу концепции современной перинатальной медицины составляет важное условие — новорождённого **никуда не следует транспортировать**, вся необходимая помощь в полном объёме должна быть оказана **на месте**. Вот почему так важна маршрутизация беременной с угрозой преждевременных родов в перинатальный центр — это уже доказано статистикой последних лет.

В подтверждение идеологии «запрет на транспортировку недоношенных» приведу пример. Анализ деятельности перинатального центра им. В.А. Алмазова как раз показал, что за 5 лет работы у нас не было ни одного ребёнка, у которого произошло бы внутрижелудоч-

ковое кровоизлияние III–IV степени, требующее применения сложных инвазивных методов лечения и сопровождающееся осложнениями.

Именно в этом состоит один из **ключевых моментов** современной перинатальной медицины. При всей простоте концепции её не так легко реализовать, как хотелось бы: большая страна — большие расстояния... Однако многим регионам удаётся.

**SP** Вы не только берётесь за сложные случаи, касающиеся матерей, но и выполняете хирургическую коррекцию врождённых аномалий плода и новорождённых. Расскажите подробнее.

**Д.И.:** Среди всех врождённых аномалий развития первое место занимают пороки сердца: в прошлом году в нашем центре было оперировано **320 новорождённых с этим диагнозом**. Стоит отметить, что сегодня к нам поступают пациенты со всей страны, которым выполняют как неотложные, так и отсроченные операции коррекции пороков сердца. Занимаются специалисты и нейрохирургией, оперируют дефекты развития лёгких, органов пищеварения, челюстно-лицевого аппарата новорождённых.

**SP** Значительную часть работы практикующего врача представляет эндокринная гинекология. Здесь и проблемы невынашивания, эндометриоз, реализация репродуктивной функции у женщин с миомой матки. Каковы достижения вашего центра эндокринной гинекологии?

**И.З.:** Отделение эндокринной гинекологии начиналось с такой узкой специализации, как подготовка женщин к ЭКО. Однако постепенно отделение расширило свой функционал, и сегодня врачи выполняют уже порядка **250 высокотехнологичных операций** (и около 60 роботизированных вмешательств) в год пациенткам с этой группой заболеваний. Убеждена в высоком профессионализме всей команды — мы регулярно посещаем мировые конференции, отслеживаем все новости в этом плане.

Сегодня в целом специалисты **СЗФМИЦ** оказывают высокотехнологичную помощь не менее 12 тыс. пациентам в год, в том числе беременным и новорождённым. Кроме того, в центре ведётся огромный пласт научной работы. Особое внимание уделено оказанию помощи тем больным, которых раньше отправляли лечить исключительно в зарубежные клиники: выяснилось, что наши специалисты могут лечить не хуже, а иногда — и лучше зарубежных.

**SP** А с какими проблемами приходится сталкиваться в повседневной работе?

**И.З.:** Одна из самых больших сложностей, которые пока существуют, — **взаимодействие с регионами**, где не все готовы принять тот факт, что сложную пациентку лучше направить на лечение туда, где созданы максимальные условия и возможности для оказания ей высокопрофессиональной помощи, где врачами наработан опыт ведения таких женщин не от случая к случаю, а практически ежедневно. Пока механизм межрегионального взаимопонимания ещё в стадии отработки. Не всем очевидно, что мы готовы оказывать помощь за счёт фонда ОМС и квот на высокотехнологичную медицинскую помощь.

**SP** По какому принципу происходит отбор пациенток в ваш центр? Налажено ли взаимодействие с другими учреждениями, есть ли система мониторинга проблемных пациенток?

**И.З.:** Сегодня в нашем перинатальном центре существует специальный отдел, куда из любого лечебного и родовспомогательного учреждения страны **поступает выписка тяжёлой пациентки**, максимум в течение 3 дней мы принимаем решение и даём обратную связь с датой госпитализации. Крайне важно аккумулировать таких пациенток именно там, где им и их детям высококвалифицированная и высокотехнологичная помощь может быть оказана на месте, исключая дополнительные риски, связанные с вопросами транспортировки.

**SP** Какими современными технологиями располагает Алмазовский перинатальный центр?

**Д.И.:** Без ложной скромности можно сказать, что сегодня в Алмазовском перинатальном центре специалисты готовы выполнить любое оперативное вмешательство, нацеленное на своевременную коррекцию пороков развития плода. Однако планку нужно ставить гораздо выше: запланировано масштабное внедрение фетальной хирургии, например операции коррекции спинномозговой грыжи с последующим пролонгированием беременности.

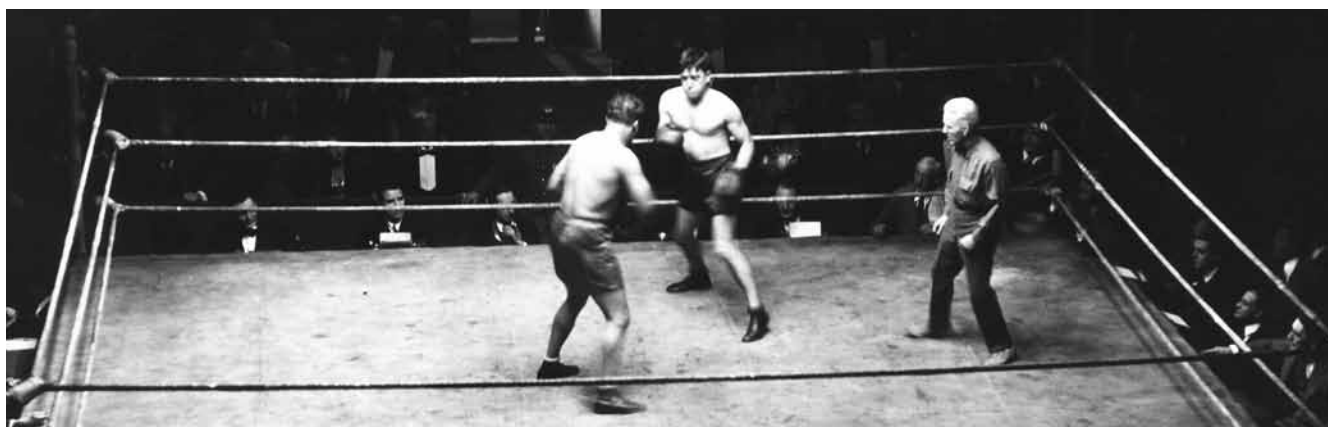
[ Сложную пациентку лучше направить на лечение туда, где врачами наработан опыт ведения таких женщин не от случая к случаю, а практически ежедневно. ]

**SP** К работе акушера-гинеколога и неонатолога как ни к какой другой идеально подходит определение «у Бога нет других рук, кроме наших». Что бы вы как главный неонатолог Минздрава РФ хотели сказать представителям акушерско-гинекологической специальности, с которыми неонатологи рука об руку идут на пути оказания помощи беременным и новорождённым из групп высокого риска?

**Д.И.:** Ключевой посыл как раз и прозвучал в вашем вопросе — «рука об руку». Мы действительно должны быть вместе, при этом выполнять каждый свою работу. Ведь основное, чего хочет любая женщина, — чтобы её желанная беременность закончилась рождением здорового ребёнка. И в этом плане **от акушеров многое зависит**, в том числе сделать всё возможное, чтобы роды произошли в срок.

**SP** Большое спасибо за увлекательную беседу, за чрезвычайно интересные профессиональные акценты. Хотелось пожелать вам не останавливаться на пути дальнейшего совершенствования! **SP**





# apgar wars

Шкала Апгар — рабочий инструмент или «перевод стрелок»?



**Авторы:** Павел Андреевич Кузнецов, канд. мед. наук, доц. кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ, зав. КДО ГКБ №24, филиал 2; Сергей Александрович Князев, канд. мед. наук, StatusPraesens; раздел «Талантлива во всём» — Ольга Александровна Катаева, StatusPraesens (Москва)

Накал эмоционального ожидания в родильном зале растёт пропорционально прогрессу родов. Квинтэссенцией физиологического, хорошо изученного биомеханизма родов и эфемерного, но понятного всем участникам эмоционального подъёма становятся потуги. Они требуют от женщины максимального напряжения; наконец ребёнок рождается и... В большинстве случаев все присутствующие слышат крик, которым младенец заявляет о своём появлении на свет. С ним связана яркая эмоциональная разрядка, чувство **удачного завершения** ответственного процесса, возникающее всегда независимо от опыта и хладнокровия акушера.

Но иногда вместо крика новорождённого после суеты и эмоциональных команд персонала наступает тягостная, душная и давящая тишина. Неонатолог пытается привести новорождённого в чувство, выполняя реанимационные мероприятия. На только что ставшую матерью женщину накатывает ледяная волна страха за своего ребёнка. Врачи томятся — есть ли у ребёнка сердцебиение и дыхание, как быстро удастся запустить жизненные функции, **какой будет оценка** по шкале Апгар? Ситуация напоминает ожидание фигуристов-олимпийцев, уже откатавших программу и с волнением предвкушающих вердикт судей.

**П**ервый крик в наше время стал настолько знаковым событием, что мы порой забываем о том, что ребёнок вовсе не обязан кричать в первые же секунды после рождения. Переход

новорождённого к новым условиям сопровождается весьма существенными изменениями во всех органах и системах, в первую очередь — в лёгких, сердце и сосудах. Первоначально за-



полненные жидкостью лёгкие должны расправиться и наполниться воздухом, а сопровождающее этот процесс резкое снижение сосудистого сопротивления в малом круге кровообращения увеличивает давление воздуха в лёгких и способствует закрытию фетальных коммуникаций (овальное окно и бо-таллов проток).

Более того, некоторые специалисты утверждают, что **первый крик, отсроченный на 10–20 сек** после рождения, говорит об оптимальном самочувствии ребёнка и его штатном выходе из состояния родовой гипернатрии. Большинство новорождённых реагируют на внешние раздражители сильными попытками вдоха, энергичным криком и движениями конечностей. И если эта реакция нормальна, то цвет кожи с цианотичного или тёмного меняется на розовый, ЧСС нормализуется.

Однако нервозность матери, ждущей первого крика с первой секунды, может передаваться неопытным врачам: они начинают бессмысленно теребить ребёнка, а иногда и устраивать ему температурный «удар» — брызгать на него холодной водой, увеличивая и без того самый большой стресс в его жизни. Эти наблюдения стали одной из причин, по которой **американский врач-анестезиолог Вирджиния Аппар** (Virginia Apgar) предложила оценивать ребёнка не только по первому крику, но и ещё по четырём показателям. Это позволяет определить, действительно ли ребёнок нуждается в экстренной неотложной помощи или же идёт пусть замедленный, но физиологический процесс адаптации и задача врача-неонатолога — не мешать новорождённому самостоятельно и без ненужных вмешательств проходить этот путь.

## Хаос и неразбериха

До появления педиатров на родах (что произошло только в XX веке) первая помощь новорождённому лежала на плечах повивальных бабок, акушеров или врачей общей практики. Если новорождённый не подавал признаков жизни, это могло быть как мнимой, так и истинной смертью. Как описывал мнимую смерть в 1860 году известный австрийский акушер XIX века Карл Браун (Carl R.

Broun), «Под именем мнимая смерть, *asphyxia* детей разумеют состояние младенца, при котором не замечают ни дыхания, ни других мышечных движений, но стетоскопом можно открыть слабое и медленное сердцебиение». Кстати, с этим состоянием акушеры пытались бороться всеми известными на тот момент способами: «При высшей степени мнимой смерти <...> следует удалить изо рта слизь <...> затем вгоняют воздух в лёгкие, не теряя драгоценного времени на раздражение кожи»<sup>1</sup>. Если указанные меры не помогали, начинали «погружения в холодную воду, обтирания водкой, клистиры уксусом или вином»<sup>2</sup>. Уже в те годы отмечали, что «все эти попытки к оживлению должно делать <...> чтобы слишком сильными и неосторожными попытками не погасить и последней слабо тлеющей искры жизни»<sup>2</sup>. Появившиеся в середине XIX века приборы для нагнетания воздуха в лёгкие (такие как двойной раздувательный мех Горси или серебряная трубка для вдвухания воздуха Шоссье) зачастую существовали в единственном экземпляре<sup>3</sup>.

[ Определение потребности в реанимации должно быть проведено немедленно после рождения, а первичный комплекс признаков — быстро оценён при внешнем осмотре; дальнейшие действия определяет сумма баллов. ]

К середине XX века ситуация особенно не изменилась: состояние ребёнка оценивали по времени до первого удовлетворительного крика (crying time), до установления спонтанного дыхания (breathing time) или субъективно определяли его статус как удовлетворительный или в лёгкой, умеренной или тяжёлой депрессии. При этом один врач считал крик новорождённого удовлетворительным, другой — нет, один расценивал первый судорожный вдох как спонтанное дыхание, другой ждал регулярных дыхательных движений<sup>4</sup>. Подобную разнородность можно наблюдать **не только в оценке ребёнка, но и в способах и объёмах оказания помощи** новорождённому: кто-то обливал холодной водой, кто-то растягивал и переворачивал ребёнка по методу Бернарда Шульца (Bernhard Schultze)<sup>5</sup>.

## Гениальная простота

В 1949 году 40-летняя Вирджиния Аппар стала первой женщиной-профессором факультета терапии и хирургии Колумбийского университета (Columbia's College of Physicians and Surgeons) и вплотную занялась вопросами анестезиологии в акушерстве — для неё стало очевидным полное **отсутствие какой-либо системы** в оказании реанимационной помощи новорождённым. Деятельная и блестяще эрудированная проф. Аппар со свойственной ей энергией начала сдвигать эту проблему с мёртвой точки.

Свои первые данные об оценке состояния 1021 новорождённого Вирджиния Аппар доложила в 1952 году на 27-м Ежегодном конгрессе анестезиологов США. В 1953 году она опубликовала статью под названием «Предложение нового метода оценки состояния новорождённого ребёнка»<sup>4</sup>, в которой продемонстрировала «простую и чёткую шкалу для классификации новорождённых, которую можно использовать как основу для дискуссий и сравнений

различных акушерских практик, видов обезболивания матери и эффекта от реанимационных мероприятий».

Автор предлагала начинать оценку через 60 сек после рождения ребёнка. Этот временной предел выбран случайно: для определения этого времени состояние детей оценивали **два независимых наблюдателя** через 30, 60, 90 и 120 сек после рождения. Оба они сошлись во мнении, что 60 сек — идеальное и максимально показательное время. Что же касается самой Аппар, то она была уверена, что наиболее объективным в оценке состояния новорождённого будет анестезиолог.

Интересно, что, сопоставляя результаты применения этой шкалы для оценки состояния более чем **2 тыс. детей**, Аппар отметила, что частота наложения выходных шипцов составляла

35%, а также что состояние новорождённых после применения акушерских щипцов не отличалось от тех же показателей у родившихся спонтанно. Именно поэтому автор методики не стала разделять детей на отдельные группы. Согласно полученным наблюдениям, средняя оценка состояния детей после естественных родов и после наложения выходных щипцов составила **8,4 балла**, а после кесарева сечения — **6,8 балла**.

Первые практические рекомендации Вирджинии Апгар таковы: определение **потребности в реанимации** должно быть проведено немедленно после рождения, первичный комплекс признаков (меконий в околоплодных водах или на коже, крик или дыхание, мышечный тонус, цвет кожи, доношенный или недоношенный новорождённый) должен быть быстро оценён при внешнем осмотре, дальнейшие действия следует определять **суммарной оценкой состояния ребёнка**, а не оценкой единственного признака.

С момента широкого распространения шкалы появилась и **возможность сбора статистических данных** для выявления сильных и слабых сторон предложенной методики. При этом отрицательные моменты в использовании шкалы были обусловлены в основном пресловутым «человеческим фактором». Через 20 лет, обобщив опыт применения предложенной ею системы, Вирджиния Апгар издала статью, в которой впервые сама назвала методику шкалой Апгар<sup>6</sup>. В статье были сделаны три основных вывода.

- Специалист, непосредственно ведущий роды, **не должен сам оценивать** состояние новорождённого. Акушерам или акушеркам свойственно завышать оценку, ведь они видят в ней и результативность своей работы. Например, в одной из клиник Финляндии при постановке оценки акушеркой, ведущей роды, у 83% детей этот показатель был максимальным — 10 баллов. Человеческая привычка выдавать желаемое за действительное при своём даже скромном участии оказалась неистребима. Идеальным вариантом Апгар считала **предоставить оценочные суждения независимым сторонним наблюдателям** — неонатологу или анестезиологу.
- Оценка времени очень субъективна. Зачастую только анестезиологи носят часы с секундной стрелкой и привыкли фиксировать время. И если такого специалиста на родах нет, то обеспечить объективность показателей можно, установив в каждом родильном зале **секундомер**, подающий сигнал через минуту. Включать его нужно, когда ребёнок родится полностью (а не только головка).
- Не стоит увязывать начало реанимационных мероприятий с выставлением оценки состояния новорождённого. В некоторых случаях реанимационные мероприятия следует **начинать даже раньше**, чем пройдёт минута после рождения. Саму же оценку можно выставить и на фоне продолжающейся реанимационной помощи.

Кроме того, в своей статье Апгар предложила оценивать состояние ребёнка и через 5 мин после рождения, поскольку в это время можно вернее прогнозировать выживаемость и неврологические осложнения. Ещё одна важная формальность, отмеченная автором и связанная с практическим применением методики, — **не следует** считать оценку по шкале Апгар показателем оксигенации крови плода.

Казалось бы, шкала отлично вписалась в систему оказания помощи, получила первичную обкатку и уже выработаны рекомендации по дальнейшему использованию...

Но они оказались благополучно забыты.

## Куда ведёт нарушение правил

Игнорирование рекомендации Вирджинии Апгар («оценку состояния новорождённого должен выполнять независимый эксперт») привело к очередному перекосу ситуации, вплоть до нездорового и бессмысленного **акушерско-неонатального антагонизма** в лечебном учреждении. Такая ситуация стала возможной в том числе после нарушения **ещё одного постулата** создателя шкалы, когда асфиксию новорождённого увязали с оценкой по шкале Апгар. Произошло это с принятием очередной Международной классификации болезней (МКБ) (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems — ICD). Согласно МКБ IX пересмотра (Женева, 1975), в зависимости от тяжести состояния ребёнка при рождении выделяли следующие степени по шкале Апгар:

- асфиксию средней тяжести (умеренную) — 4–6 баллов на 1-й минуте, к 5-й — 8–10 баллов;
- тяжёлую — 0–3 балла на 1-й минуте, к 5-й — менее 7 баллов.

Следующим ошибочным шагом стало в целом благое явление — присутствие на родах неонатолога. Детский врач оценивал состояние новорождённого по шкале Апгар, но также отвечал за дальнейшее его обследование, при необходимости — за исход лечения новорождённого. Так лицо, первоначально оценивающее ребёнка, **снова стало заинтересованным**. Для большинства учреждений, где коллегиальность и научный подход стоят во главе угла, это не создавало никаких проблем, но в некоторых роддомах формировались конфликтные ситуации.

После появления связки «роды — оценка по Апгар — асфиксия» у некоторых врачей и администраторов возник соблазн для облегчения поисков ответа на вопрос «почему?» применять постулат *Post hoc — ergo propter hoc* («После этого — значит вследствие этого», классический пример логической ошибки). Такая ситуация может служить иллюстрацией к «закону Мёрфи», гласящему, что «все сложные проблемы имеют простые, лёгкие для понимания **неправильные** решения».

[ Специалист, непосредственно ведущий роды, не должен сам оценивать состояние новорождённого. Акушерам или акушеркам свойственно завышать оценку. Идеальным вариантом Вирджиния Апгар считала предоставить оценочные суждения независимым сторонним наблюдателям — неонатологу или анестезиологу. ]





## Талантлива во всём

Вирджиния Аппгар родилась в 1909 году в Уэстфилде, штат Нью-Джерси (Westfield, New Jersey), в семье, где тягу к знаниям и изобретательству считали весьма положительной чертой. Её отец, Чарльз Аппгар (Charles Apgar), во время Первой мировой войны изобрёл способ записи сжатых немецких радиосообщений, позволивший контрразведке декодировать шифротелеграммы немецких шпионов, а после войны придумал бумажные конусы, использующиеся в громкоговорителях. Помимо инженерных изобретений он увлекался астрономией (собрал собственную модель телескопа, создал графическую схему движения спутников Юпитера<sup>7</sup>) и музыкой (играл на нескольких музыкальных инструментах).

Вирджиния не только в полной мере унаследовала от отца таланты, но и продвинулась гораздо дальше, попутно разрушая доминирующие в то время стереотипы о возможностях женщин в науке. В 1925 году она окончила среднюю школу и поступила в колледж Маунт Холиоук (Mount Holyoke). Во время учёбы в колледже Вирджиния была игроком семи спортивных команд, писала заметки в газету, участвовала в театральных постановках колледжа, играла на скрипке в оркестре. Несмотря на столь разнородные увлечения вне учёбы, в её характеристике появился следующий отзыв: «... это редкий случай, когда студент так тщательно погружается в изучаемый предмет и имеет столь широкие познания о нём». В 1929 году она получает степень бакалавра и поступает на факультет терапии и хирургии Колумбийского университета (Columbia University's College of Physicians and Surgeons), став девятой женщиной в истории, поступившей на курс.

Вирджиния получила диплом о высшем образовании в 1933 году и продолжила обучение в резидентуре по хирургии в медицинском центре Колумбийского университета (Columbia University Medical Center). Стоит отметить, что для женщин того времени перспектива трудоустройства по хирургической специальности была весьма и весьма сомнительной. По совету своего наставника, Аллена Уиппла (Allen Whipple), Аппгар меняет специализацию на анестезиологию.

Через год после окончания резидентуры, в 1938 году, она получила должность заведующего анестезиологией в хирургическом отделении медицинского центра Колумбийского университета, став первой женщиной на столь ответственном посту. Здесь Аппгар не только в полной мере смогла реализовать свои врачебные способности, но и с блеском преподавала, а также занималась наукой. К сожалению, вполне ожидаемое назначение Вирджинии Аппгар руководителем хирургического отделения не состоялось — попросту потому, что в то время не существовало прецедентов назначения женщины на столь высокую должность. Руководителем был назначен Эмануэль Паппер (Emanuel Papper), а Вирджиния Аппгар в 1949 году стала первой женщиной, получившей должность действительного профессора факультета терапии и хирургии Колумбийского университета<sup>8</sup>.



Вирджиния Аппар целиком посвятила себя вопросам анестезии в акушерстве — итогом работы стала система оценки влияния анестезиологического пособия беременной на новорождённого, построенная на показателях ЧСС, дыхания, двигательной активности, реакции на раздражители и цвете кожных покровов. Несколько последующих лет вместе с коллегами Стэнли Джеймсом (Stanley James) и Дунканом Холадеем (Duncan Holaday) она изучала взаимосвязи между анестезией матери, способом родоразрешения, изменениями газового состава крови новорождённого и оценкой его состояния по шкале Аппар<sup>9</sup>, а также исследовала вопросы, связанные с врождёнными пороками развития.

В 1961 году врач медицинского центра в Денвере, Джозеф Баттерфилд (Joseph Butterfield), написал в письме Вирджинии Аппар о мнемоническом приёме, придуманном одним из резидентов клиники для быстрого запоминания критериев оценки её шкалы:

- A — Appearance (внешний вид, т.е. цвет кожных покровов);
- P — Pulse (ЧСС);
- G — Grimace (гримаса, т.е. рефлексы на раздражители);
- A — Activity (активность, т.е. мышечный тонус);
- R — Respiration (дыхание).

Вирджиния Аппар была в восторге от этого приёма и часто рассказывала о нём в своих лекциях. Идея быстро распространилась по миру, в каждом языке возникли свои мнемонические расшифровки: по-немецки — Atmung, Puls, Grundtonus, Aussehen, Reflexe; испанский вариант — Apariencia, Pulso, Gesticulación, Actividad, Respiración и т.д.

В 1958 году Вирджиния Аппар взяла академический отпуск для поступления в Школу национального здравоохранения Джона Хопкинса (Johns Hopkins School of Public Health) и год спустя получила степень магистра в области общественного здравоохранения (Master of Public Health). Одновременно ей было предложено занять пост директора нового подразделения в национальном фонде «Марш даймов» (National Foundation March of Dimes)\*. Эта благотворительная организация занималась борьбой с врождёнными пороками развития и детской смертностью. В 1967–1968 годах Вирджиния Аппар возглавляла отдел фундаментальных медицинских исследований, была вице-президентом фонда (1971–1974) и увеличила доход этой организации более чем в 2 раза.

Автор свыше 60 научных статей, огромного количества коротких сообщений, лауреат нескольких научных премий, Вирджиния Аппар расходовала свою неутомимую энергию не только на медицинском или общественном поприще. Превосходная скрипачка, она играла в трёх симфонических оркестрах, а в 50-х годах увлеклась созданием инструментов и своими руками сделала две скрипки, альт и виолончель. Кстати, именно с этим увлечением Вирджинии связана поистине детективная история, названная корреспондентами газеты New York Times «Ограбление телефонной будки». В работе у Вирджинии как раз был тот самый альт, но вот не-



задача — не хватало материала, идеально подходящего для изготовления его задней стенки. Решение к мастеру пришло в момент посещения телефонной будки в приёмном покое Колумбийского пресвитерианского медицинского центра: стеллаж этой будки и был тем самым недостающим звеном будущего авторского музыкального инструмента.

Страстная филателистка Вирджиния Аппар к концу жизни собрала коллекцию из 50 тыс. почтовых марок. В круг её интересов входила глубоководная рыбалка, а после 50 лет она начала брать уроки пилотирования самолёта. Обладательница незаурядных способностей, проф. Аппар запомнилась коллегам и ученикам как человек вы-

**[ Мнемонический приём для запоминания: Appearance (внешний вид), Pulse (ЧСС), Grimace (гримаса), Activity (активность, т. е. тонус), Respiration (дыхание). ]**

сочайшей профессиональной компетентности и профессиональной неутомимости. Несмотря на острый язык и специфическое чувство юмора, она умела поддерживать коллег и подчинённых в трудную минуту. В этом году исполнилось 20 лет с момента заслуженного внесения Вирджинии Аппар в члены Национального зала славы женщин США (National Women's Hall of Fame).

\* Dime — американская монетка в 10 центов.

При появлении на родах нового заинтересованного участника — штатного неонатолога или неонатолога-реаниматолога — возникла иная версия извращения благой идеи Вирджинии Апгар. Теперь заинтересованность врачей состояла не в завышении оценки, а, напротив, в её **за-нижении**. Не совсем щепетильные врачи поспешили предать забвению константу автора шкалы, гласящую, что оценка по шкале Апгар и асфиксия — не тождест-

С агрессивностью, весьма свойственной недалёким людям, некоторые врачи стали использовать данную формулу в **агональной стратегии** (от греч. *αγων* — борьба). Эту тактику обычно применяют политики в кризисной ситуации на глазах у публики — для быстрого и чёткого разделения на «своих» и «чужих». Стратегия предусматривает использование лексики с **контрастной оценочностью**: положительно заряжен-

возможного привлечения к ответственности для представителей группировки «своих».

Применительно к рождению ребёнка с низкой оценкой по Апгар данная стратегия помогает быстро **переложить вину на участников родового процесса** (женщина; врачи, принимавшие роды) и получить индульгенцию на будущую оценку собственных действий. Конечная цель — создание примитивного образа «спасителя» безнадежно запущенного пациента, к которому *a priori* «не должно быть вопросов» в случае неудачного исхода, поскольку он «получил» пациента в «тяжелейшем» состоянии.

Подобная тактика чаще всего характеризует людей с **невысокими профессиональными качествами**, хотя в чём-то обусловлена также национально-специфической традицией искать виноватого в любой ситуации<sup>10</sup>. Такое поведение разрушает коллектив, препятствует адекватному определению причин рождения «тяжёлого» ребёнка и выработке мер по предотвращению этой ситуации (или аналогичной в будущем). К сожалению, в спорных ситуациях замечательная идея Вирджинии Апгар стараниями людей с заниженным чувством порядочности превратилась в **инструмент аппаратных и интриганских игр** с минимальной пользой для практического здравоохранения.

[ Изолированную оценку по Апгар нельзя считать свидетельством асфиксии. Гипоксически-ишемическое состояние должно быть подтверждено лабораторно, нейросонографией, электроэнцефалографией. ]

венные понятия. Так самозародилось представление о том, что низкие баллы по шкале Апгар синонимичны асфиксии, возникшей вследствие предшествующего события (родов).

ных формулировок — для описания «нашей группы», отрицательных лексических единиц — для характеристики «врагов». Это позволяет обвинить «не своих»<sup>10</sup>, а также исключить риск



## Возвращение к истокам

В 2014 году целевая группа Американской коллегии акушеров-гинекологов, направившая свои усилия изучению неонатальной энцефалопатии, совместно с Американской академией педиатрии опубликовала отчёт «Неонатальная энцефалопатия и неврологический исход». В документе для доношенных и недоношенных новорождённых оценку в 7–10 баллов на 5-й минуте определили как **обнадёживающую**, оценку в 4–6 баллов — **умеренно патологическую**, 0–3 балла — **низкую**. Причём низкую оценку, по мнению авторов, следует считать неспецифичной для верификации диагноза, она «может быть первым признаком энцефалопатии». Низкая оценка по шкале Апгар сама

по себе не может быть специфическим показателем интранатального страдания плода. По мнению авторов отчёта, термин «асфиксия» описывает процессы различной степени тяжести и длительности и не может быть применён к определению конечного состояния<sup>11</sup>.

Оценка по шкале Апгар — числовое выражение физиологического состояния ребёнка в определённый момент времени, и она включает в себя субъективные компоненты. На итоговую оценку состояния ребёнка способны повлиять самые разнообразные факторы, прямо или опосредованно действующие на него, в том числе применение у матери медикаментозной седации или наркоза, врождённые пороки развития, гестационный возраст, родовые травмы и т.д. Однако саму по себе **изолированную оценку по Апгар нельзя считать свидетельством асфиксии**. Перенесённое гипоксически-ишемическое состояние должно быть обязательно подтверждено лабораторными методами (кислотно-основное состояние крови), нейросонографией, электроэнцефалографией, гистологическим исследованием плаценты<sup>12</sup>.

Согласно современным протоколам оказания первичной реанимации новорождённым, в первые 30 сек врач **не должен начинать активных мероприятий**. В этот промежуток времени следует выполнять лишь аспирацию содержимого ротовой полости (при необходимости) и активно согревать ребёнка. Возможна также бережная (без усилия) тактильная стимуляция, т.е. на протяжении первых 30 сек жизни необходимо дать новорождённому возможность ощутить перемены в условиях существования, «собраться с мыслями» и адаптироваться к новым условиям.



Шкала Апгар — удобный способ оценки состояния новорождённого и эффективности реанимационной терапии (в случае её проведения), метод не следует использовать для определения потребности новорождённого в начальных реанимационных мероприятиях, так как при необходимости их следует начать ещё **до истечения первой минуты**<sup>13</sup>.

Эта шкала уже давно стала классикой среди медицинских приёмов наравне с измерением температуры тела, давления и подсчётом пульса. Если чётко использовать шкалу Апгар **по её первоначальному назначению**, то, по всей видимости, ничего лучше в ближайшие десятилетия предложено не будет. А если замечательную идею насильно увязывать с событиями, не имеющими к ней отношения, стремясь оправдать собственную профессиональную несостоятельность, неизбежно начнутся проблемы. Подобные ситуации искусственно смоделированы людьми, неспособными к конструктивному мышлению и пониманию общественных интересов.

Вирджиния Апгар создала свою систему оценки не только для прогностического применения, но и с целью **сбора информации — почвы для дискуссий** и дальнейшей оптимизации акушерской тактики. Положительные сдвиги в этом вопросе возможны только при совместных усилиях врачей смежных специальностей **в обстановке взаимного доверия**. **SP**

Библиографию см. на с. 146—150.



Растительный негормональный препарат

## Циклодинон®

Лечение нарушений менструального цикла, ПМС и мастодинии



Рег. уд. П № 013429/01; П № 013429/02

**Природа. Наука. Здоровье.**

-  Эффективен при нарушениях менструального цикла, связанных с гиперпролактинемией и недостаточностью лютеиновой фазы
-  Применяется при масталгии и ПМС
-  Удобен однократным суточным приемом

РЕКЛАМА

[www.bionorica.ru](http://www.bionorica.ru)



## Contra- version

Для библиографических ссылок

- Радзинский В.Е., Беттихер О.А., Симоновская Х.Ю., Добрецова Т.А. Безопасность фитоэстрогенов в пери- и постменопаузе // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. — 2015. — №6 (29). — С. 27–32.
- Ледина А.В., Добрецова Т.А., Мартынова М.А., Рябинкина Т.С. Влияние папилломавирусной инвазии на репродуктивное здоровье // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. — 2015. — №6 (29). — С. 34–42.



# фитоэстрогены: ложный донос на доброго соседа

Безопасность фитоэстрогенов в пери- и постменопаузе



**Авторы:** Виктор Евсеевич Радзинский, засл. деятель науки РФ, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН (Москва); Офелия Андреевна Беттихер, StatusPraesens (Санкт-Петербург); Хильда Юрьевна Симоновская, StatusPraesens; Татьяна Анатольевна Добрецова, StatusPraesens (Москва)

В октябре 2015 года Европейское бюро по безопасности продуктов (European Food Safety Authority, EFSA) опубликовало отчёт «Оценка рисков для женщин в пери- и постменопаузе, принимающих биодобавки с очищенными изофлавонами»<sup>1</sup>. По сути, этот официальный документ ставит точку в дискуссии о возможном вреде фитоэстрогенов для конкретной группы пациенток, которая продолжается уже без малого 20 лет<sup>2,3</sup>.

Алисия Мортенсен (Alicja Mortensen), председатель экспертной группы EFSA, подводя итоги судьбоносного обзора по альтернативным методам менопаузальной гормональной терапии (МГТ), заявила: «...Представленные доказательства не подтвердили вредного воздействия изофлавонов на три оцениваемых органа — молочные железы, матку и щитовидную железу»<sup>4</sup>.

Изофлавоны — природные вещества, обладающие эстрогеноподобным действием на органы-мишени, что в условиях нарастающего дефицита эстрогенов в менопаузальном периоде и после него оказывает явное симптоматическое лечебное воздейст-

вие<sup>1,4</sup>. К таким лекарственным средствам относят экстракты или выделенные компоненты активных веществ сои и красного клевера. Под общим названием «изофлавоны» объединены генистеин, даидзеин, глицитин, формонетин, биоханин А.

[ Если приём МГТ по каким-либо причинам невозможен (например, эстрогены противопоказаны либо женщина отказывается от их приёма), именно фитоэстрогены следует рассматривать как первую линию терапии. ]

[ Накоплена огромная научная база, подтверждающая эффективность изофлавонов, причём больше всего исследований посвящено генистеину. ]

Нет сомнений, что МГТ — наиболее успешный метод в лечении менопаузальных расстройств. Однако, если по каким-либо причинам МГТ невозможна (например, системные и местные эстрогены противопоказаны либо женщина категорически отказывается от стероидных препаратов, что отнюдь не редкость для нашей страны), именно фитоэстрогены следует рассматривать как первую линию терапии. Медицинский фактор или собственные убеждения не должны становиться причиной незавидного качества жизни пациентки. Задача врача — **сделать максимум** для конкретной женщины с учётом её приоритетов и целей<sup>5</sup>.

## Польза доказана

Интерес к фитотерапии менопаузальных расстройств за последние десятилетия существенно возрос. Накоплена огромная научная база, в том числе **подтверждающая эффективность** изофлавонов. Следует отметить, что наибольшее число исследований со всего мира посвящено генистеину — количеству публикаций, индексируемых на PubMed, сравнимо с таковым по МГТ: 10 тыс. против 12 тыс. И тем не менее до сих пор безоговорочно доказана эффективность фитоэстрогенов лишь в отношении **облегчения вазомоторных симптомов** у женщин во время менопаузального перехода<sup>5,6</sup>.

Метаанализ 2012 года, объединивший итоги 17 наиболее достоверных рандомизированных контролируемых исследований, подтвердил, что длительный приём препаратов изофлавонов (от 6 нед до 1 года) значительно снижает частоту приливов (до 20,6%), а также их интенсивность (до 26,2%) по сравнению с плацебо. При этом **эффективность** тех биологически активных добавок, где генистеина было **18,8 мг и более**, во много раз превышала пользу остальных препаратов<sup>6</sup>.

## ...или почти доказана

Если соглашение по эффективности изофлавонов для облегчения вазомоторных симптомов достигнуто, то пользу этих препаратов в снижении **системных рисков**, связанных с менопаузальным переходом, сегодня активно обсуждают в противовес старой концепции «фитоэстрогены помогают только от приливов».

Новые данные открыли страницу для более обширных исследований, касающихся влияния изофлавонов на **сердечно-сосудистые риски**. В частности, предполагают, что изофлавоны могут улучшать (а точнее — восстанавливать) структуру и функции эндотелия, что особенно важно для коронарных артерий<sup>7,8</sup>. Идут дискуссии касательно способности отдель-



ных изофлавонов **тормозить атерогенез**<sup>9</sup>. Таким образом, существуют предпосылки для организации масштабных исследований по оценке **возможного снижения рисков** инфаркта миокарда и ишемического инсульта при назначении препаратов изофлавонов женщинам в период менопаузального перехода и постменопаузы<sup>10</sup>.

Учитывая положительное влияние эстрогенов на минеральную плотность костной ткани в постменопаузе и **эстрогенноподобное действие** изофлавонов, логично предположить **протективный потенциал** последних в отношении развития **остеопороза**. Однако достаточно масштабных и длительных исследований, подтверждающих эту теорию, до сих пор проведено не было<sup>11</sup>.

А вот в отношении защиты **эндометрия** хорошие новости есть — экспериментальное исследование, демонстрирующее, что пролиферативные процессы в эндометрии были менее выражены у генистеина по сравнению с эстрогенами,



© aleksk / Shutterstock.com

тогда как в группе плацебо эти эффекты были наименьшими. Авторы высказали предположение о протективном эффекте фитоэстрогенов в отношении эндометрия, аргументируя его следующим образом.

- Связывание изофлавонов происходит с ER- $\beta$ , рецепторами эндометрия (причём рост рецепторного пула, наблюдаемый в результате этого связывания, также касается исключительно подтипа ER- $\beta$ ), что **защищает эндометрий от гиперплазии**.

- Изофлавоны повышают активность апоптоза.
- У пациенток, принимавших генистеин, крайне слабо представлены факторы, связанные с онкогенезом, в отличие от результатов наблюдения за пациентками, получавшими «неприкрытые» эстрогены<sup>12</sup>.

Не исключено также и протективное влияние изофлавонов на **молочную железу**. В одном из исследований осторожно отмечают: генистеин и даидзеин **могут** снижать риск рака молочных желёз у здоровых женщин в менопаузе на генетиче-

[ Предполагают, что изофлавоны могут восстанавливать функции эндотелия, что важно для коронарных артерий, тормозить атерогенез, снижать риск остеопороза, защищать эндометрий от гиперплазии, оказывая протективное влияние на молочные железы — словом, почти всё, что может МГТ. ]





© Sergei Barilakov / Shutterstock.com

ском и эпигенетическом уровнях, демонстрируя таким образом свойства селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов<sup>13</sup>.

## Клинофармакологи ликуют...

В целом получается, что даже если в качестве аргументов за фитоэстрогены принять доказанные эффекты и при этом только иметь в виду вероятность других, недоказанных, то применение изофлавонов — весьма перспективное решение для женщин в постменопаузе (особенно если альтернативные варианты по каким-либо причинам недоступны).

Фармакодинамика генистеина подробно изучена, доказана **множественность его положительных влияний** на биохимические факторы риска.

- Антиоксидантное действие — замедление атерогенной активности посредством торможения синтеза и этерификации холестерина, активности тромбоцитов (справедливо и для даидзеина).
- Противовоспалительное действие — торможение чрезмерного выброса ФНО-α и активация цитокинового каскада, например при постишемическом реперфузионном повреждении.
- Активирует пути **синтеза оксида азота** (как и даидзеин).
- *In vitro* показано **восстановление функции** мутантного гена, кодирующего белок, ответственный за проявления муковисцидоза.
- Положительное влияние на заболевания с аллергической основой — *in vitro* показана способность генистеина **блокировать дегрануляцию тучных клеток**, а при бронхиальной астме — тормозить механизмы бронхоспазма<sup>14</sup>.

## ...а клиницисты снимают сомнения

В научном сообществе существует предположение, что потребление изофлавонов в виде пищевых добавок (в том числе БАДов, слабо контроли-



«...Возможные негативные эффекты изолированных изофлавонов на слизистую оболочку матки и риски развития карциномы эндометрия должны быть тщательно пересмотрены. Нет ясного подтверждения безопасности и связанных побочных действий при длительном назначении 150 мг изофлавонов в день.

Токсикологические исследования показали, что назначение **высоких доз** очищенных или обогащенных изофлавонов (isolated or fortified form) нарушает нормальное функционирование щитовидной железы и может изменять ткань молочных желёз. Невозможно исключить тот факт, что эстрогеноподобное действие изофлавонов может провоцировать развитие рака молочной железы и что применение фитоэстрогенов повысит шансы предраковых процессов в молочных железах или вероятность формирования субклинического гипотиреоза у женщин в постменопаузе, и без того подверженных указанным проблемам»<sup>15</sup>.

руемых по уровню производственных технологий) может представлять опасность для некоторых органов человека, в первую очередь — зависящих от эстрогенов<sup>1,4</sup>. Предпосылкой для обширного обзора исследований стало экспертное мнение №039 Федерального института по оценке риска из Германии (Bundesinstitut für Risikobewertung — BfR), опубликованное в апреле 2007 года<sup>15</sup> (см. информационный блок выше).

Впоследствии Федеральный институт по оценке риска выступил инициатором исследования EFSA (European Food Safety Authority, Европейское агентство по безопасности продуктов питания), предложив экспертам предоставить научную оценку возможных рисков приёма препаратов, содержащих **очищенные изофлавоны**.

Всеобъемлющий обзор доступных научных данных включал 43 исследования, выполненных с участием добровольцев, и 62 исследования на животных. Заинтересованность авторов была сосредоточена на влиянии изофлавонов на три органа: матку, молочные железы и щитовидную железу<sup>1</sup>. Особенно ценным в свете сомнений прошлых лет видится то, что ни одно из четырёх эпидемиологических (2216 женщин),

восьми интервенционных контролируемых (741 пациентка) и двух интервенционных контролируемых исследований с изучением гистопатологических изменений (75 человек) **не выявило повышенного риска рака молочной железы или других побочных эффектов для этого органа**. При этом оценивали достаточно информативные критерии: маммографическую плотность и результаты экспрессии маркера пролиферации Ki-67 при употреблении изофлавонов.

дованиях при сравнении с группой контроля. В этих же условиях у участниц не нашли гистопатологических изменений эндометрия. Однако после 5 лет приёма тех же доз зарегистрированы **доброкачественные** гистологические изменения слизистой оболочки матки.

На основе интервенционных исследований (925 участниц, принимавших изофлавоны, и 576 — в контрольной группе) выяснено, что в исследуемой

[ Не было обнаружено ни одного исследования, подтверждающего связь между приёмом изофлавоновых добавок и повышенным риском рака эндометрия и рака молочной железы; кроме того клинически значимо не менялось содержание тиреоидных гормонов. ]

Кроме того, не обнаружили ни одного исследования, подтверждающего связь между приёмом изофлавоновых добавок и риском **рака эндометрия** в изучаемой популяции. После приёма 150 мг изофлавонов в сутки в течение 2,5 года толщина эндометрия статистически значимо не отличалась в 25 интервенционных контролируемых иссле-

популяции после приёма изофлавонов в указанном режиме содержание **тиреоидных гормонов** клинически значимо не менялось. Нет объективных оснований предполагать, что изофлавоны, включённые в обзор, могут вызвать гипотиреоз у женщин в постменопаузе с нормальной функцией щитовидной железы. Все выводы отражают результаты ис-

## Привлекательность красного клевера

Из достаточно широкого спектра растений, содержащих изофлавоны, для лечения менопаузальных симптомов наибольшего внимания заслуживают **красный клевер и соя**. Именно клевер красный (*Trifolium pratense*) содержит четыре изофлавона (генистеин, даидзеин, биоханин А, формонетин)<sup>16</sup>, в отличие от сои, содержащей только два из них (даидзеин и генистеин)<sup>16</sup>. В состав препарата «Феминал» входит экстракт именно красного клевера.

Об эффективности такой композиции позволяет судить **новый метаанализ** публикаций, выполненный в 2015 году и объединивший данные о влиянии экстракта красного клевера на вазомоторные симптомы у женщин в пери- и постменопаузе с 1966 по 2014 год<sup>17</sup>. Обзор статей оказался **по-настоящему глобальным**: поиск не был ограничен каким-либо языком, в результате авторы включили в свою работу результаты 11 рандомизированных контролируемых исследований, куда вошли 449 пациенток группы исследования и 907 — контроля.

Авторы пришли к выводу, что применение красного клевера **облегчает приливы** у женщин в пери- и постменопаузе и при этом почти не изменяет уровни ФСГ, ЛГ, тестостерона, ГСПГ, толщину эндометрия. Одновременно препарат повышает содержание эстрадиола в крови по сравнению с плацебо (ОР=0,24; 95% ДИ 0,001–0,482, p=0,051).

следований у женщин в постменопаузе и подтверждены в экспериментальных условиях на животных.

Таким образом, EFSA считает ложными обвинения в адрес изофлавонов об их вредном воздействии на матку, молочные и щитовидную железы у женщин в постменопаузе. Полученные доказательства оставляют лишь одну тему для дискуссий — применение изофлавонов у женщин в перименопаузе, постмено-

паузе с диагнозом (или анамнезом) **эстрогензависимого рака молочной железы или эндометрия**. Кроме того, по мнению EFSA, необходимы более углублённые исследования для расчёта безопасной дозы при пролонгированном приёме изофлавонов (более 2,5 года).

Очевидно, что компромат **абсолютно несправедливо** очернил репутацию ценных препаратов растительного происхождения, действительно способных

помочь женщине в непростой период возрастной перестройки организма<sup>16</sup>. Запланированные дополнительные исследования должны помочь разобраться в недостаточно детально проработанных моментах использования изофлавонов: кому, на какой срок и в каких дозировках следует назначать эти биологически активные средства растительного происхождения.



## Кодекс Алиментариус — мировой диалог

Во второй половине XX века назрела необходимость единого регулирования и стандартизации продукции — без общих требований уже невозможно было обеспечить стандарты качества для беспрепятственного обмена внутри мирового рынка. В 1962 году ВОЗ и Продовольственная сельскохозяйственная организация ООН (ФАО) учредили специальный орган — **Кодекс Алиментариус** (от лат. *Codex Alimentarius* — Пищевой кодекс). На данный момент более 180 государств, более 20 различных комитетов разрабатывают стандарты, руководящие принципы или кодексы отраслевой практики по вопросам качества и безопасности пищевых продуктов. Среди таковых — стандарты по пищевым добавкам и предельно допустимым концентрациям вредных веществ. Система обеспечения **пищевой безопасности** включает множество организаций, в том числе EFSA и BfR. Именно они стали первопроходцами (а потому получили статус opinion-leader) в сюжете о безопасности изофлавонов. Позже к обсуждениям присоединились Бюро по продовольствию и ветеринарии Еврокомиссии (FVO, Food and Veterinary Office), Европейская комиссия (EC, The European Commission), Федеральное министерство продовольствия, сельского хозяйства и защиты прав потребителей (BMELV, Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz) и др.

Стандарты не считают обязательными правовыми нормами, эти документы носят скорее **рекомендательный** характер для государств-членов Кодекса Алиментариус, однако, если возникают торговые споры, Всемирная торговая организация (ВТО) рассматривает их как референтные стандарты для определения соответствия продукции мировым требованиям<sup>18</sup>.

С 1993 года и Россия входит в число стран Кодекса Алиментариус, в связи с чем придерживается мировых стандартов в производстве пищевой продукции. В сентябре 2015 года Роспотребнадзор предложил использовать русский язык на заседаниях различных комитетов Кодекса Алиментариус, председатель комиссии Авило Ошъен Перне пообещала содействовать в этом, отметив **важность** затрагиваемого вопроса, учитывая количество стран Европейского региона, говорящих на русском языке<sup>19</sup>.

[ Полученные доказательства оставляют всего лишь одну тему для дискуссий — риски применения изофлавоновых препаратов (в том числе генистеина) у женщин с диагнозом (или анамнезом) эстрогензависимого рака молочной железы или эндометрия. ]

В пылу анализа научных публикаций, по очереди опровергающих друг друга, слишком просто потерять и, как говорят по-русски, «не увидеть за деревьями леса». Обсуждая проблему выбора при коррекции менопаузальных расстройств, важно отметить главное: современные отечественные реалии таковы, что потребление гормональных препаратов менопаузальной терапии, по самым оптимистичным оценкам, не превышает 15–20%. Слишком часто ни женщину, ни врача не устраивают результаты, что обусловлено и поздним началом терапии, и недостаточной комплаентностью, и гормонофобическими традициями. Похоже, существует **альтернативный инструмент**, лишённый большинства часто обсуждаемых недостатков.

Хотя над репутацией фитоэстрогенов нависла тень, напоминающая историю с коммерчески модулированным очернением гормональной терапии, доказательные данные позволяют разобраться в происходящем (и даже предположить возможные векторы дальнейшей эволюции этой группы препаратов). Не исключено, что **фитомодуляторы эстрогеновых рецепторов**, подобно натуральным эстрогенам, способны снижать сердечно-сосудистые риски и выраженность остеопороза. Весьма перспективны исследования, посвящённые онкопротективному потенциалу средств этой группы. Однако самая сильная сторона фитоэстрогенов заключается в том, что их эффекты, в отличие от действия натуральных эстрогенов, не нуждаются в прикрытии гестагенами<sup>20</sup>. И это особенно важно в лечении пациенток, плохо переносящих гестагены. Им есть что предложить. **SP**

Библиографию см. на с. 146–150.



# Феминал®

**НЕГОРМОНАЛЬНАЯ КОРРЕКЦИЯ  
КЛИМАТЕРИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ**



**Изофлавоны экстракта  
красного клевера**

- ❁ **Эффективно устраняет проявления  
климактерического синдрома\***
- ❁ **Не обладает побочными эффектами гормонов\*\***
- ❁ **Пригоден для длительной терапии\***
- ❁ **Удобен в применении — одна капсула в день**

**[www.feminal.ru](http://www.feminal.ru)**

\* Балан В.Е. и соавт. Особенности длительного применения фитоэстрогенов для лечения пациентов с климактерическим синдромом / Российский вестник акушера-гинеколога. №5, 2013

\*\* M. Imhof, A. Gocan et al. Effects of a red clover extract (MF 11 RCE) on endometrium and sex hormones in postmenopausal women/ The European menopause journal, 2006 Пер.уд. №KZ.16.01.78.003.E.002673.11.14 от 21.11.2014 г.

Реклама



**БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ**





# сегодня. завтра будет поздно

Влияние папилломавирусной инвазии на репродуктивное здоровье



Авторы: Антонина Виталиевна **Ледина**, докт. мед. наук, доц. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН; Татьяна Анатольевна **Добрецова**, Мила Алексеевна **Мартынова**, Татьяна Сергеевна **Рябинкина**, StatusPraesens (Москва)

«...Нет ничего хуже, чем смотреть на умирающую на твоих глазах женщину и думать, что если бы мы сейчас были где-нибудь в другом месте, она осталась бы жива...»<sup>1</sup> Эти слова принадлежат Марлин Теммерман (Marleen Temmerman), акушеру-гинекологу с многолетней практикой, которую в её родной Кении прозвали «Мама Доктор» (Mama Daktari). Кому, как не ей, в настоящее время директору Департамента ВОЗ по репродуктивному здоровью и научным исследованиям, давать **реальную оценку** ситуации с доступностью медицинской помощи женщинам в разных регионах мира? И именно в этом как нигде важна степень экономической развитости страны.

Так, рак шейки матки (РШМ) распространён по всему миру, однако чем беднее регион, тем меньше шансов, что болезнь будет вовремя диагностирована и пациентка получит необходимое лечение — вот почему 85% рака этой локализации приходится на **развивающиеся** страны<sup>2</sup>. Ежегодно РШМ сокращает женскую популяцию мира почти на 300 тыс. При этом даже в странах с повсеместным внедрением скрининговых программ его частота остаётся недопустимо высокой и не имеет явной тенденции к снижению<sup>3</sup>. А во многих, как, например, в России, даже растёт...

И тем не менее, как выяснилось, инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ) опасно не только реализацией ракового потенциала как такового — даже при видимости сохранения здоровья под удар попадает фертильность, причём как женщин, так и **мужчин**. Хотя, безусловно, главной проблемой остаётся **вирусно-опосредованный канцерогенез**.

В декабре 2015 года Международное агентство по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) опубликовало отчёт о распространённости заболеваний, ассоциированных с ВПЧ<sup>3</sup>. Перечень связанных с ним болезней, в том числе злокачественных, исчисляется **несколькими десятками**, при этом один из «самых злоедеющих» в этом списке — **цервикальный рак**. Несмотря на незначительное снижение его частоты за последние 10 лет, в целом динамика заболеваемости и смертности не внушает оптимизма.

Только за 2012 год болезнь унесла жизни **более 270 тыс. женщин** по всему миру<sup>3</sup> (в России — более 7000), и 85% этих смертей произошли в странах с **низким и средним** уровнем доходов (см. инфографику), отражая недостаточную способность **системы** здравоохранения профилактировать РШМ и выявлять его на ранних стадиях. А между тем и наша страна, к сожалению, **не может похвастаться** налаженной системой цервикального скрининга и популяционной ВПЧ-вакцинацией подростков, что делает проблему РШМ и других ВПЧ-ассоциированных заболеваний в России особенно актуальной.

## Человечество хочет знать и узнать

Одно из выдающихся достижений в изучении природы рака — доказательство вирусной этиологии многих видов злокачественных новообразований. Об этом мало кто знает, но первым подтверждение роли вирусов в канцерогенезе получил не **Харальд цур Хаузен** (Harald zur Hausen, работы 1973–1979 годов; Нобелевская премия 2008 года)<sup>4</sup> и даже не советский вирусолог со сложной судьбой **Лев Александрович Зильбер** (работы

\* Работы проф. Л.А. Зильбера датируются 1944–1945 годами (теорию он разрабатывал, будучи политзаключённым; впоследствии учёный был реабилитирован, назначен научным руководителем Института вирусологии АМН СССР и даже получил (Сталинскую премию лично из рук Сталина). Научное открытие под его авторством «Новые свойства патогенности опухолевых вирусов» занесено в Государственный реестр открытий СССР под №53 с приоритетом от 27 мая 1957 года<sup>5</sup>, однако не получило мировой огласки.

1944–1945 годов; официальное научное открытие 1957 года)\* — приоритет принадлежит **вирусологу из США Фрэнсису Пейтону Роусу** (F.P. Rous).

Именно его фундаментальные работы ещё 100 лет назад по изучению сарком у кур (1910–1911) легли в основу **вирусной концепции рака**<sup>6</sup> и были удостоены Нобелевской премии по медицине 1966 года — «за открытие онкогенных вирусов». Выкладки учёного послужили фундаментом для дальнейшего исследования заболеваний, ассоциированных с вирусами. Уже к середине XX века были открыты десятки вирусов, индуцирующих злокачественную трансформацию тканей, в том числе и женской репродуктивной системы.

## От любви до рака один... вирус

Волна научных публикаций по поводу ключевой роли вирусов в запуске малигнизации в наши дни набирает размах. По мнению ряда авторитетных учёных<sup>8</sup>, каждый **пятый рак** на Земле имеет вирусную этиологию — **около 20% злокачественных опухолей** вызваны инфекционными возбудителями: ВПЧ, вирусами гепатитов В и С, вирусом Эпштейна–Барр и др.

Безусловно, в целом степень участия вирусов в трансформации тех или иных тканей различна, однако относительно РШМ налицо вся драматич-

[ **Участие вирусов в трансформации тканей различно, однако относительно РШМ налицо вся драматичность взаимосвязи — в большинстве случаев РШМ вызван именно папилломавирусной инвазией, при этом многие авторитетные авторы высказывают мнение, что цервикальный рак у 100% женщин ассоциирован с ВПЧ.** ]

Наконец, в 70-х годах прошлого столетия немецкий учёный Харальд цур Хаузен доказал **«папилломную» природу РШМ**<sup>7</sup>, выделив конкретные онкогенные типы, и за это поистине революционное открытие был удостоен в 2008 году Нобелевской премии — спустя 42 года после награждения Пейтона Роуса.

Однако похоже, что человечество стоит на пороге доказательства вирусной природы рака **многих** локализаций, не только шейки матки.

Взаимосвязь — в **большинстве** случаев РШМ вызван именно папилломавирусной инвазией, при этом многие авторитетные авторы высказывают мнение, что **цервикальный рак всегда — у 100% женщин! — ассоциирован с ВПЧ** (табл. 1)<sup>8,9</sup>.

Чрезвычайно тревожно, что ВПЧ поражает сексуально активных женщин репродуктивного возраста (16–49 лет) — в нашей стране их 65,1 млн. При этом отмечают два пика заболева-

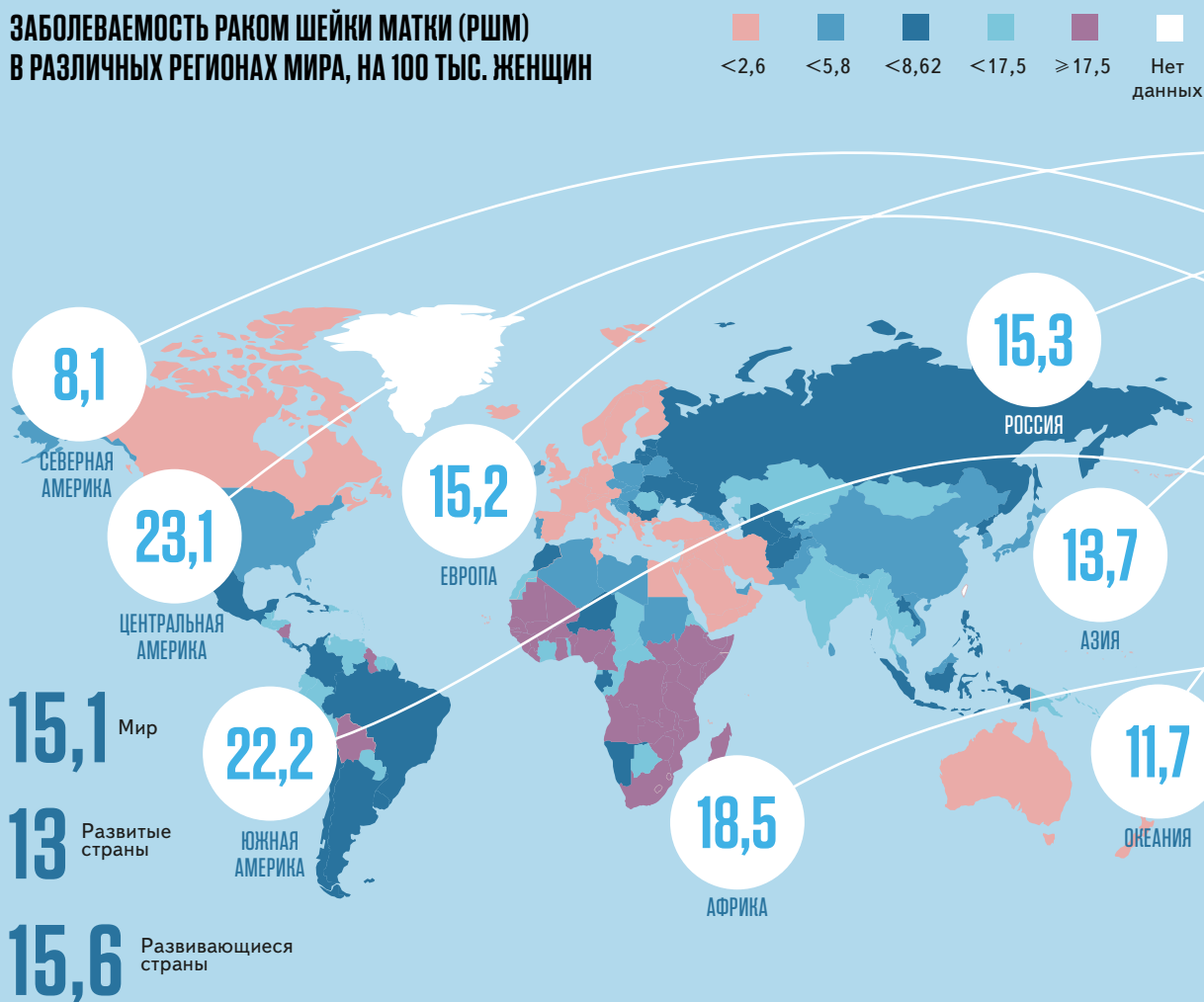
Таблица 1. Доля ВПЧ в генезе злокачественных опухолей<sup>8</sup>

| Локализация рака | География исследований | Вирусная этиология |
|------------------|------------------------|--------------------|
| Шейка матки      | Весь мир               | 100% <b>Sic!</b>   |
| Вульва           | Весь мир               | 43%                |
| Влагалище        | Весь мир               | 70%                |
| Пенис            | Весь мир               | 50%                |
| Прямая кишка     | Весь мир               | 88%                |
| Ротоглотка       | Северная Америка       | 56%                |
|                  | Южная Европа           | 17%                |
|                  | Япония                 | 52%                |

# ВПЧ: НЕОБЪЯВЛЕННАЯ ПАНДЕМИЯ

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ ОНКОГЕННЫХ ВИРУСОВ И ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ В МИРЕ И В РОССИИ

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ (РШМ)  
В РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНАХ МИРА, НА 100 ТЫС. ЖЕНЩИН



## Африка

Восточная Африка (25,8)  
Центральная Африка (17,2)  
Северная Африка (5,6)  
Южная Африка (29,3)  
Западная Африка (17,2)

## Америка

Карибские острова (23,6)  
Центральная Америка (23,1)  
Северная Америка (8,1)  
Южная Америка (22,2)

## Азия

Центральная Азия (18,5)  
Восточная Азия (10,1)  
Южная Азия (17,1)  
Юго-Восточная Азия (16,6)  
Западная Азия (3,8)

## Европа

Восточная Европа (21,7)  
Северная Европа (10,6)  
Южная Европа (11,6)  
Западная Европа (10,2)

## Океания

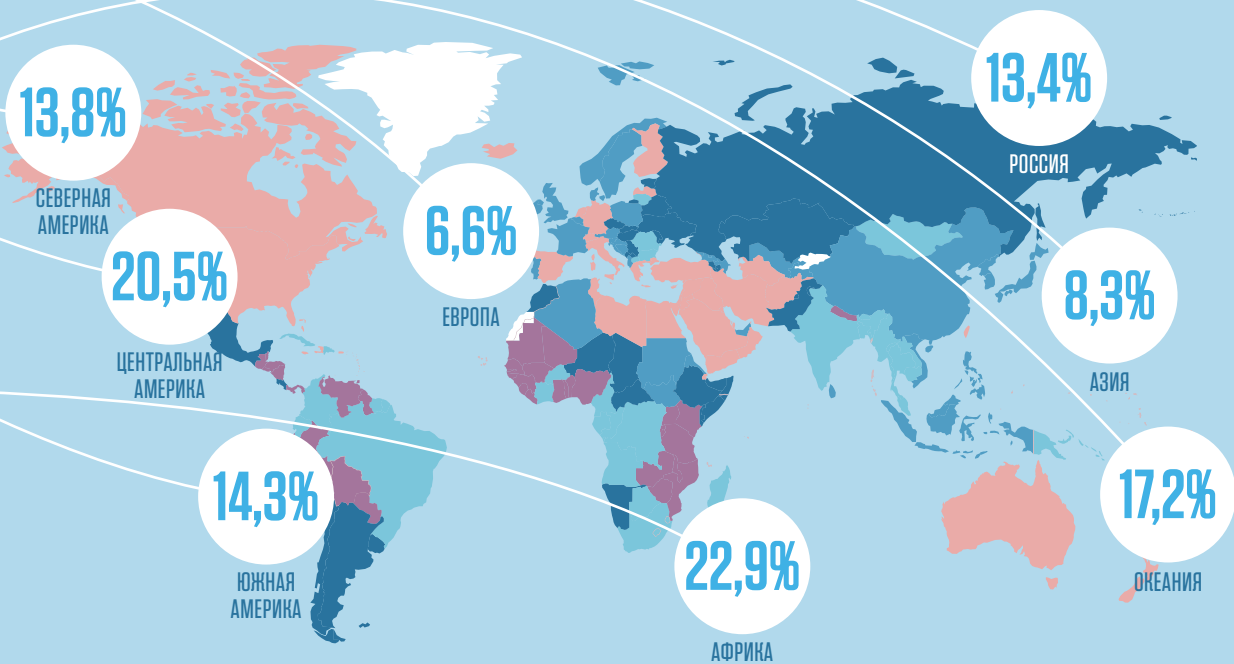
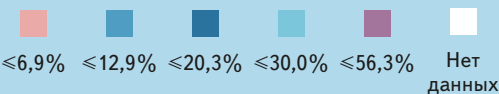
Австралия и Новая Зеландия (6,8)  
Меланезия (26,8)  
Микронезия (8,5)

Bruni L., Barrionuevo-Rosas L., Albero G. et al. Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 2015–12–23. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre).





РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ ОНКОГЕННЫХ ТИПОВ ВПЧ  
ПРИ НОРМАЛЬНОЙ ЦИТОЛОГИИ ЦЕРВИКАЛЬНОГО МАЗКА



|                           | ВПЧ-16 | ВПЧ-18 | ВПЧ-53 | ВПЧ-52 | ВПЧ-39 |
|---------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Северная Америка .....    | 3,5%   | 1%     | 1,1%   | 1%     | 0,9%   |
| Центральная Америка ..... | 4%     | 1,5%   | 1,9%   | 1,8%   | 1,2%   |
| Южная Америка .....       | 3,3%   | 0,9%   | 1,4%   | 1,2%   | 0,9%   |
| Европа .....              | 2,3%   | 0,4%   | 0,7%   | 0,6%   | 0,4%   |
| Азия .....                | 2,6%   | 0,8%   | 1,2%   | 1%     | 0,8%   |
| Африка .....              | 2,7%   | 1,6%   | 1,8%   | 1,6%   | 1,3%   |
| Россия .....              | 7,7%   | 1,7%   | 2,4%   | 2,8%   | 4%     |

**ВЫВОД:** Согласно обновлённым в 2015 году данным Международного агентства по изучению рака (IARC), онкогенные виды ВПЧ встречаются в **любом** уголке мира, а **85% рака шейки матки** приходится именно на развивающиеся страны. Обусловлено это прежде всего тем, что чем **беднее** регион, тем меньше шансов, что болезнь будет вовремя диагностирована и пациентка получит необходимое лечение.

емости — на старте половой жизни и после 40-летнего возраста. Наиболее трагичен именно первый пик, чреватый «дозреванием» процесса до РШМ к моменту реализации репродуктивных планов — 28–30 годам.

При этом, согласно обновлённым (2015) оценкам Информационного центра ВОЗ/ИСО по ВПЧ и РШМ, число женщин с цервикальным раком продолжает увеличиваться. Если брать распространённость РШМ в России, то он занимает **пятое место** в структуре всех злокачественных болезней и **второе место** среди онкологических заболеваний у женщин в возрасте от 15 до 44 лет<sup>10</sup> — **ежегодно** это заболевание диагностируют **почти у 15 тыс. россиянок**, и каждый год РШМ уносит жизни более 7 тыс. наших соотечественниц<sup>10</sup>.

## ВПЧ: мужская репродукция под вопросом

Как уже было сказано, онкологические последствия действия вируса — не единственный результат его активности. Оказалось, что **вирус не обходит стороной и мужчин**. Данных о распространённости ВПЧ у мужчин гораздо меньше, однако в последние годы интерес учёных к этой теме значительно возрос.

Так, одно из недавних исследований было посвящено изучению материалов за два последних десятилетия **о действии вируса на мужскую фертильность** и свойства спермы с целью поиска возможного эффективного управления бесплодием у мужчин, инфицированных ВПЧ<sup>11</sup>. Учёные сосредоточили своё внимание на следующих важных вопросах: на распро-

странённости патологических изменений спермы, обусловленных ВПЧ-инфекцией, а также на молекулярных механизмах её влияния на мужскую фертильность.

Итак, частота инфицирования спермы ВПЧ: в общей популяции инфицировано от 2 до 31% мужчин, тогда как в когорте пациентов, страдающих необъяснимым бесплодием, — от 10 до 35,7%<sup>11</sup>. При этом присутствие ВПЧ в сперме **ухудшает подвижность сперматозоидов** и детерминирует синтез антиспермальных антител у женщины. Кстати, выявленный факт серьёзно подтолкнул научный поиск молекулярных механизмов, лежащих в основе ухудшения подвижности сперматозоидов. В исследованиях продемонстрирована корреляция между наличием ВПЧ в сперме и случаями идиопатической астенозооспермии — одной из причин мужского бесплодия.

Полученные данные позволяют сделать важный практический вывод: особое внимание следует уделять выявлению ВПЧ в сперме у мужчин, включённых в программы **вспомогательных репродуктивных методов лечения мужского бесплодия**. В этом случае целесообразно проводить флуоресцентный анализ спермы на обнаружение ВПЧ как в рамках первичного обследования, так и повторно через 6 мес (для оценки возможной самоэлиминации вируса и восстановления свойств спермы).

## Для зачатия нужны двое

Ухудшением подвижности сперматозоидов влияние ВПЧ на фертильность не ограничивается: копятся доказательства того, что ВПЧ оказывает негативное воздействие не только на качество спермы, но и на процесс **оплодотворения и течение беременности**<sup>13–15</sup>.

Экспериментальные исследования *in vitro* показали, что ВПЧ может отрицательно влиять на волны **инвазии трофобласта** и, соответственно, приводить к нарушению развития эмбриона, что способно значимо повышать долю неудачных беременностей<sup>16</sup>.

Существует также версия, что инфицированная ВПЧ сперма хоть и сохраняет способность оплодотворять яйцеклетку, но с более низкой скоростью проникновения, чем «чистая»<sup>17</sup>. Тем не менее эти данные требуют дальнейшей детальной проверки.

Таким образом, если говорить о влиянии ВПЧ-инфекции на **репродуктивную функцию мужчин**, можно сделать несколько клинически значимых выводов<sup>11</sup>.

- Распространённость инфицирования ВПЧ спермы у мужчин с бесплодием неясного происхождения выше по сравнению с общей популяцией.
- Существует взаимосвязь между наличием ВПЧ в сперме и астенозооспермией.
- Велика вероятность, что мужское бесплодие неясной этиологии может быть связано непосредственно с инфицированием ВПЧ.
- Исследования *in vitro* показывают, что ВПЧ потенциально может передаваться оплодотворённой яйцеклетке, нарушая нормальное развитие эмбриона и экстраэмбриональных структур.

## Подлый характер вируса

Недавно начавшийся 2016 год уже приносит научные плоды. Группа исследователей из Швеции опубликовала результаты масштабной работы, в которой они изучали взаимосвязь цитологической картины шейки матки, вплоть до инвазивного РШМ, с перенесённым пациенткой **стрессом**. Они проанализировали колоссальный материал — 14 011 269 мазков у 2 466 107 женщин. Оказалось, что утрата за последний год кого-то из близких родственников **на 4–9% увеличивала риск** изменений цитологической картины. Наиболее тяжело отражались потеря ребёнка, брата или супруга — гибель близкого человека вследствие неестественных причин. Такие события повышали риск ПВИ 16-м типом вируса на 62%, а также вероятность высокой вирусной нагрузки, последующих рецидивов и прогрессивного развития заболевания.

Получается, что ВПЧ-инфекцию можно в какой-то мере отнести к **стресс-индуцированным** состояниям. Вероятнее всего, заболевание развивается вследствие нарушений иммунитета, наступающих за тяжёлыми эмоциональными переживаниями<sup>12</sup>.

На основании этих выводов исследователи предлагают проверять на ВПЧ мужчин с астенозооспермией и **необъяснимым бесплодием**, а также тех, кто планирует включаться в программы ВРТ и сдавать биоматериал в банк спермы.

Кстати, в свете новых данных совсем иначе выглядит дискуссия о необходимости **вакцинации мальчиков-подростков**. По идее, поскольку распределение подтипов ВПЧ сходно для обоих полов, то вакцина должна в равной степени оказывать профилактическое действие на популяцию женщин и мужчин. Тем не менее, хотя и ведутся испытания по применению подобных вакцин у мужчин, некоторые исследователи высказывают сомнения по поводу рациональности этой затеи. Главный **аргумент** — у мужчин нет матки, так зачем тогда переводить ресурсы?

Что ж, в ответ на это можно выдвинуть и **контраргумент**: если бы у мужчин не было пениса, женщины не страдали бы от РШМ. Вышеописанные результаты научных исследований лишний раз подтверждают мысль **о массовом вакцинировании от ВПЧ как девочек, так и мальчиков**.

## ВПЧ как мужской онкофактор

В отличие от разработанных методов скрининга для выявления ВПЧ и РШМ у женщин, подобные методы диагностики для мужчин на сегодняшний день **не нашли широкого применения**. А между тем такие программы могли бы значительно улучшить здоровье мужчин (не только репродуктивное), поскольку папилломавирусная инфекция (ПВИ) у них, как и у женщин, способствует развитию как доброкачественных новообразований, так и **рака ротоглотки, анальной области и половых органов**<sup>18,19</sup>.

Итальянские коллеги, к примеру, уверены, что ПВИ у мужчин связана с развитием плоскоклеточной карциномы головы и шеи (например, рака гортани), рецидивирующего респираторного папилломатоза, аногенитальных бородавок, рака прямой кишки и пениса<sup>20</sup>. В частности, в своём обзоре проф. Тиффани Ленци и соавт. (Т. Lenzi et al.) описали высокую распространён-



© sashkin / Shutterstock.com

**[ Папилломавирус может отрицательно влиять на волны инвазии трофобласта и, соответственно, приводить к нарушению развития эмбриона, что способно значительно повышать долю неудачных беременностей. ]**

ность ВПЧ (50–70%) в тканях полового члена, головки пениса и коронной борозде, в сперме, а также на мошонке и в перианальной области — всё это не может не исключать **возможную роль мужчины как «резервуара» ПВИ**. Авторы акцентируют внимание на том, что в отличие от женщин распространённость ПВИ у мужчин существенно не различается в разных возрастных группах.

Кстати, по прогнозам ВОЗ, в ближайшие годы мы будем наблюдать резкий рост количества злокачественных опухолей области головы и шеи, вызванных именно онкогенными типами ВПЧ<sup>21</sup>.

Практический вывод очевиден: с ВПЧ-инфекцией необходимо активно бороться не только в связи с растущей заболеваемостью цервикальным раком

и опухолями других локализаций, но и с целью сохранения фертильности — как мужской, так и женской. Между тем лечебный арсенал, к сожалению, не богат.

## Иммунитет как «хранитель» ВПЧ?

По мнению экспертов, за всю жизнь **каждый** человек инфицируется как минимум одним онкогенным ВПЧ. Из числа всех канцерогенных типов этого вируса наиболее распространены 16, 18, 53, 52 и 39-й<sup>9</sup> (см. инфографику). К счастью, организм обычно справляется с вирусной инвазией самостоятельно (у 90% инфицируемых)<sup>22</sup>, но 10% попадают под



[ Если говорить об активной врачебной тактике при ПВИ, то она может быть направлена по единственно возможному пути — помочь иммунной системе элиминировать вирус. Других путей, кроме механического устранения инфицированных клеток, к чему и прибегают при выявлении развившихся нарушений, нет. ]

канцерогенный удар, а степень вреда для фертильности научно сообществу ещё только предстоит перевести в цифры статистики.

Каковы же причины персистенции ВПЧ в организме (с последующим высоким риском злокачественной трансформации)? Чем больше изучают этот вопрос, тем больше становится понятной ведущая роль **иммунных механизмов** в поддержании вирусной персистенции.

Прогрессирование органического поражения, вызванного ВПЧ, находится в **обратной зависимости** от выраженности иммунного ответа<sup>23,24</sup>. Например, если вирус проникает через повреждённую кожу, то, достигая базального слоя, он инфицирует **делящиеся кератиноциты**. Возникает начальная воспалительная реакция, на которую «слетаются» иммунные клетки — нейтрофилы, макрофаги, а затем и лимфоциты. Все они **распознают** присутствие опасного вируса и начинают вырабатывать провоспалительные цитокины, чтобы привлечь другие клетки иммунной системы — натуральные киллеры.

Дендритные клетки и клетки Лангерганса презентуют вирусные частицы на своей поверхности, чтобы мотивировать цитотоксические лимфоциты к уничтожению заражённых клеток<sup>25</sup>. Именно поэтому у большинства инфицированных **с латентными и начальными субклиническими формами заболевания** происходит **самоизлечение** за счёт элиминации ВПЧ.

Однако это происходит не всегда — наиболее неблагоприятное персистирующее течение заболевания обусловлено прежде всего тем, что вирус в силу своих эволюционно приобретённых особенностей «обманывает» иммунную систему человека\*.

Благодаря тонкостям репликационного цикла, своей тропности к коже и слизистым оболочкам<sup>25</sup>, **отсутствию** **времени** и цитолиза вирус способен встраиваться в геном хозяина и запускать синтез собственных белков, инактивирующих «хранителей» генома — белки p53 и pRb. В итоге **останавливается апоптоз**: клетка приобретает «бессмертие» и начинает бесконтрольно размножаться.

Длительная, более 2 лет, персистенция высокоонкогенных типов ВПЧ — наиболее опасный фактор цервикальных неоплазий (CIN)<sup>7,26,27</sup>:

- 16-го типа — риск составляет 40–50%;
- 26-го типа — 30–40%;
- 31, 58, 82-го типов — 20–30%;
- 18, 33, 35, 51, 52-го типов — 10–20%.

Клетки базального слоя, инфицированные ВПЧ, но не элиминированные из организма иммунной системой, могут

\* Минкина Г.Н., Добрецова Т.А. Биологические аспекты терапевтических подходов при папилломавирусной инфекции // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2015. №5 (28). С. 32–40.



сохранять вирус в скрытой форме **при замедленной его репликации** неопределённый срок. Возбудитель приходит в «боевую готовность» при повреждении тканей или иммуносупрессии; в зависимости от типа вируса и локализации ВПЧ способен вызывать изменения в тканях различной выраженности, вплоть до неоплазии. Так, в случае инфицирования аногенитальной области ПВИ становится причиной бородавок, остроконечных кондилом и плоскоклеточных интраэпителиальных поражений. Как правило, кондиломы **ассоциированы с низким риском злокачественной трансформации**, в то время как плоскоклеточные поражения очень опасны.

По всей видимости, длительное персистирование, как и при других хронических заболеваниях, формирует **вторичные иммунодефицитные состояния**, обусловленные недостаточностью различных звеньев иммунной системы<sup>28</sup>. У 9–10% пациентов инфекция сохра-

рушений), нет. А вот предупредить само инфицирование — чрезвычайно заманчивая возможность.

## Вакцина «против рака»

Вакцинация против ВПЧ — перспективный метод профилактики ассоциированных с папилломавирусами болезней, имеющих свои ограничения. В основе прививки против ВПЧ — те же принципы, что и в других вакцинах. Белки вирусного капсида в неинфекционной форме (вакцина рекомбинантная!) активируют Т-клетки памяти иммунной системы, а поступивший позже в организм нативный вирус определённых типов (это зависит от вакцины) атакуется антителами<sup>29–32</sup>. Тем не менее эффект вакцины **не столь продолжителен**, как хотелось бы, — у четырёхвалентной вак-

вые обследования и вирусспецифическая терапия остаётся актуальной даже в тех странах, где вакцинация против РШМ довольно распространена<sup>35,36</sup>.

## Деструктивные методы

Лечение интраэпителиальных неоплазий основано преимущественно на эксцизионных методиках, направленных на **механическое устранение** ВПЧ-инфицированной и повреждённой ткани при сохранении интактных здоровых зон. Деструктивное лечение подразумевает криохирургию, эксцизию тканей, лазерную терапию и электрохирургию<sup>37</sup>.

Нехирургическое **контактное** лечение также способно механически уничтожать заражённые клетки, доступные контактными методами, в первую очередь это касается больных с остроконечными кондиломами<sup>38</sup>. Некоторые препараты уже применяют на практике — с различным успехом, и не исключено, что с течением времени будут появляться новые разработки в этом направлении. Однако в числе недостатков местных деструктирующих методик следует отметить **невозможность полной элиминации вируса**, поскольку ВПЧ инфицирует именно базальный слой эпителия. Отсюда — риск рецидивов попросту неизбежен, следовательно, вновь и вновь приходится обращаться к задаче **помощи иммунной системе** в непростом деле элиминации вируса.

## Группа поддержки для иммунной системы

Модулирование иммунного ответа — единственный вариант терапии ПВИ, поскольку препаратов, **таргетно действующих** против вируса, сегодня не существует. Тем не менее **частичное** противовирусное действие вполне возможно и в наше время — за счёт блокирования синтеза вирусных белков. Такими свойствами обладает, в частности, инозин пранобекс («Изопринозин»), в состав которого входят два компонента: инозин (активный компонент) и пранобекс (вспомогательный компонент).

**[ Даже привитые женщины должны проходить скрининговые обследования и вирусспецифическая терапия остаётся актуальной даже в тех странах, где вакцинация против РШМ довольно распространена. ]**

няется несколько лет, в течение которых вероятность РШМ возрастает. Предсказать, у кого инфекция исчезнет, а у кого будет развиваться дальше, к сожалению, невозможно.

Нарушения **гистологической структуры** шейки матки классифицируют как цервикальную интраэпителиальную неоплазию (CIN) различной степени (I–III по возрастанию тяжести). Подобные шкалы используют и для описания неоплазий влагалища (VaIN), вульвы (VIN), полового члена (PIN) и ануса (AIN). Все эти заболевания способны прогрессировать до инвазивного рака<sup>25</sup>.

Таким образом, если говорить об **активной** врачебной тактике при установлении инфицирования ВПЧ, то она может быть направлена по **единственному возможному** пути — помочь иммунной системе элиминировать вирус. Других путей, кроме механического устранения инфицированных клеток (к чему и прибегают при выявлении развившихся на-

цины, например, всего 54 мес (4,5 года). Кроме того, вакцинация имеет смысл только у девушек до начала половой жизни, что также не может не создавать определённые трудности.

В целом вакцина подразумевает прицельное действие против ВПЧ конкретных типов, тогда как в мире распределение опасности инфицирования определённым типом вируса значительно варьирует, и все онкогенные вирусы **не охватить даже в пределах одной популяции**, хотя и существуют публикации о перекрёстном влиянии вакцины на соседние типы вирусов<sup>33</sup>. Например, в Японии с инвазией 16-го и 18-го типов вируса связано менее 60% РШМ<sup>34</sup>, тогда как в России 16-й тип — самый распространённый<sup>10</sup> (см. инфографику). Создание же мультивалентных препаратов предполагает их высокую стоимость и не позволяет охватить значительную часть населения. Таким образом, даже привитые женщины должны проходить скрининго-

Важно, что препарат пока не имеет подобного рода альтернатив в нашей стране — из зарегистрированных в России иммуномодуляторов он **единственный** содержит в инструкции расширенный спектр показаний по лечению пациентов с ВПЧ-ассоциированными болезнями (папилломы гортани/голосовых связок фиброзного типа, папилломавирусная инфекция гениталий у мужчин и женщин, кондиломы, дисплазия

«несобранных» вирусов и с таким багажом уже не может скрываться от клеток иммунной системы.

Действие второго компонента, пранобекса, иммуномодулирующее<sup>40</sup>:

- стимулирует выработку интерферонов;
- активирует лимфоциты;
- усиливает антиген- и митогенстимулированную пролиферацию лимфоцитов;

[ Инозин изменяет стереохимическое строение рибосомы, и процесс сборки новых вирусных единиц прекращается. Вирус не реплицируется, а «бессмертная» клетка теряет способность делиться и, накапливая всё больше частиц «несобранных» вирусов, не может скрываться от клеток иммунной системы. ]

шейки матки) и включён в Российский протокол ведения больных с поражением шейки матки ВПЧ высокого онкологического риска<sup>39</sup>.

За остановку **синтеза вирусных белков** отвечает инозин. Он изменяет стереохимическое строение рибосомы, и **процесс сборки новых вирусных единиц прекращается** — вирус не реплицируется, а «бессмертная» клетка теряет способность делиться. Вместо этого она накапливает в себе всё больше частиц

- стимулирует экспрессию рецепторов на поверхности Т-хелперов;
- защищает лимфоциты от угнетения глюкокортикоидами;
- активирует Т-лимфоциты и натуральные киллеры;
- повышает синтез иммуноглобулинов, интерлейкинов, снижая выработку провоспалительных цитокинов;
- усиливает хемотаксис нейтрофилов, моноцитов и макрофагов.

Действенность инозина пранобекса в терапии папилломавирусной инфекции была подтверждена не только в режиме монотерапии<sup>39</sup>, но и в комбинации с деструктивными методиками. Так, существуют данные, что при **комбинированном** лечении с его использованием до **98%** женщин избавляются от ВПЧ онкогенных типов, и удаётся **втрое** снизить риск рецидивов<sup>41</sup>. Любопытно, что подключение этого препарата к схеме ведения пациенток наряду с эксцизионным вмешательством достоверно повышает эффективность лечения — в 1,4 раза<sup>24</sup>.

В отечественном многоцентровом исследовании 2012 года впечатляющего масштаба — 352 врача, 33 города России — **сравнительному анализу** были подвергнуты результаты лечения **5650 пациенток** с ВПЧ-ассоциированными поражениями. За полгода спонтанная элиминация вируса без всякого лечения произошла у 22,6% пациенток, тогда как после хирургического вмешательства — у 64,5%. Использование монотерапии инозином пранобексом позволило избавиться от возбудителя 54,8% женщин, а при комбинированном варианте лечения — 84,2%<sup>42</sup>.



Извлечь вирус из генома невозможно. Именно поэтому физическое изъятие поражённых тканей применяют и будут применять, пока очередное гениальное открытие в медицинской науке не позволит действовать более точно. Ждём!

Однако **бездействие недопустимо** — распространённость ВПЧ в популяции высочайшая, и следует активно брать на вооружение те наработки, которые уже проверены и зарекомендовали себя с лучшей стороны. И здесь пригодится всё — и профилактическая вакцинация, и грамотно отлаженный цервикальный скрининг, и иммуномодуляция, и деструктивные методы лечения. Главное — действовать. **SP**

Статья подготовлена при поддержке компании ООО «Тева». За дополнительной информацией обращаться: ООО «Тева», Россия, 115054, Москва, ул. Валовая, д. 35. Тел.: +7 (495) 644 2234; факс: +7 (495) 644 2235; www.teva.ru. ISPR-RU-00179-00K-15022018

## Практические тонкости дозирования

Важно подчеркнуть возможность индивидуального подбора дозы инозина пранобекса в зависимости от показаний и массы тела пациента — **50 мг/кг** в сутки делят на 3—4 приёма. Рекомендованная доза детям (с возраста 3 года) — по 500 мг на 10 кг массы тела в сутки (одна таблетка), а взрослым по 3000—4000 мг в сутки (шесть—восемь таблеток) за 3—4 приёма. При этом отмечено, что инозин пранобекс не обладает токсическим эффектом даже при назначении в больших дозах.

С практической точки зрения крайне важно, что лишь **соблюдение полного курса терапии** повысит **вероятность эрадикации ВПЧ** и снижает риск рецидива и малигнизации. И здесь важна именно работа врача, причём на тонком межличностном уровне: легкомыслие пациентки вполне может обесценить все предыдущие усилия. Во многом **комплаентность**, оставляющая желать лучшего, связана с непониманием тяжести последствий, с длительностью и сложностью терапии. И конечно, надо не только поддерживать энтузиазм женщины, но и объяснять ей, какие мрачные последствия может иметь безответственное отношение к своему здоровью.

Библиографию см. на с. 146—150.

**НОВОСИБИРСК**  
**10–12 МАРТА 2016**

III ОБЩЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ СЕМИНАР  
«РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ РОССИИ:  
**СИБИРСКИЕ ЧТЕНИЯ»**

**Общие вопросы**

- Перинатальные центры как ключевое звено в снижении материнской и перинатальной смертности.
- Статистика преждевременных родов за 2014-2015 годы: есть ли положительные сдвиги?

**Для акушеров-гинекологов**

- Современные перинатальные технологии: междисциплинарная перекличка достижений, новые перспективы профилактики.
- Гестация при экстрагенитальных заболеваниях. Статистика материнской смертности от экстрагенитальных заболеваний.
- Прегравидарная подготовка в свете доказательной медицины – безальтернативная реальность.
- ВПЧ-инфекция. Профилактика рака шейки матки: рациональный выбор между вакцинацией и цервикальным скринингом.

**Для неонатологов и педиатров**

- Врождённые пороки сердца: непочатый край работы.
- Микробиом новорождённого. Современные данные, противoinфекционная стратегия, возможности влияния.
- Заболеваемость, смертность и инвалидизация новорождённых: реалии и программа действий.

**А ещё...**

Школы «Замершая беременность: от проблем к решениям»  
и «Преодоление акушерских кровотечений».

**МАРС**



**StatusPraesens**  
Perfektia

**Под эгидой** президента МАРС, засл. деятеля науки РФ, проф. В.Е. Радзинского, главного неонатолога РФ, проф. Д.О. Иванова, главного акушера-гинеколога СФО, проф. Н.В. Артымук, главного неонатолога СФО, канд. мед. наук В.В. Горева

Тел./факс: +7 (499) 346 3902; [info@praesens.ru](mailto:info@praesens.ru);  
[www.praesens.ru](http://www.praesens.ru); группа ВКонтате: [vk.com/praesens](https://vk.com/praesens)



ЧТО и требовалось  
доказать

# StatusPraesens

Для библиографических ссылок

- Юренева С.В., Ильина Л.М., Эбзиева З.Х. Репродуктивное старение женщин и эндотелиальная дисфункция // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. — 2015. — №6 (29). — С. 45–52.
- Кузнецова И.В., Рагимова А.А. Функциональная гиперпролактинемия у молодых женщин // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. — 2015. — №6 (29). — С. 56–61.
- Радзинский В.Е., Манухин И.Б., Труш М.В. Оптимизация показаний к назначению экзогенного прогестерона: обзор доказательных данных и современных научных представлений // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. — 2015. — №6 (29). — С. 62–66.



# Огонь, мерцающий в сосудах

## Репродуктивное старение женщин и эндотелиальная дисфункция



**Авторы:** Светлана Владимировна Юренева, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ НЦАГИП им. В.И. Кулакова Минздрава России; Лилия Михайловна Ильина, канд. мед. наук, секретарь Ассоциации гинекологов-эндокринологов России; Зухра Хусейевна Эбиева, аспирант отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ НЦАГИП им. В.И. Кулакова Минздрава России (Москва)

**Копирайтинг:** Маргарита Труш, Татьяна Добрецова, Хильда Симоновская

Легкоатлеты при забеге на длинные дистанции начинают подготовку **заблаговременно**, тренируя свою выносливость, — им не понаслышке знакомо состояние «второго дыхания». Для спортсмена важно понимание того, что на определённом этапе марафона необходимо бежать через силу, ожидая момента включения **адаптивных резервов** организма, но не менее значим опыт наставника, позволяющий грамотно распределить усилия.

Наша жизнь в некотором смысле похожа на бег марафонца, причём на протяжении репродуктивного периода женщины имеют **определённые преимущества** перед мужчинами. Благодаря протективному влиянию эстрогенов сердечно-сосудистые заболевания развиваются у слабого пола в среднем на 10 лет позже. Однако в период менопаузального перехода защитное действие гормонов ослабевает, а в постменопаузе **прекращается вовсе**.

Можно ли подарить женскому организму второе дыхание? На каком именно этапе акушеру-гинекологу необходимо **вмешаться** в роли наставника здоровья и физиологичной адаптации?

**К**ак сказал один из номинантов премии «Репродуктивное завтра России» 2015 года, «...медицина — это служение вечности. Именно акушерство и гинекология **делают человечество бессмертным**». При этом важно, что акушеры-гинекологи стоят у истоков не только новой жизни, но и сохранения женского здоровья во все возрастные периоды.

Безусловно, спасение наших пациентов от **инфарктов миокарда и инсультов** — задача кардиологов и терапевтов, но мощная доказательная база гормональной защиты от сосудистых катастроф действительно расширяет компетенцию

акушера-гинеколога до категории специалиста, «спасающего жизни». Сегодня **именно наши назначения** могут реально и доказательно сократить смертность от главных «убийц человечества» — инфарктов и инсультов, **предупреждая эндотелиальную дисфункцию**, ключевую позицию патогенеза этих заболеваний.

Тем более что ни кардиолог, ни терапевт не располагают практическими и организационными возможностями назначения женщинам средств на основе женских половых стероидов. **Лицензией** на такой вид врачебных назначений обладают **только акушеры-гинекологи**. Нам и карты в руки.

## Футбольное поле защитников от старения

До середины 1990-х годов термин «дисфункция эндотелия» интересовал по большей части кардиологов и терапевтов — нарушение синтеза оксида азота (NO, эндогенного релаксирующего фактора) и прочих веществ, влияющих на сосудистый тонус, считали важным патогенетическим **следствием и спутником** атеросклероза и артериальной гипертензии. Однако при ближайшем рассмотрении оказалось, что эндотелиальная дисфункция — не просто следствие, а **прямая их причина**, и возрастные изменения — лишь **один из** факторов, нарушающих функцию клеток, выстилающих сосуды изнутри.

Например, именно эндотелиальной дисфункцией **хирурги** объясняют<sup>1</sup> недавно выявленный факт<sup>2</sup>: уже в течение 5 лет после перенесённого перитонита (или любой другой внутрибрюшной хирургической инфекции) у 35% пациентов даже молодого возраста довольно внезапно и драматично возникают сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, артериальная гипертензия), причём в течение 10 лет от сосудистых осложнений погибают 65% больных. (Кстати, акушерам-гинекологам тоже следует принять на заметку.) Этот факт, как, впрочем, и всё, что касается эндотелиальной дисфункции, позволяет вывести чёткую параллель: старение человека следует считать величиной, прямо пропорциональной эндотелию — чем больше выражена дисфункция, тем ближе к концу жизнь конкретного организма. Иными словами, **старение человека начинается с сосудистой стенки**<sup>3</sup>.

Эндотелий — однослойный пласт плоских клеток, который выстилает сосуды (кровеносные и лимфатические) и полости сердца изнутри. При всей своей тонкости (максимум 1–2 мкм, что сопоставимо по размерам с бактерией) по суммарной массе он может достигать 1,5–2 кг, а по площади — превышать **футбольное поле**. Более того, эндотелий — **самый большой в организме эндокринный орган**, равномерно распределённый по всем органам и тканям.

Его многочисленные функции, если их кратко суммировать, позволяют органам и тканям эффективно осуществлять собственный метаболизм, а также получать и издавать сигналы для **координации действий** со всеми остальными органами и тканями. Таким образом, именно эндотелию принадлежит одна из главных управленческих ролей на уровне всего организма, вот почему именно с него и **начинается человеческое старение**<sup>3–5</sup>.

А акушерам-гинекологам, помимо личной заинтересованности в здоровье и долголетию, тема «Эндотелиальная дисфункция» важна тем, что у женщин здоровая работа эндотелия находится в прямой зависимости от уровня женских половых стероидов — **нашего** инструмента, которым сегодня, увы, не располагают ни кардиологи, ни терапевты.

## Иллюзия женской защищённости

То, что сердечно-сосудистые заболевания развиваются у женщин на десятилетие позже, чем у мужчин, может ввести в заблуждение клинициста, создать иллюзию защищённости пациенток просто на основании гендерной принадлежности. Нередко врачи других специальностей, не гинекологи, забывают, что после менопаузы эстрогеновая защита быстро уходит, а наличие некорригированных факторов риска резко повышает вероятность сердечно-сосудистых осложнений в этот возрастной период<sup>6</sup>.

Не добавляет оптимизма и тот факт, что за последние десятилетия болезни системы кровообращения у женщин весьма **«помолодели»**<sup>7,8</sup>. «Борьба за каждый удар сердца» в США снизила смертность от сердечно-сосудистых катастроф в возрасте старше 65 лет, однако в возрастной категории младше 55 лет показатель не изменился. По мнению экспертов, объяснить это можно «...отсутствием эффективной **профилактической стратегии**»<sup>9</sup>.

Согласно данным Европейского общества кардиологов, несмотря на более позднее появление сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, **общее количество смертей у них выше**, чем у мужчин (55 против 43%)<sup>10</sup>. В структуре заболеваемости по РФ болезни системы кровообращения занимают лидирующие позиции — 18,8%<sup>11</sup>. Кроме того, каждый год в Европе от заболеваний этой группы умирают 4 млн человек, из них 1 млн — в России<sup>8,12</sup>. Частота ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин несколько возрастает уже в перименопаузальном периоде, но **экспоненциально повышается в постменопаузе**, что может отражать кумулятивное воздействие более ранних изменений факторов сердечно-сосудистого риска<sup>6</sup>. Именно поэтому главная задача врача состоит в максимально **раннем выявлении женщин группы риска**, чтобы начать своевременную профилактику, направленную прежде всего на замедление кардиометаболических изменений и субклинических проявлений атеросклероза.

## Облетают последние маки

Репродуктивное старение наступает исподволь. Биологические изменения, связанные с угасанием функции яичников, у женщин возникают ещё **до манифестации** существенных нарушений менструальных циклов.

Согласно **критериям STRAW+10**, поздний репродуктивный период подразделяют на две стадии. Для первой характерны **регулярные менструации** и отсутствие значительных колебаний концентрации фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в раннюю фолликулярную фазу, а для второй — **незначительные изменения** менструальных циклов (чаще всего их укорочение) на фоне прогрессирующего роста уровня ФСГ<sup>13,14</sup>.

На практике стратификация менопаузального перехода затруднена в силу большого разнообразия клинических и эндокринных характеристик отдельных менструальных циклов. В связи с этим широко распространён термин **«перименопауза»** — переходный период и первый год постменопаузы<sup>15</sup>. Именно перименопаузу на протяжении нескольких лет сопровождают вазомоторные нарушения, изменение на-

строения, ухудшение качества сна, сексуальная дисфункция. Вазомоторная нестабильность отражает повышенную чувствительность сердечно-сосудистой системы к дефициту эстрогенов<sup>15</sup>. Обнаружена взаимосвязь между такого рода симптомокомплексом и **эндотелиальной дисфункцией**<sup>16</sup>, повышением кальцификации аорты<sup>17</sup>, увеличением толщины комплекса интима-медиа сонной артерии<sup>17</sup> и уровнем маркеров нарушения коагуляции и воспаления<sup>18</sup>.

Характеристики естественного перехода от пре- к постменопаузе детально изучили в ходе проспективного мультиэтнического исследования **Study of Women Across the Nation (SWAN)**, объединившего данные о 3297 женщинах 42–52 лет<sup>19</sup>. В том числе внимание исследователей привлекла возможная взаимосвязь между изменением концентраций половых гормонов и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Само название столь масштабной работы (в переводе с английского «swan» — «лебедь») красноречиво отображает актуальность проблемы менопаузального перехода.

Многочисленные исследовательские работы, посвящённые тематике «лебединой песни репродукции», публикуют с 1994 года. Их результаты позволяют не только оценить, в какой стадии «репродуктивного старения» находится женщина, но и грамотно предупредить изменения, обусловленные гипоестрогенизмом, а при необходимости — своевременно назначить лечение<sup>20,21</sup>.

Беспрецедентная степень детализации исследовательской работы позволила установить изменения, незаметные в рутинной практике, например касающиеся **содержания ФСГ**. Независимо от возраста женщины **за 6–7 лет** до последней менструации уровень **ФСГ** начинает **повышаться**; существенное увеличение зафиксировано **за 2 года** до момента икс. Своих стабильных значений уровень **ФСГ** достигает через тот же период после менопаузы (последней менструации)<sup>22</sup>. Соответственно, снижение уровня эстрадиола — характерная тенденция в гормональном статусе женщины после 40 лет. Момент прекращения менструаций охарактеризован

**максимальным падением** концентрации этого гормона. Стабильно низкое содержание эстрадиола зарегистрировано также **спустя 2 года** после финального менструального эпизода.

Кстати, следует знать об одном **парадоксальном событии** в начале менопаузального перехода. Наряду с **увеличением** уровня **ФСГ** в ранней фолликулярной фазе цикла происходит **повышение** концентрации эстрадиола, связанное с ускорением фолликулогенеза<sup>23</sup>, — этот феномен следует считать важным биомаркером переходного периода.

## Богатство «внутрисосудистой жизни»

Практически нет преувеличения в тезисе о том, что красота и здоровье человека напрямую зависят от состояния его сосудов. В теле среднестатистического пациента массой 70 кг суммарная дли-



© Julia Mantsova / Shutterstock.com

[ Достичь постменопаузы в физическом благополучии, минимизировать негативные влияния, повысить качество жизни и увеличить её продолжительность возможно, главное — начать своевременно, «подбрасывая хворост» рациональных сочетаний КОК и МГТ, не давая угаснуть «мерцающему огню» эстрогеновых влияний. ]





на сосудов составляет 60 тыс. миль — 96,6 тыс. км. Следовательно, эндотелий, выстилающий весь этот сосудистый простор, логично считать **самостоятельным органом эндокринной системы**<sup>24</sup>.

Зона «эндотелиальной ответственности» включает множество важнейших функций: гемостаз, ангиогенез, передачу гормональных сигналов, привлечение нейтрофилов в очаг воспаления, фильтрацию жидкостей и др. В контексте событий в сердечно-сосудистой системе (и, соответственно, риска преждевременной смерти) наиболее значимы регулирующие влияния эндотелия на сосудистый тонус и характеристики кровотока<sup>24</sup>.

Старение артериальной стенки — основная причина артериальной гипертензии и других болезней системы кровообращения. Снижение синтеза **оксида азота** и нарушение его биодоступности под действием общеизвестных факторов риска (курение, дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет и т.д.) составляют сам фундамент эндотелиальной дисфункции. Её формирование — суммарный показатель действия атерогенных факторов старения, в том числе репродуктивного, у каждой конкретной женщины с учётом генетического «наследства» и образа жизни<sup>25,26</sup>.

Одно из первых проявлений износа эндотелия — дисбаланс между вазодилатацией и вазоконстрикцией, формирующий нелокализованные за грудинные боли и/или одышку, главным образом **при напряжении**, и это ещё нельзя называть классической стенокардией напряжения. У женщин с такими симптомами риск развития ИБС (частным проявлением которой как раз и бывают стенокардия и инфаркты миокарда) в последующие 5—7 лет повышается вдвое, в связи с чем им жизненно необходимы коррекция уже существующих факторов риска и изменение образа жизни.

Исследование WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) обнаружило связь кардиогенного болевого синдрома «в груди» с эндотелиальной дисфункцией эпикардиальных и коронарных **микрососудов** у 50% женщин среднего возраста<sup>27</sup>. Таким образом, причиной болей в грудной клетке могут быть не только стеноз или спазм артерий сердца, но и микрососудистые нарушения. Не исключено и **сочетание**



перечисленных механизмов ишемии миокарда, что лежит в основе развития стенокардии напряжения.

До сих пор точные патофизиологические механизмы, лежащие в основе коронарной микроваскулярной дисфункции, окончательно не ясны. Однако они, безусловно, связаны с влиянием общеизвестных факторов риска атеросклероза, в том числе со **снижением сосудистой реактивности**. Нарушения кровотока в сердечной мышце грозят серьёзными последствиями, в том числе внезапной сердечной смертью.

Остановить развитие эндотелиальной дисфункции и субклинического атеросклероза на раннем этапе — задача, жизненно важная без какого-либо преувеличения<sup>28</sup>.

## Предвестники репродуктивного старения

В целом изучение возможной взаимосвязи между репродуктивным старением, эндотелиальной дисфункцией и повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний **затруднительно**. Для этой цели пришлось бы вовлекать в крупные проспективные исследования молодых женщин, наблюдать за состоянием их здоровья до менопаузы и затем отслеживать сердечно-сосудистую статистику. Однако **неинвазивные** методики изучения состояния сосудов упрощают задачу: визуализация латентных (субклинических) изменений позволяет сравнивать данные о различных этапах атеросклеротического поражения артерий. Большинство работ по изучению взаимосвязи репродуктивного старения и эндотелиальной дисфункции выполнено в рамках национального исследования здоровья женщин США — уже упоминавшегося SWAN.

Чрезвычайно востребованным критериям неинвазивности и достаточной информативности соответствует методика измерения **толщины комплекса интима-медиа сонных артерий при УЗИ**, на основании чего можно делать заключение о наличии либо отсутствии дисфункции эндотелия.

**Функциональные изменения** сосудистой стенки происходят уже на самых ранних стадиях репродуктивного старения. Неспособность артерий к расширению своего диаметра в ответ на скачок пульсового давления — известный предиктор неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (артериальная гипертензия, инсульт, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность)<sup>29,30</sup>.

«Золотым» параметром оценки сосудистой жёсткости служит **скорость пульсовой волны**. Проф. Женева Вудард и соавт. (Genevieve Woodard et al.) показали, что наступление менопаузы **независимо от возраста** женщины значительно коррелирует с повышением скорости пульсовой волны. Параллельно возрастает концентрация биомаркера воспаления — высокочувствительного **C-реактивного белка**<sup>31</sup>. Эти данные проявляют патогенез эндотелиальной дисфункции в условиях дефицита эстрогенов.

В норме, помимо обеспечения прямого атеропротективного эффекта, эстрогены индуцируют **эндотелийзависимую вазодилатацию**, стимулируя синтез оксида азота и простаглиннов, а также снижают образование эндотелина<sup>32–34</sup>. Перечисленные влияния способны смягчать действие **неспецифического воспа-**

**ления**, оксидативного стресса и различных взаимосвязанных биомаркеров эндотелиальной дисфункции, усугубляющих жёсткость артериальной стенки<sup>35,36</sup>. Снижение синтеза женских половых гормонов может вызвать **воспалительную реакцию** путём увеличения экспрессии и секреции **цитокинов** эндотелием.

Изменение артериальной жёсткости происходит вследствие нарушений баланса между коллагеном и эластином в артериальной стенке, а также при избыточной пролиферации гладкомышечных клеток. Поскольку сами эстрогены обладают вазодилатирующим эффектом, их дефицит приводит к формированию патогенетического союза: воспаление усугубляет жёсткость артериальной стенки, что значимо повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Весьма интересны данные, **впервые** полученные Самар Эль Худари и соавт. (Samar R. El Khoudary et al.)<sup>37,38</sup> в ходе 9-летнего исследования взаимосвязи между концентрациями ФСГ, эстрадиола, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), ряда биохимических маркеров сердечно-сосудистого риска и показателями структурного ремоделирования сосудистой стенки (толщина комплекса интима-медиа и адвентициальный диаметр общей сонной артерии). Удалось установить следующие корреляционные связи.

[ Суммарная длина сосудов составляет 60 тыс. миль — 96,6 тыс. км, поэтому эндотелий, выстилающий сосудистый простор, логично считать самостоятельным органом эндокринной системы. ]

- При снижении содержания эстрадиола увеличивается адвентициальный диаметр сосудов, равно как и при повышении концентрации ФСГ.
- При сокращении выработки ГСПГ растёт толщина интима-медиа.

Рост адвентициального диаметра (просвета сосуда) — признак чрезмерной компенсаторной дилатации, ранний и весьма информативный показатель возрастного ремоделирования сосудистой стенки, напрямую зависящий от женских половых стероидов. Пороговое значение уровня **эстрогенов — 24 пг/мл**, ниже этой концентрации происходит статистически значимое увеличение адвентициального диаметра (без существенных изменений толщины комплекса интима-медиа в сонной артерии)<sup>19</sup>.

На ранних этапах **компенсаторная вазодилатация** позволяет сохранить просвет сосуда (адвентициальный диаметр), при этом маскируя изменение толщины стенки артерии. Тем не менее изменённый сосуд не может адаптироваться к возможным неблагоприятным воздействиям и **весьма уязвим**: повреждение эндотелия влечёт за собой атеросклеротические изменения и развитие ИБС.

Трудно переоценить клиническую значимость результатов вышеупомянутых исследований: практикующему врачу чрезвычайно важно **не упустить момент**, когда модифицируемые факторы кардиометаболического риска можно своевременно

{Что и требовалось доказать}

обнаружить и начать профилактическую работу; при этом один из самых мощных профилактических инструментов — в руках акушеров-гинекологов, тогда как основной профилактический инструмент кардиологов (статины) влияет на следствие (изменение липидного спектра), а не на причину (сворачивание защитного экрана эстрогенов). Таким образом, менопауза — своеобразный перекрёсток **междисциплинарного** клинического взаимодействия, где главную партию, исходя из патогенеза, должны всё же играть гинекологи (жаль, что у мужчин таких относительно простых решений пока нет).

## Наступление по всему фронту

Увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний происходит не только при функциональных, а затем структурных изменениях в артериальной стенке — с другого фланга атакуют **метаболические** нарушения переходного периода:

избыточное содержание триглицеридов, ЛПНП, аполипопротеинов В на фоне дефицита ЛПВП значимо повышают вероятность ИБС<sup>39</sup>. С другой стороны, коррекция дислипидемии в перименопаузальный период позволяет отсрочить коронарную кальцификацию и повышение толщины комплекса интима-медиа в сонной артерии<sup>40</sup>. Вообще, изменение **образа жизни** положительно влияет на многие известные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе атеросклеротического генеза<sup>41–42</sup>.

В перименопаузе женщины особенно склонны к метаболическим нарушениям, в частности к накоплению «опасного» висцерального жира<sup>43</sup>, а это также прямая причина дисфункции эндотелия. До опубликования результатов SWAN взаимосвязь между гормональной перестройкой и формированием висцерального жира была не ясна, но в 2010 году получены подтверждения того, что относительный гиперандрогенизм и избыток биодоступного тестостерона — более сильный прогностический фактор накопления висце-



[ Коррекция дислипидемии в перименопаузальный период позволяет отсрочить коронарную кальцификацию и повышение толщины стенки сонной артерии. Изменение образа жизни положительно влияет на многие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе атеросклеротического генеза. ]

рального жира, чем эстрогендефицит, такой же значимый, как изменение содержания ГСПГ<sup>44</sup>.

## Korga вмешаться?

Бегуну-марафонцу на определённом этапе дистанции необходима подсказка опытного тренера по распределению ресурсов; как правило, в этом случае спортсмен успешно завершает забег. Менопаузальный переход представляет собой именно такое критическое окно возможностей: начало **гормональной терапии** не позже этого периода позволяет нормализовать пока ещё обратимые изменения артериальной функции, частично восстановив **функцию эндотелия**.

Хронология упущенных возможностей и утраченных иллюзий предстаёт в описании современных и более ранних рандомизированных клинических исследований. Неудачи, постигшие учёных при изучении влияния экзогенных эстрогенов на функциональные свойства сосудов, можно объяснить с позиции **несвоевременности** назначения гормональной терапии. Результаты недавнего 4-летнего рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования KEEPS (Kronos Early Estrogen Prevention Study) стали очередным подтверждением **отсутствия** сколь-либо значимого воздействия гормональных препаратов на атерогенез у пациенток в **постменопаузе**. Авторы обнаружили только статистически незначимую тенденцию к снижению накопления кальция в коронарных артериях<sup>45</sup>. Важно, что средний возраст 727 здоровых участниц исследования составлял 52,7 года, а сроки постменопаузы — 3 года и менее. Пул рецепторов к половым стероидам за столь значимый отрезок времени уже утрачен «за ненадобностью», заместительную терапию нужно **назначать раньше**.

Квинтэссенцией вышесказанного следует назвать совсем недавнюю публикацию: в проспективном исследовании проф. Крисандры Шуфельт и соавт. (Chrisandra Shufelt et al.) изучали растяжимость сосудистой стенки при **различных** стадиях репродуктивного старения и отслеживали влияние **назначенной в перименопаузу** гормональной терапии на указанные **функциональные свойства**

сосудов у 161 женщины 42—60 лет при включении в исследование не имевших сердечно-сосудистых заболеваний. Возрастной разброс подразумевал наличие респондентов как в пре-, пери-, так и в постменопаузе. После УЗИ общей сонной артерии авторы вычисляли индекс растяжимости и сравнивали его значение с цифрами, полученными **спустя 3 года**<sup>46</sup>.

По мере прохождения стадий репродуктивного старения растяжимость сосудистой стенки прогрессивно ухудшалась ( $p < 0,0001$ ). У женщин в постменопаузе индекс оказался стабильным, а у пре- и перименопаузальных пациенток произошло **двукратное снижение** искомого показателя ( $p = 0,06$  и  $p = 0,016$

[ Пороговое значение уровня эстрогенов — 24 пг/мл, ниже этой концентрации происходит статистически значимое увеличение адвентициального диаметра, что является ранним и весьма информативным показателем возрастного ремоделирования сосудистой стенки. ]

соответственно). «Счастливицами» стали те, кому **гормональная терапия** была назначена в **переходный период**: снижения индекса растяжимости у них **не происходило** ( $p = 0,28$ ). Таким образом, лечение защитило их от последствий неминуемо возникающей эндотелиальной дисфункции.

## Вопросы выбора

Итак, уже накоплены убедительные данные в пользу назначения экзогенных эстрогенов (под гестагенным прикрытием) **на стадии переходного периода** с целью сокращения вреда дисфункции эндотелия и снижения угрозы сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе фатальных. Такая тактика позволяет **практикующему акушеру-гинекологу** (и никакому другому специалисту!) обратить вспять сосудистое ремоделирование и скорректировать начальные этапы развития атеросклероза.

Зарубежные эксперты рекомендуют, решая вопрос о форме назначений, учитывать возможную потребность в **контрацепции**. Женщинам моложе

50 лет защита от наступления нежеланной беременности показана на протяжении как минимум 2 лет после менопаузы, что формирует вполне конкретный алгоритм выбора<sup>47</sup>. В отечественных рекомендациях по этому вопросу сказано следующее: если женщина старше 50 лет, то, поскольку примерно 90% респонденток прекращают менструировать к 55 годам, эксперты считают возможным именно до этого возраста продолжать использование КОК женщинами (с ежегодным контролем ФСГ с 50 лет и при необходимости — с переходом на МГТ), не имеющими соответствующих противопоказаний, а затем уже обращаться к возможностям МГТ<sup>48</sup>.

При выборе КОК у женщин старшего возраста существенную роль играют доза и тип входящих в его состав компонентов. В отличие от средств с этинилэстрадиолом препараты, содержащие микронизированный эстрадиол или **эстрадиола валерат**, стабильны при приёме внутрь и минимально влияют на белки печени<sup>49</sup>. Этими преимуществами обладает, например, комбинация 2 мг **эстрадиола валерата** с высокоселективным и метаболически нейтральным прогестагеном IV поколения — **диеногестом\***. Последний по своему антиандрогенному влиянию уступает только дигитерону ацетату, при этом он не связывается с ГСПГ, не вымещает тестостерон из рецепторной связи и потому не увеличивает фракцию свободного тестостерона. В условиях относительного гиперандрогенизма в переходный период перечисленные свойства диеногеста особенно ценны<sup>44</sup>. Мировые данные доказательной медицины по обсуждаемому вопросу также весьма красноречивы.

\* В РФ данная комбинация зарегистрирована под торговым наименованием «Клайра».

- Назначение комбинации эстрадиола валерата/диеногеста уже в течение 3 мес нормализует нарушения **глюцево-водного обмена** у женщин с инсулинорезистентностью и избыточной массой тела (по данным глюкозотолерантного теста и индекса НОМА-IR\*). При этом на индекс массы тела назначение обсуждаемого дуэта не влияет<sup>50</sup>.
- В сравнении с трёхфазным комбинированным препаратом, включающим этинилэстрадиол и левоноргестрел, комбинация эстрадиола валерата и диеногеста более благоприятно воздействует на **липидный профиль**: повышает содержание ЛПВП до  $7,9 \pm 21,8$  с  $2,3 \pm 14,4\%$  ( $p=0,055$ )<sup>51</sup>.
- При сравнении влияния на **артериальное давление** обсуждаемого КОК и монофазного препарата, содержащего микронизированный эстрадиол и номегэстрола ацетат, установлено **отсутствие изменений** показателей 24-часового систолического ( $p=0,41$ ), диастолического ( $p=0,98$ ) и среднего ( $p=0,68$ ) АД для обоих препаратов. Кроме того, комбинация **эстрадиола валерата с диеногестом** не увеличивала **ночного АД**<sup>52</sup>. Это важно, поскольку повышение именно этого показателя коррелирует со всеми сердечно-сосудистыми катастрофами в целом, с общей смертностью, с цереброваскулярными и кардиальными событиями по сравнению с мужчинами [популяционное исследование ( $n=9357$ ), средний возраст 52,8 года, 47% женщин, средний срок наблюдения — 11,2 года]<sup>53</sup>.
- Через 6 мес применения рассматриваемый КОК не вызывает значимых изменений **ЧСС** — независимого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний<sup>54</sup> ( $p=0,61$ ), что немаловажно для женщин более старшего возраста<sup>55</sup>.
- Не выявлено клинически значимого негативного воздействия на **маркеры гиперкоагуляции** (VII и VIII факторы, уровень D-димера и фибриногена, антитромбин III, протеины C и S, резистентность к активированному протеину C и активность ингибитора активатора плазминогена)<sup>55</sup>.

Без сомнения, практически все перечисленные эффекты обусловлены в первую очередь рецептор-опосредованным действием эстрадиола валерата: в составе комбинированного средства он замещает регуляторные функции эндогенного эстрадиола, в том числе предупреждает формирование эндотелиальной дисфункции.

Среди многочисленных **дополнительных преимуществ** комбинации эстрадиола валерата с диеногестом — возможность регуляции менструального цикла, лечение первых менопаузальных симптомов, снижение риска эпителиального рака яичников, гиперплазии и рака эндометрия<sup>48</sup>. Особую значимость в обсуждаемой возрастной группе пациенток приобретает функция профилактики **маточных кровотечений**, не связанных с органическими заболеваниями<sup>56</sup>. Наконец, сохранение минеральной плотности костной ткани на фоне обсуждаемой терапии (благодаря регулируемому влиянию эстрогенного компонента) благоприятно сказывается на прогнозе в постменопаузальном периоде.

\* НОМА-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance) — индекс инсулинорезистентности. НОМА-IR = концентрация глюкозы натощак  $\times$  концентрация инсулина натощак/22,5. Для определения эндокринологического прогноза у людей с концентрацией глюкозы в крови менее 7 ммоль/л индекс более информативен, чем отдельные сведения о содержании глюкозы или инсулина в крови.

Согласно отечественным клиническим рекомендациям «Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста»<sup>47</sup>, контрацепцию следует продолжать до 50 лет, затем её необходимо отменить на 1–2 мес, чтобы оценить **менструальную функцию и концентрацию ФСГ**. Если спонтанная менструация не возникла, а уровень ФСГ составил 30 МЕ/л и выше, делают вывод о наступлении у женщины менопаузы. При пограничных значениях ФСГ в диагностике менопаузы могут помочь **клинические проявления** менопаузального синдрома. Концентрацию ФСГ 22 МЕ/л считают показателем пременопаузы и поводом для продолжения приёма **протективной anti-aging-контрацепции**.



Индекс продолжительности жизни (Life Expectancy Index), показывающий среднюю ожидаемую длительность жизни населения в разных странах, для России составляет **68 лет**. По словам главы Минздрава РФ Вероники Скворцовой, средняя продолжительность жизни у мужчин в 2015 году составляет 65,6 года, у женщин — **77,2 года**. И хотя в силу биологических и поведенческих особенностей женщины живут примерно на 10 лет дольше, чем мужчины, далеко не всегда эти «дополнительные» годы проходят на фоне хорошего здоровья. Во время типично женских критических периодов (менопаузальный переход и ранняя постменопауза) неизбежно формируются ключевые кардио-метаболические факторы риска. Знать о них и эффективно профилировать — новое **направление в сфере деятельности** практикующего акушера-гинеколога.

[ Менопауза — своеобразный перекрёсток междисциплинарного клинического взаимодействия, где ключевая партия, исходя из патогенеза, по праву принадлежит гинекологам. Жаль, что для мужчин таких решений пока нет. ]

Помочь женщине достичь постменопаузы в состоянии максимально полного физического благополучия, минимизировать влияние неблагоприятных факторов, повысить качество её жизни и даже **увеличить её продолжительность** вполне возможно, главное — начать реализацию этой программы своевременно, «подбрасывая хворост» рациональных сочетаний КОК и МГТ, не давая угаснуть «мерцающему огню» эстрогеновых влияний. Устранение условно возрастных (а по сути — эстрогендефицитных) кардиоваскулярных рисков может сделать вполне реальным марафонский бег на оставшуюся **треть женской жизни**, и даже с олимпийским факелом в руке — почему бы и нет? **SP**



# Клайра



## Контрацепция в гармонии с женской природой

**Максимальная  
физиологичность\***

**Отличная  
переносимость\*\***

**Легкие  
менструации\*\***

### Клайра®

**Международное непатентованное наименование или группировочное название:** Диенгест + Эстрадиола валерат.  
**Лекарственная форма и состав:** 28 таблеток в упаковке, пленочной оболочкой, 26 таблеток в упаковке (в том числе 26 активных таблеток: темно-желтого, розового, бледно-желтого и красного цвета и 2 таблетки плацебо – белого цвета). Темно-желтые активные таблетки содержат 3 мг эстрадиола валерата; розовые активные таблетки содержат 2 мг эстрадиола валерата и 2 мг диенгеста; бледно-желтые активные таблетки содержат 2 мг эстрадиола валерата и 3 мг диенгеста; красные активные таблетки содержат 1 мг эстрадиола валерата.

**Показания к применению:** пероральная контрацепция; пероральная контрацепция и лечение обильных и/или длительных менструальных кровотечений без органической патологии.

**Противопоказания:** тромбозы (венозные и артериальные) и тромбозы в настоящее время или в анамнезе (в том числе тромбоз глубоких вен, тромбоз легочной артерии, инфаркт миокарда), инсульт в настоящее время или в анамнезе; состояния, предшествующие тромбозу (в том числе транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе; выявленная приобретенная или наследственная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемия, антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); наличие высокого риска венозного или артериального тромбоза; мигрень с очаговыми неврологическими симптомами, в т.ч. в анамнезе; сахарный диабет с сосудистыми осложнениями; панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе; печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени (до нормализации показателей функции печени); опухоли печени (доброкачественные и злокачественные) в настоящее время или в анамнезе; выявленные гормонозависимые злокачественные опухоли (в том числе половых органов или молочных желез) или подозрение на них;

кровотечение из влагалища неясного генеза; беременность или подозрение на нее; период грудного вскармливания; повышенная чувствительность к активным веществам или к любому из вспомогательных веществ; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

**Применение с осторожностью:** факторы риска развития тромбоза и тромбозов: курение; ожирение; дислипидемия; артериальная гипертензия; мигрень; заболевания клапанов сердца; нарушение сердечного ритма; обширные хирургические вмешательства без длительной иммобилизации; другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения: сахарный диабет; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; болезнь Крона и язвенный колит; серповидноклеточная анемия; наследственный ангионевротический отек; гипертриглицеридемия; заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, холестатическая желтуха, холестатический зуд, холелитиаз, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес беременных, хорея Сиденгама); послеродовой период.

**Побочное действие:** к наиболее часто встречающимся нежелательным эффектам относятся головная боль (в т.ч. головная боль «напряжения»), боль в области пазух носа; боли в животе, вздутие живота, тошнота; акне; отсутствие менструальноподобных кровотечений; дискомфорт в молочных железах, боли в молочных железах, болезненность сосков, боли в сосках; болезненное менструальноподобное кровотечение; нерегулярные менструальноподобные кровотечения (метроррагия); повышение массы тела.

**Регистрационный номер:** ЛП-000010. Актуальная версия инструкции от 20.11.2015. Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: Байер Фарма АГ, Германия

**Производитель:** Байер Веймар ГмбХ и Ко. КГ, Германия

Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

\*Соотношение гормонов приближено к естественному менструальному циклу – эстрадиол полностью биоидентичен натуральному.  
Parke S, et al. Bleeding Patterns and cycle control with novel four-phasic combined oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest. Eur J Contracept Reprod Health Care 2008; 13(1): 94-5 (abstract plus poster presentation at the 10th Congress of the European society of contraception: 2008 Apr 30-May 3, Prague, Czech Republic).

\*\*Jensen et al. Hormone withdrawal-associated symptoms: Comparison of oestradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/norgestimate The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care, 2013; 18:274-283.

## Реклама

Л.RU.MKT.WH.12.2015.0697

АО «БАЙЕР» 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.



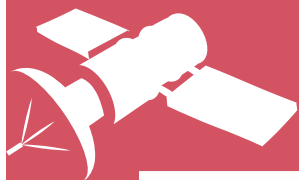
# Второе издание книги-бестселлера!

Теперь — учебное пособие!



## Обязательно к прочтению!

Всем оперирующим специалистам!



Первое издание книги, вышедшее в 2014 году, стало настоящим открытием не только для акушеров-гинекологов и дерматовенерологов, но и для онкологов, цитологов-гистологов, хирургов-косметологов и урологов. Отличительные особенности книги — не только **чёткая детализация** понятий нормы и патологических отклонений шейки матки, влагалища и вульвы, но и серьёзный **мультидисциплинарный подход** к изложению материала.

В течение всего лишь **нескольких месяцев** издание стало бестселлером, что вполне объяснимо, поскольку в современной отечественной медицинской литературе для последипломного образования ещё не было книг аналогичного уровня.

Большая практическая значимость и популярность книги обосновали необходимость её переиздания. Отныне во втором, переработанном и дополненном, издании врачам доступно **учебное пособие**, где собраны воедино теоретическая база, клинические примеры, высококачественные иллюстрации, примеры трактовки диагнозов и конкретные рекомендации по лечению и профилактике болезней шейки матки, влагалища и вульвы.

Более того, в 2015 году экспертная комиссия Федерального института развития образования присвоила изданию гриф «Утверждено в качестве учебного пособия», по сути — **единственного в стране** учебника для последипломного образования и повышения квалификации врача по проблемам шейки матки!

Понимание основ работы современных электрохирургических инструментов, практическое применение этих инновационных методик — знаковая характеристика прогрессивности врача, на деле стремящегося к совершенствованию собственной системы знаний и умений.

Это первое отечественное издание, авторы которого предлагают читателю систематизированную и полную информацию о возможностях и практической значимости электрохирургических методов лечения в акушерстве и гинекологии. В отличие от своих предшественников, современные радиоволновые и аргоплазменные методы не только позволяют сокращать время хирургической операции за счёт быстрого достижения гемостаза, но и дают возможность дальнейшего исследования удалённых тканей, что крайне важно в диагностике злокачественных новообразований.

Эта книга, равно как и практическое овладение методиками радиоволновой хирургии, нужна каждому акушеру-гинекологу, где бы он ни работал: в женской консультации и дневном стационаре точка приложения этих знаний — шейка матки, влагалище, промежность; в хирургическом стационаре — все виды гинекологических операций (лапаротомические, лапароскопические и новые безопасные методы операций — влагалищные).

По вопросам приобретения:

Лучинская Елена — тел.: +7 (499) 346 3902, г.об. 507;

моб.: +7 (926) 900 6748; ova@praesens.ru



## Шейка матки, влагалище, вульва

под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой  
М.: Издательство журнала StatusPraesens, 2016



## Радиоволна и аргоновая плазма в практике акушера-гинеколога

под ред. В.Е. Радзинского  
М.: Издательство журнала StatusPraesens, 2016



# берегись хронического стресса!

Функциональная гиперпролактинемия у молодых женщин



**Авторы:** Ирина Всеволодовна Кузнецова, докт. мед. наук, проф., главный научный сотрудник отдела женского здоровья Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; Айнура Аликейзаровна Рагимова, аспирант кафедры психиатрии и психосоматики ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Копирайтинг: Офелия Беттихер

Заблуждение, гласящее, что нерегулярный цикл — **вариант нормы** для молодой женщины, берёт начало в статистике менструальных нарушений из числа подростков, где их распространённость достигает 62–70%<sup>1</sup>. У перегруженного работой участкового врача велик соблазн списать нестабильные по срокам и объёму, вариабельные по длительности и выраженности болевых ощущений менструации на молодость пациентки. В этом случае акушеры-гинекологи с облегчением избирают выжидательную тактику в надежде, что с возрастом регуляция менструального цикла состоится сама собой. Цель понятна — «не навредить», но считать нормой и оставлять без внимания ситуацию всё же не следует.

Нарушения менструального цикла через 1,5–2 года после менархе, любые его сбои, особенно имеющие тенденцию длиться более 3 мес, — **повод для обследования** и показание к бережной коррекции во избежание формирования в будущем расстройств овуляции и субфертильности<sup>2</sup>. Существующие опасения, что потенциальный вред лечения превысит полученную пользу, безосновательны: при функциональных нарушениях цикла вмешательство с помощью фитопрепаратов с доказанной эффективностью позволяет бережно корректировать раскоординированную деятельность репродуктивной системы, не прибегая к помощи «тяжёлой артиллерии» в виде гормональных средств.

**Ж**изнь современной молодой женщины изобилует ежедневными стрессами, нередко именно это обстоятельство оказывается ключевым в патогенезе нарушений менструального цикла. В норме в ответ на стресс

срабатывает нейроэндокринная система физиологического ответа, и весь каскад реакций происходит последовательно до своего конечного разрешения. Однако **превышение порога** интенсивности или длительности воздействия стресса на-



рушает нормальный ход событий: истощение адаптационных резервов мешает завершению стресс-реакции и влечёт за собой функциональные нарушения, и прежде всего в репродуктивной системе. Таков весьма рациональный природный механизм, препятствующий наступлению беременности в невыгодных внешних условиях: транзитное бесплодие автоматически переносит деторождение на более благоприятный период. Широко известный вариант подобных **реакций на стресс** — массовая аменорея военного времени, зарегистрированная во время Второй мировой войны. При угрожающих жизни обстоятельствах, таких как война, аменорею можно считать адекватным и вполне нормальным стрессовым ответом. Но, когда нарушение менструального цикла возникает у юной девушки после сдачи экзаменов в школе и институте или в результате несчастной любви, признать происходящее нормой никак нельзя.

## Триггеры и патогенез

Стрессоры, влияющие на репродуктивную систему, чрезвычайно многообразны: вид патологического ответа на стрессовое воздействие — от предменструального синдрома до аменореи — зависит как от вида самого стрессора, так и от индивидуальных особенностей реагирования организма. Условно стрессовые факторы делятся на три группы.

- **Физические:** занятия спортом, чрезмерные мышечные нагрузки, соматические болезни, операции, травмы, смена часовых и климатических поясов, другие факторы внешней среды, оказывающие прямое воздействие на человека.
- **Метаболические:** переедание и недоедание, качественный дефицит питания, употребление алкоголя или наркотиков, применение лекарственных препаратов или других средств, способных нарушить внутреннюю среду организма.
- **Психологические:** эмоциональный стресс, чрезмерные умственные нагрузки, изменения семейного или социального статуса и другие психологически значимые события в жизни, отражающиеся на деятельности центральной нервной системы.

К сожалению, роль перечисленных факторов в нарушениях менструальной функции недооценивают, поскольку повседневная жизнь и деятельность человека сопровождаются психологическими перегрузками, а подсчитать силу стрессового воздействия или отличить стресс от дистресса практически невозможно. Точно так же трудно учесть **«эффект накопления стресса»**, который правильнее было бы называть эффектом истощения резервов. Особенно опасны стрессоры, вынужденно меняющие привычные режимы жизни человека, тесно связанные с основными биоритмами организма, — бодрствования и сна, приёма пищи, труда и отдыха. В норме они соответствуют внутренним ритмам выработки гормонов и ритму фертильности обоих полов, а также менструальному ритму женщин. Продолжительное нарушение внешних режимов, длительное или запредельно сильное напряжение (дистресс) формируют и поддерживают **постоянную асинхронную активность** гипоталамуса и лимбико-ретикулярной системы мозга. А патологические, именно ввиду своей асинхронности направляющие нисходящие нервные и гуморальные сигналы к периферическим тканям, составляют **информационную стадию** репродуктивной дисфункции<sup>3,4</sup>. Если цепочку вовремя

и стрессовой чувствительности ЦНС. Адаптивные реакции репродуктивной системы на сильный стресс могут выражаться даже в аменорее (ещё раз вспомним об аменорее военного времени), но менструальная функция всегда восстанавливается спонтанно после прекращения действия стрессора. В случаях дезадаптивной реакции ответ репродуктивной системы или неадекватен стрессовому воздействию (женщина иногда даже затрудняется вспомнить, что именно привело к нарушениям цикла), или сохраняется уже после разрешения стрессовой ситуации, как в упомянутых нередких случаях аменореи у студенток первого курса института, успешно преодолевших вступительные экзамены.

## Не пропустить

Сложные нейрогормональные взаимодействия в ходе адаптации к стрессу неизбежно вовлекают дофаминергические нейроны, и изменения секреции пролактина, по-видимому, несут в себе адаптивную функцию. Наряду с кортизолом и адреналином пролактин секретируется в ответ на эпизоды нервного напряжения<sup>5</sup>. Клинически значимая гиперпролактинемия может быть свя-

[ Спектр возможных реакций репродуктивной системы на стресс широк, но всегда представляет собой последовательный процесс, зависящий от силы воздействия и стрессовой чувствительности ЦНС. ]

не прервать, не заблокировать действие провоцирующего фактора до момента восстановления резервов, запускается процесс эпигенетической регуляции, развиваются локальные патологические процессы, сопровождающиеся дистрофией органа и гибелью части клеток, — наступает метаболическая стадия. Так стрессовые нагрузки формируют **соматизацию** (заболевание физического тела вследствие триггеров, исходящих из ЦНС)<sup>4</sup>.

Спектр возможных реакций репродуктивной системы на стресс весьма широк, но он всегда представляет собой последовательный процесс, зависящий от силы внешнего воздействия

зана с **избыточной** реакцией на стресс средней интенсивности. Не исключено, что существует **генетически детерминированная** или приобретённая особенность стрессовой реакции, включающая повышение выброса пролактина, и у таких лиц даже малозначимое перевозбуждение провоцирует гормональный дисбаланс<sup>6</sup>. На современном этапе развития лабораторной диагностики оценить все отклонения в секреции пролактина невозможно: гормон имеет ночной тип секреции с максимальным выбросом в предутренние часы (в фазу быстрого сна). Мы же делаем свои заключения, основываясь только на определении ба-

## Пролактин: всё — от нервов

Метаболическое действие пролактина не ограничивается индукцией лактации и регуляцией секреции гонадолиберина, эффекты гормона затрагивают практически все ткани в организме — предполагается, что пролактин и родственные ему молекулы выполняют около 300 биологических функций<sup>7</sup>. Именно многогранность воздействия побудила исследователей Х.А. Берна (Bern H.A.) и С.А. Николля (Nicoll C.A.) предложить новое название гормона: «омнипотин» или «версатилин» (от англ. versatile — многосторонний)<sup>8</sup>.

Но многогранность физиологического действия всегда имеет обратную сторону: избыточная секреция пролактина также участвует во множестве патологических процессов, включая канцерогенез<sup>9</sup>. Проканцерогенный потенциал пролактина и повышение риска метастазирования опухолей опосредованы несколькими факторами. Гормон не только повышает **клеточную пролиферацию**, но и усиливает неопластический процесс<sup>10</sup>. Кроме этого он влияет на способность клеток к миграции, ослабляя межклеточные контакты в рецептивных тканях. Среди многочисленных эффектов пролактин-индуцируемого белка (prolactin-induced protein, его синтез контролирует ген, находящийся под прямым управлением пролактина) — способность стимулировать пролиферацию и повышать инвазивный потенциал клеток.

Избыточное содержание пролактина в крови связано с высокой агрессивностью опухолей, существенным риском метастазирования и малыми шансами на долгосрочную выживаемость больных<sup>5</sup>. Однако интерпретировать эти данные как однозначное свидетельство вредоносного действия пролактина нельзя. Не будем забывать, что пролактин относят к гормонам-адаптогенам, и возможно, что повышение его секреции у онкологических больных обусловлено **отчаянными попытками** организма наладить повреждённые межклеточные коммуникации.

Сегодня можно с большей уверенностью говорить о том, что гиперпролактинемия — независимый фактор риска рака молочной железы (РМЖ)<sup>11</sup>. Однако и здесь есть повод для размышлений. У пациентов с макроаденомами гипофиза при запредельных концентрациях пролактина в крови молочные железы подвергаются инволюции, и риск РМЖ низок. Почему? Ответ прост. Пролактин в одиночку не будет провоцировать патологическую пролиферацию ткани, для повышения гиперпластического риска ему нужно сопровождение в виде эстрогенов. Умеренная гиперпролактинемия не подавляет эстроген-продуцирующую функцию яичников, и в подобных условиях вероятность развития эстрогензависимых опухолей увеличивается сразу **на 60%**<sup>9</sup>.

К сожалению, не только гиперпролактинемия, но и высокие нормальные цифры секреции пролактина определяют повышенный риск РМЖ. В работе С.С. Творогера и соавт. (Tworoger S.S. et al., 2013) проанализированы данные о женщинах из двух групп, которым определяли концентрацию пролактина менее (первая группа) и более (вторая группа) чем за 10 лет до установления диагноза злокачественной опухоли молочной железы. Общая выборка составила 8781 пациентку. Результаты исследования подтверждены рост вероятности РМЖ при гиперпролактинемии, обнаруженной менее чем за 10 лет до контрольного обследования груди: RR=1,20 при сравнении максимальной и минимальной концентраций (более 15,7 нг/мл vs менее 8,1 нг/мл). Корреляцию факта обнаружения опухоли с уровнем пролактина наблюдали, начиная с 11 нг/мл гормона в сыворотке крови. При этом положительная связь была сильнее в отношении эстрогензависимого рака: RR=1,28 (для женщин в постменопаузе — RR=1,37)<sup>12</sup>.

Судя по всему, воздействие на пролактин и его сигнальные пути может стать **новой точкой приложения** в лечении рака молочной железы. Одно из возможных направлений — применение моноклональных антител, блокирующих пролактиновые рецепторы.

зального уровня пролактина в утренние часы после пробуждения, и от нашего внимания ускользают функциональные нарушения выработки гормона. При этом следует помнить, что вне зависимости от этиологии любая форма гиперпролактинемии, от опухолевой до транзиторной, может сопровождаться **нарушениями менструального цикла**<sup>6</sup>.

Стойкое повышение уровня биологически активного пролактина в крови обычно рассматривают в контексте **синдрома гиперпролактинемии** опухолевого или неопухолевого (идиопатическая гиперпролактинемия) происхождения. В ЦНС избыток пролактина ингибирует активность KiSS-нейронов (KiSS1-neurons), что приводит к супрессии выбросов гонадолиберина (ГнРГ)<sup>13</sup>. В таких условиях тормозится овуляция и нарушается фолликулогенез. Само по себе длительное ановуляторное состояние чревато пагубными последствиями для репродуктивной системы. Однако ановуляция в сочетании с умеренной гиперпролактинемией, когда синтез эстрогенов созревающими фолликулами сохраняется на уровне ранней фолликулярной фазы, особенно вредна для молочных желёз, где синергичное действие эстрадиола и пролактина повышает риск **патологической пролиферации**<sup>11</sup>. Масталгия, неожиданно появившаяся после стрессового воздействия, — первый тревожный звонок, сигнализирующий о вероятной избыточной секреции пролактина, далеко не всегда выявляемой при исследовании крови.

Участвует пролактин и в развитии других нарушений, называемых обобщённым термином **вегетативная дистония**<sup>5</sup>. При регулярном овуляторном менструальном цикле вегетативная дистония часто приобретает циклический характер, проявляя зависимость от колебаний уровней половых стероидов, — так разворачивается симптомокомплекс предменструального синдрома (ПМС)<sup>6</sup>.

Функциональная **транзиторная гиперпролактинемия** сопровождается не только ановуляторными, но и овуляторными расстройствами менструального цикла, такие как ПМС, болевые синдромы, ассоциированные с менструальным циклом (масталгия, дисменорея, менструальная мигрень)<sup>6</sup>. Нарушение пикового преовуляторного выброса лютеинизирующего гормона (ЛГ) по причине недостаточной

секреции KiSS-пептина в гипоталамусе может приводить к гиполутеинизму. В свою очередь гиполутеинизм означает снижение фертильности, в том числе повышенный риск невынашивания и недонашивания беременности<sup>10</sup>. До 20% причин бесплодия и до 40% невынашивания беременности эндокринного происхождения связывают с недостаточностью второй фазы менструального цикла<sup>14</sup>.

Любые аномалии менструального цикла ассоциированы с высоким, в том числе с отсроченным риском нарушений фертильности и заболеваний репродуктивной системы, поэтому **нормализация ритма** менструаций — необходимая мера по сохранению здоровья женщины и её способности к деторождению. Однако терапия нарушений менструального цикла, особенно у молодых пациенток, далеко не проста. Незрелость эндокринной регуляции и механизмов обратной связи требует бережного, щадящего вмешательства. При функциональных, стресс-зависимых расстройствах менструального цикла в отсутствие соматизированных нарушений или диагностированных эндокринных заболеваний предпочтение можно отдать негормональным средствам коррекции.

## Трезвый расчёт — тысячекратное эхо

Подходы к терапии нарушений менструального цикла никогда не будут однозначными, поскольку требуют **персонализации**, учёта особенностей конкретной пациентки, её текущих целей и предпочтений. Например, при планировании беременности у женщины с расстройствами овуляции приоритетным в схеме терапии станет назначение **прогестогенов** во вторую фазу менструального цикла. Это позволит компенсировать недостаточность лютеиновой фазы, наладить регулярный цикл и обеспечить хорошие условия для будущей имплантации плодного яйца. Потребность в предохранении от беременности станет дополнительным основанием для назначения **комбинированных оральных контрацептивов (КОК)**, выбор которых зависит от типа нарушений менструального цикла: КОК с производным нортестостерона II—



© Jgroup / iStockphoto.com

III поколения рекомендуют пациенткам с аномальными маточными кровотечениями дисфункционального происхождения, КОК с диеногестом — женщинам, испытывающим тазовую боль, КОК с дроспиреноном — больным ПМС.

Спорными остаются вопросы о целесообразности назначения КОК пациенткам с **гипоталамической аменореей**, поскольку дополнительное подавление и без того низкой секреции ЛГ может привести к гиперторможению деятельности гипоталамо-гипофизарного звена репродуктивной системы<sup>11</sup>. В свою очередь, хотя КОК и не противопоказаны при гиперпролактинемии, она может усугубиться в ответ на стимулирующее действие эстрогенного компонента<sup>13</sup>. Появление масталгии на фоне приёма КОК отчасти можно объяснить именно этим механизмом взаимодействия эстрогенов и пролактина.

У пациенток с функциональными стресс-зависимыми нарушениями менструального цикла, не нуждающихся ни в подготовке к беременности, ни в контрацепции или имеющих относительные/абсолютные противопоказания к использованию гормонов, перспективным методом терапии мо-

жет стать применение современных фитопрепаратов, разработанных в соответствии с концепцией **фитониринга**. Технология фитониринга, применяемая в производстве, обеспечивает исключительную (для фитопрепаратов) **точность дозирования** и стандартизацию концентраций действующих веществ в лекарственной форме. Стабильность концентраций означает безопасность терапии для пациентки (нет вероятности случайной передозировки при избыточной концентрации активного вещества в исходном сырье) и её эффективность. Так, в каждой партии исходного сырья действующих веществ содержится строго не менее того значения, которое указано в нормативных документах для этой субстанции<sup>6</sup>. Сегодня накоплена значительная доказательная база эффективности препаратов, созданных по технологии фитониринга, в разных областях гинекологии. В том числе в крупных рандомизированных исследованиях, изучавших возможности коррекции нарушений менструального цикла, подтверждена клиническая эффективность **витекса священного** (*Vitex agnus castus*). Его издревле применяли для лечения женских болезней; в наши дни, после



внедрения новых технологий в производство фитопрепаратов, это известное растение возродилось в качестве лекарственного средства. Экстракт витекса священного, угнетающий синтез пролактина путём стимуляции дофаминовых рецепторов гипоталамуса, включён в состав нескольких препаратов для коррекции гиперпролактинемии, в том числе «Циклодинона».

Препараты витекса священного можно применять в качестве вспомогательного средства для лечения ПМС, овуляторной дисфункции яичников, функциональной гиперпролактинемии, масталгии и даже некоторых эндокринопатий, например СПКЯ<sup>15–17</sup>. Активные вещества прутняка — **бициклические терпены** — оказывают дофаминергический эффект и нормализуют секрецию пролактина (в том числе при «стрессовой» гиперпролактинемии, транзиторных формах расстройства секреции и латентных нарушениях)<sup>14</sup>. Нормализация концентрации пролактина в крови до физиологических значений **обеспечивает нормальную выработку** гонадотропных гормонов — восстанавливает овуляторную функцию яичников и полноценный двухфазный менструальный цикл<sup>6</sup>.

Особенно интересны результаты недавнего исследования безопасности экстракта *Vitex agnus castus*. В опытах на животных, в том числе на приматах, удалось развеять все сомнения, касающиеся возможных скрытых рисков, — токсическую дозу попросту не удалось смоделировать<sup>18</sup>. Что, впрочем, совершенно ожидаемо, поскольку данные об использовании этого вещества в пищу и с медицинскими целями культура Аравийского полуострова накапливает уже несколько тысячелетий<sup>6</sup>.

Метаанализ 12 рандомизированных контролируемых исследований, выполненный в 2013 году, подтвердил эффективность экстракта витекса священного **в коррекции латентной**

**гиперпролактинемии** и ассоциированных нарушений (недостаточности лютеиновой фазы и ПМС). При этом влияние прутняка не только превосходило эффект плацебо, пиридоксина, сульфата магния и флуоксетина, но и было сопоставимо с действием бромокриптина, синтетического агониста дофаминовых рецепторов<sup>19</sup>.

## Фитоаргументы «за»

По-видимому, фитотерапия заслуживает более широкого распространения, чем назначение исключительно женщинам с функциональными преходящими расстройствами менструального цикла. В недавнем обзоре (2014) была предпринята попытка **оценить возможности растительных лекарственных средств** в лечении СПКЯ. Авторы обзора смогли продемонстрировать эффективность как минимум трёх фитопрепаратов: витекс священный имел сравнимое с бромокриптином нормализующее действие на характеристики менструального цикла у пациенток с нарушенной секрецией пролактина (30% больных СПКЯ), цимицифуга кистевидная оказалась полезной добавкой к стимуляции овуляции с помощью кломифена дитрата, а солодка была сравнима со спиронолактоном в лечении гиперандрогенных симптомов<sup>20</sup>.

Интерес к препаратам витекса священного (и «Циклодинону» в частности) растёт, позволяя обнаружить всё большее число разносторонних положительных эффектов экстракта этого растения. В 2015 году было проведено открытое **рандомизированное сравнительное исследование**, посвящённое анализу эффективности лекарственного препарата, содержащего



[ При регулярном менструальном цикле вегетативная дистония часто приобретает циклический характер, проявляя зависимость от колебаний уровней половых стероидов, — разворачивается симптомокомплекс предменструального синдрома. ]



витекс священный, у подростков и молодых женщин с нарушениями менструального цикла<sup>21</sup>. В выборку вошли 80 пациенток 16–26 лет без органических заболеваний репродуктивной системы, сформировавшихся эндокринопатий и серьёзных соматических проблем, но имеющих нарушения менструального цикла, предположительно **вызванные стрессовым фактором**. В исследование были включены пациентки с содержанием пролактина в крови выше 250 мМЕ/л и/или транзиторными его повышениями более 550 мМЕ/л, зафиксированными на этапе скрининга, или постоянным повышением уровня пролактина не более 1000 мМЕ/л (при условии исключения опухоли гипофиза). Пациентки основной группы ежедневно получали по 1 таблетке «Диклодинона» на протяжении полугода, а участницы в контрольной группе в течение всего срока принимали мультивитамины.

До начала лечения участницы исследования имели нарушения менструального цикла: **аменорею** (отсутствие менструаций в течение 3 мес при предшествующем регулярном ритме цикла), **олигоменорею** (увеличение продолжительности цикла более 37 дней), **полименорею** (межменструальные интервалы менее 24 дней), межменструальные кровотечения/кровомазанье. Максимальный уровень пролактина был зафиксирован на отметке 922 мМЕ/л (44 нг/мл).

В результате терапии **средняя длительность** менструального цикла сократилась на 13 дней, до нормальных значений (31 день). У пациенток, принимавших витамины, продолжительность цикла сократилась только на 4 дня, достигнув 42 дней. На фоне приёма «Диклодинона» улучшался контроль менструального цикла — сокращалось число дней с **межменструальными и предменструальными кровяными выделениями**, однако этот феномен наблюдали только у пациенток с олигоменореей. У женщин с регулярными менструациями и полименореей использование препарата витекса священного улучшало контроль аномальных кровяных выделений с той же частотой, что и в группе контроля. Ановуляция, наблюдавшаяся до включения в исследование у 82,5–85% участниц, после лечения была зафиксирована у 30% женщин, получавших «Диклодинон», и у 65% — принимавших витамины.

Экстракт витекса священного извлекли от **галактореи** две трети участниц, в группе контроля симптом сохранился у четырёх из шести пациенток; сочетание «продолжающаяся галакторея + аномальный менструальный цикл» подтверждало ассоциированный патогенез нарушений. Полное исчезновение или значительное **облегчение боли** в молочных железах по визуально-аналоговой шкале отметили более чем две трети лечившихся «Диклодиноном» — 73,7%, в группе контроля подобный эффект наблюдали лишь у 2,5% участниц.

Основой полученных результатов стала **полная нормализация секреции пролактина** у женщин, принимавших экстракт витекса священного. В группе сравнения доля пациенток с гиперпролактинемией сократилась с 15 до 10%, транзиторное повышение концентраций пролактина наблюдали у 15% (32,5% исходно), а количество участниц с макропролактинемией не изменилось вовсе. Дополнительным бонусом от витекса священного стало позитивное влияние на вегетативную функцию и расстройства сна, в целом выразившееся в 10-кратном снижении числа жалоб и устранении

лактинемии **не станет роковым**. С другой стороны, при наличии только косвенных клинических признаков (масталгия, расстройство ритма менструаций и др.) и высоком/нормальном уровне пролактина вероятность угадать транзиторную гиперпролактинемию достаточно велика, и назначение «Диклодинона» как монотерапии либо в комбинации с другими средствами вполне оправдано.



Уязвимость и нестабильность эндокринных взаимоотношений внутри репродуктивной системы молодых женщин снижают их устойчивость к стрессу, что необходимо учитывать, назначая терапию по поводу нарушений менструального цикла. Оставить без внимания такую ситуацию тоже нельзя — **слишком высоки риски** формирования в будущем субфертильности и других нарушений в репродуктивной системе. Предположение о стрессовой обусловленности имеющихся нарушений должно помочь врачу в выделении группы пациенток для щадящего лечения с применением фитопрепаратов.

[ Метаанализ, выполненный в 2013 году, подтвердил эффективность препаратов с экстрактом витекса священного в коррекции латентной гиперпролактинемии. ]

синдрома вегетативной дисфункции<sup>21</sup>. И, конечно, главным результатом следует признать повышение качества жизни пациенток и субъективную положительную оценку результатов терапии.

В исследовании не удалось установить какой-либо взаимосвязи между клиническими симптомами и особенностями секреции пролактина, интерпретация результатов гормональных анализов, как всегда, натолкнулась на невозможность оценить ночные пиковые выбросы гормона. В рутинной клинической практике врач к тому же **не имеет права «ловить» транзиторную гиперпролактинемию**. Функциональные расстройства секреции пролактина остаются трудно диагностируемыми. Однако назначение препаратов витекса священного безвредно, поэтому даже ошибочное подозрение на транзиторную или латентную гиперпро-

Индивидуализированный подход должен учитывать модель взаимодействия «врач—пациентка». Патерналистский формат больше подходит для юных и не вполне информированных женщин, он предусматривает максимальный учёт потребностей и жизненных приоритетов с определением алгоритма терапии **самим врачом** (акцент на негормональном лечении уместен). Партнёрская схема предполагается в тех случаях, когда пациентка хорошо сориентирована в обсуждаемых вопросах — ей достаточно предоставить необходимую информацию и дать возможность принять осознанное решение **самостоятельно**. Однако полные разъяснения касательно диагноза и планируемого лечения — врачебная прерогатива. **SP**

Библиографию см. на с. 146–150.



# научный поиск продолжается

Оптимизация показаний к назначению экзогенного прогестерона:  
обзор доказательных данных и современных научных представлений



**Авторы:** Виктор Евсеевич **Радзинский**, засл. деятель науки РФ, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН; Игорь Борисович **Манухин**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва); Маргарита Валерьевна **Труш**, StatusPraesens (Иркутск)

**Копирайтинг:** Хильда Симоновская, Юлия Брилль

Через важные исследования коснулась изучения действия экзогенного прогестерона в различных клинических ситуациях. Результаты научных работ последнего десятилетия, дополнив уже существующие знания в области применения прогестинов, вызвали кипение мнений и настоящий ажиотаж вокруг практического потенциала прогестерона. Появление сведений **о возможностях прогестероновой поддержки** вновь подняло вопрос поиска препарата, способного решать сразу несколько клинических задач. Однако вероятность нерационального назначения прогестерона, особенно нескольких его препаратов одновременно, порождает больше тревог, чем оптимизма. Назначение любого лечения «всем подряд» не приносит желаемого результата. Сегодня научные изыскания движутся по пути поиска таргетной, «точно в цель», терапии и уточнения показаний к применению с дифференцировкой групп пациентов, для которых такая терапия будет адресной.

Время расставляет всё по своим местам, и, подобно химической реакции с образованием осадка, **кристаллизуются показания** для обсуждаемой гормональной терапии. Представляем вниманию читателей обновлённую доказательную базу и обзор докладов специалистов с наиболее значимых конгрессов, касающиеся целесообразности прогестероновой поддержки в различных клинических ситуациях.

В ноябре 2015 года учёные из Великобритании выступили с **сенсационным заявлением**: прогестерон не увеличивает показатели живорождения при привычном невынашивании неясного генеза<sup>1</sup>.

Поводом для такого вывода стали результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования PROMISE, опубликованного в журнале The New England Journal of Medicine, в рамках которого 836 беременных с тремя и более выкидышами неясного генеза в анамнезе были распределены на две группы: 404 женщинам был назначен экзогенный прогестерон в дозировке 400 мг дважды в день интравагинально, а 432 — плацебо. Гестация прогрессировала до 24 нед в группе получавших прогестерон у 65,8% пациенток, а в контрольной группе — у 63,3%. Таким образом, достоверных различий в проведённом исследовании между обеими группами не было обнаружено (ОР 1,04; 95% ДИ 0,94–1,15)<sup>1</sup>.

## И опыт, сын ошибок трудных...

По мнению экспертов, полученные результаты весьма контрверсионны. Поиск исследователей был направлен именно на выявление возможностей терапии у пациенток с **неясным (!) генезом привычного невынашивания**. Эндокринопатии стали критерием исключения. При этом HLA-типирования у всех пациенток не проводили, как и исследования материала абортуса на предмет генетических аномалий (непредотвратимая причина выкидыша).

Таким образом, качественный анализ эффективности в отношении предотвратимых потерь беременности фактически был невозможен. Кроме того, пациентки с тремя и более выкидышами в анамнезе не получали прегравидарную подготовку — гормональную терапию назначали лишь с момента подтверждения беременности (но не позднее 6 нед) и до 12 нед. Это стало одним из ограничений цитируемого исследования, на что указали и сами авторы.

Примечательно, что, комментируя результаты обсуждаемой работы,

проф. **Нана Картлосовна Тетрашвили** в своём докладе в рамках X Международного конгресса по репродуктивной медицине в январе 2016 года отметила: «...Современные исследования показали, что проблема привычного невынашивания неясного генеза столь сложна и полиэтиологична, что её **невозможно решить одним лишь препаратом**, и это не говорит о том, что препараты "плохие". Необходимо тщательное обследование для выявления возможной причины привычного невынашивания, а лечение должно быть комплексным».

[ Практическая значимость в выводах процитированного исследования всё-таки есть: применение микронизированного прогестерона в субмаксимальной терапевтической дозе (800 мг в сутки) подтвердило его безопасность для матери и плода. ]

Однако практическая значимость в выводах процитированного исследования, без сомнения, всё-таки есть: применение микронизированного прогестерона в статистически значимой по объёму популяции в субмаксимальной терапевтической дозе (800 мг в сутки) подтвердило **его безопасность для матери и плода**. А именно: количество пробочных нежелательных явлений, врождённых аномалий плода не различалось в обеих группах.

Как показывает история науки, для подтверждения крупного нового открытия гораздо важнее найти не то, что его подтверждает, а то, что ему ярко противоречит. Именно поэтому использовать в клинической практике **положительные качества** экзогенного прогестерона необходимо.

## И гений, парадоксов друг...

Микронизированный прогестерон прочно вошёл в клиническую практику ещё в 80–90-х годах прошлого века, особенно в качестве поддержки лютеиновой фазы в циклах ЭКО. Одним из наиболее ранних и показательных исследований в этой области стала опубли-

кованная в 1992 году работа бельгийских ученых — Йохана Шмитца (Johan Smits) и Поля Девроя (Paul Devroy). В этом исследовании были продемонстрированы равные шансы наступления беременности и **в 3 раза меньшее** количество выкидышей на ранних сроках гестации при назначении биоидентичного микронизированного прогестерона\* по сравнению с пациентками, получавшими «золотой стандарт» гестагенной поддержки — масляный раствор прогестерона для внутримышечного введения<sup>2</sup>.

В течение последующих лет эффективность вагинального прогестерона в поддержке лютеиновой фазы в циклах ВРТ была неоднократно подтверждена другими исследованиями высокого методологического качества<sup>3–5</sup>.

Крупномасштабные научные работы 2007–2015 годов открыли новые возможности терапии прогестероном: согласно многочисленным доказательным данным, микронизированный прогестерон и 17-ОПК снижают частоту преждевременных родов<sup>6–9</sup> в группе риска. Это стало основанием для включения вагинального прогестерона и 17-ОПК в рекомендации международных обществ акушеров-гинекологов Европы, США, а в 2011 году — и России. Так как один из основных механизмов инициации досрочного развития родовой деятельности — укорочение шейки матки и дилатация маточного зева, влияние вагинального прогестерона на это патогенетическое звено — несомненное его преимущество.

Так, согласно резолюции Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO) 2015 года, всем беременным независимо от акушерского анамнеза на сроке 19–23 нед необхо-

\* Препарат «Утрожестан» для интравагинального введения.

димо выполнять **ультразвуковую цервикометрию**. При длине шейки матки 25 мм и менее терапию следует начинать с момента диагностики укорочения и продолжать до 36 нед гестации, родов или разрыва плодных оболочек. В качестве лечебного препарата рекомендован вагинальный микронизированный прогестерон в форме капсул (200 мг) или геля (90 мг)<sup>10</sup>.

В обновлённых клинических рекомендациях РФ 2013 года относительно профилактики преждевременных родов указано на необходимость определения групп высокого риска с целью своевременного назначения вагинальной формы прогестерона. К группе риска относят беременных с преждевременными родами и/или укорочением шейки матки как в анамнезе, так и при настоящей

## Недостаточность лютеиновой фазы

Непосредственное участие прогестерона и негативное влияние его недостаточности на nidацию бластоцисты и вынашивание беременности на ранних стадиях не вызывает сомнений.

Сегодняшняя трактовка недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) сводится к тому, что **это не симптом и не причина** тех или иных состояний, затрудняющих реализацию репродуктивной функции, а одно из патогенетических звеньев репродуктивных неудач. Выстроить всю цепочку и выяснить, в каком месте находится звено НЛФ и есть ли оно вообще, — одна из непростых задач клинициста.

[ Сегодняшняя трактовка недостаточности лютеиновой фазы сводится к тому, что это не симптом и не причина тех или иных состояний, затрудняющих реализацию репродуктивной функции, а одно из патогенетических звеньев репродуктивных неудач. ]

беременности<sup>11</sup>. Таким пациенткам рекомендован микронизированный интравагинальный прогестерон (официально зарегистрирован в России в составе препарата «Утрожестан»). С ранних сроков применять указанный препарат предписано в случае предшествующих преждевременных родов, при укорочении шейки матки с момента выявления до 34 нед<sup>12</sup>.

Следует отметить, что подобных рекомендаций в отношении начавшихся преждевременных родов, а также при многоплодной беременности авторы не приводят.

Безусловно, область применения обсуждаемого гормона не ограничена лишь такими показаниями, как вспомогательные репродуктивные технологии и профилактика преждевременных родов. Не только акушеры-гинекологи и репродуктологи, но и эндокринологи по вполне объективным причинам возлагают на прогестерон большие надежды, в том числе в рамках планирования беременности.

Американские авторы рассмотрели ряд критериев, характеризующих **полноценную лютеиновую фазу**<sup>13</sup>:

- длительность второй фазы цикла фиксирована: от 12 до 14 дней;
- 6—8 дней после овуляции сохраняются максимальные значения уровня прогестерона;
- секреция прогестерона носит пульсирующий характер;
- трансформация эндометрия синхронна, что отражает полноценное действие половых гормонов.

Существуют различные методы диагностики установленных критериев: измерение базальной температуры, содержания ЛГ в моче и прогестерона в сыворотке крови, биопсия эндометрия и др. Однако **ни один из них** не может быть рекомендован с целью **точной диагностики** НЛФ. Другими словами, абсолютно достоверных диагностических тестов на сегодняшний день не существует<sup>13,14</sup>.

Возможна ли **эмпирическая терапия без верификации** НЛФ? Вне сомнений,

но прежде необходимо приложить все усилия для поиска первопричин (гипоталамическая дисфункция, заболевания щитовидной железы, гиперпролактинемия) с целью **коррекции** данных состояний. Однако если этиологические факторы диагностировать не удалось, лечение назначают эмпирически, на основании опыта и клинического мышления врача, так как существующие доказательные данные по НЛФ лимитированы. Эмпирическая терапия должна быть направлена на достижение **синхронной трансформации** эндометрия, восстановление его восприимчивости (рецептивности) с целью обеспечить оптимальную имплантацию и благополучное течение ранних сроков беременности<sup>15</sup>.

С этой задачей может справиться микронизированный прогестерон. В исследовании Х. Фатеми (Fatemi Н., 2007) синхронная трансформация эндометрия к «окну имплантации» (к 21—24-му дням цикла) на фоне применения микронизированного прогестерона была достигнута у пяти пациенток из шести в отличие от группы ретропрогестерона, где у большинства пациенток созревание эндометрия отставало<sup>15</sup>. Полученные данные имеют **высокую достоверность** в силу ряда особенностей дизайна.

- По своему дизайну это было слепое рандомизированное перекрёстное исследование.
- Исследование касалось лишь пациенток с преждевременной недостаточностью яичников, что, в частности, исключает влияние эндогенных гормонов на результаты — все изменения в эндометрии были индуцированы только вводимыми препаратами.
- Перекрёстный дизайн работы позволил оценить действие обоих препаратов (вагинального микронизированного прогестерона и дидрогестерона) у каждой пациентки, т.е. было исключено влияние индивидуальных реакций на результаты исследования.
- Гистологические образцы эндометрия одновременно оценивали два независимых патоморфолога, не имевшие информации ни о типе проводимой терапии, ни о заключениях друг друга.



## Вспомогательные репродуктивные технологии

По данным Регистра ВРТ Российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ), частота беременностей в программе ЭКО и ИКСИ в расчёте на цикл составляет 33,1 и 29,7% соответственно, на пункцию фолликула и забор ооцитов — 34,2 и 30,87%, на перенос эмбрионов — 38,5 и 36,9%<sup>16</sup>. Интересно отметить, что эти цифры за последние 5 лет практически не изменились и вполне сопоставимы с данными европейских регистров<sup>17</sup>.

Естественное стремление репродуктологов улучшить результаты и повысить эффективность ЭКО (отношение числа успешных имплантаций к общему числу попыток) дало стимул к более детальному рассмотрению возможностей биоидентичного прогестерона для интравагинального применения. Важные для репродукции качества, начиная с гестагенного, иммуномодулирующего и заканчивая токолитическим действием,

в настоящее время определяют целесообразность **постиндукционной прогестероновой поддержки** во всех циклах ВРТ<sup>18</sup>.

Сомнения относительно того, что интравагинальное введение прогестерона создает достаточную тканевую концентрацию, к счастью, уже в прошлом. Ещё в 1997 году К. Буллетти и соавт. (Bulletti C. et al.) доказали прямой преференциальный транспорт прогестерона при вагинальном использовании из влагалища в матку<sup>19</sup>. Введение 200 мг микронизированного прогестерона способно поддерживать концентрацию в сыворотке крови, близкую к физиологической в лютеиновую фазу цикла, — 9,7 нг/мл<sup>20</sup>. При этом высокая биодоступность и стабильность эффективной концентрации наряду с **минимальными побочными влияниями** склоняет репродуктологов к применению именно вагинальной формы биоидентичного прогестерона<sup>5</sup>.

Однако каким бы путём ни вводили прогестерон, его гестагенное действие обеспечивается взаимодействием с **рецепторами гормона**. И вот здесь действительно существует обширное поле для продолжения дискуссий и исследований.



© Boule / Shutterstock.com

[ Возможна ли эмпирическая терапия без верификации НЛФ? Вне сомнений, но прежде необходимо приложить все усилия для поиска первопричины (гипоталамическая дисфункция, заболевания щитовидной железы, гиперпролактинемия) с целью её коррекции. ]

В частности, в вопросах хронического эндометрита, часто выявляемого у пациенток в программах ВРТ, наличие рецепторов к половым гормонам приобретает особую актуальность. Пытаясь восстановить рецептивность эндометрия препаратами прогестерона в условиях отсутствия самих рецепторов, мы, по сути дела, «ходим по кругу».

Изменение стероидной рецепции как в строме, так и в железах, нарушение развития пиноподий (один из показателей полноценности «окна имп-

ляции») и баланса маркеров клеточной пролиферации (Ki-67) и белков клеточного цикла (циклина Е — активатора клеточного цикла), белка p27 (ингибитора клеточного цикла) — все эти аутопаракринные изменения эндометрия обуславливают причины неудач ВРТ. Поэтому детализация и модернизация морфологического исследования эндометрия с использованием перечисленных **иммуногистохимических маркеров**, сигнализирующих о состоянии рецепторного аппарата эндометрия, его пролиферативной активности и особенностях клеточного цикла в эпителии и строме, способствуют полноценной подготовке эндометрия к ВРТ.

Безусловно, вопросы экспрессии стероидных рецепторов при бесплодии требуют дальнейшего изучения.

## Эндокринные заболевания

По мнению руководителя Эндокринологического научного центра проф. Елены Николаевны Андреевой, женщины с **любыми формами эндокринопатий** принадлежат к группе высокого риска по невынашиванию беременности. Нали-

чие некоторых заболеваний в анамнезе пациенток важно учитывать ещё на этапе прегравидарной подготовки. Женщины с сахарным диабетом, избыточной массой тела, заболеваниями щитовидной железы, СПКЯ, гиперандрогенизмом, гиперпролактинемией — **относительно не редкие**, а среднестатистические пациентки женских консультаций, поэтому чрезвычайно важно в современных условиях **планировать** беременность многим семейным парам совместно с эндокринологом.

В стратегически верный план рационального ведения таких больных на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности входит прогестеронотерапия, поскольку дефицит этого гормона свойственен практически каждой пациентке, страдающей эндокринным заболеванием. Препаратом выбора в таких ситуациях может стать микро-низированный интравагинальный прогестерон благодаря своей **негестагенной гормональной активности**<sup>20,21</sup>.

Например, при **гиперандрогенизме** прогестерон способен в некоторой степени влиять на уровень андрогенов<sup>20,21</sup>. Конкурентные взаимоотношения прогестерона и тестостерона за фермент 5 $\alpha$ -редуктазу способствуют снижению синтеза более активного метаболита андрогенов — 5 $\alpha$ -дигидротестостерона. В дополнение метаболит прогестерона 5 $\alpha$ -прегнандион имеет сродство к рецепторам андрогенов, что также ослабляет проявления специфических эффектов «мужских» половых гормонов<sup>12,20</sup>.

Следует отметить, что корректировать гиперандрогенное состояние необходимо максимально полно ещё на прегонцепционном этапе. Стартовавшая гестация исключает клинически значимое повышение концентрации андрогенов, именно поэтому опреде-

лять их уровень в крови (особенно если плод мужского пола) и проводить лечение «гиперандрогенизма» при беременности нецелесообразно. Ранее применяемые с этой целью препараты дексаметазона (отнесённые FDA к категории С) в настоящее время назначают только в тех случаях, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода<sup>21</sup>.

**Антиминералокортикоидный** эффект прогестерона, основанный на сродстве к рецепторам альдостерона в канальцах почек и эндотелии сосудов, усиливает диурез и экскрецию натрия, что естественным образом препятствует задержке жидкости в организме беременной.

Антагонизм в отношении минералокортикоидов может найти применение в решении проблемы сахарного диабета, артериальной гипертензии и гестозов, в развитии которых достоверно доказаны роли альдостерона и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы<sup>22</sup>. В этой связи значительное сродство (вполне сопоставимое со спиронолактоном) прогестерона к рецепторам альдостерона приобретает большое клиническое значение.

Наконец, отсутствие влияния на **углеводный обмен** особенно важно для пациенток с ожирением, инсулинорезистентностью и наследственной предрасположенностью к сахарному диабету. Учитывая, что состояние беременности само по себе сопровождается физиологической инсулинорезистентностью, гестагенная поддержка (независимо от причины назначения) не будет усугублять существующие изменения углеводного обмена<sup>20</sup>.



В последние годы интернет всколыхнула волна публикаций фундаментальной медицины, посвящённых изучению роли прогестерона и его метаболитов в развитии и функционировании центральной нервной системы, в том числе в **нейрогенезе на внутриутробном этапе**.

Но это тема для отдельного обсуждения, которое мы обещаем читателю продолжить на страницах нашего журнала. **SP**

IV Междисциплинарный форум

**Медицина молочной железы**

**19–21 мая 2016, Москва**

**Holiday Inn Moscow Sokolniki**



### Что в научной программе?

- Маммологическая служба в России: проблемы и перспективы.
- Вопросы внедрения маммологического скрининга.
- Маммография: актуальность и результативность.
- Фармакотерапия ДДМЖ: сегодня и завтра.
- Фиброзно-кистозная мастопатия как междисциплинарная проблема.
- Циклическая масталгия: как помочь женщине?
- Стереотипы, далёкие от реальности. Что мешает грудному вскармливанию?
- Когда грудное вскармливание действительно противопоказано и в чём надуманность проблемы?
- Проблема грудного вскармливания недоношенных.
- Реабилитация женщин после мастэктомии.
- Цифровая маммография: преимущества и сложности внедрения.
- Тонкоигольная или core-биопсия. Вопросы выбора.

StatusPraesens



МАРС



Тел./факс: +7 (499) 346 3902; [info@praesens.ru](mailto:info@praesens.ru); [www.praesens.ru](http://www.praesens.ru);  
[vk.com/praesens](https://vk.com/praesens); [facebook.com/Stpraesens](https://facebook.com/Stpraesens)

# ЛОКОМОТИВ перинатальных технологий. продолжение

«Переключка» перинатальных центров России и награждение лидеров



Большой интерес участников VII Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» 2014 года к первой «переключке» перинатальных центров России наглядно показал, сколь велика роль этих родовспомогательных учреждений в регулировании показателей материнской и младенческой смертности. Стала очевидной необходимость продолжения этой идеи. Возможность обмена опытом, шанс учиться на чужих ошибках и тянуться к высокой планке лидеров перинатальных технологий — поистине бесценны. Именно поэтому одним из наиболее ярких событий VIII «Сочинских контраверсий» стала вторая переключка и церемония награждения передовых перинатальных центров России по итогам их работы в 2014 году. Кстати, по мнению проф. В.Е. Радзинского, если в современном акушерстве и произошло что-то действительно значимое и даже революционное, то это именно создание перинатальных центров. Но обо всём по порядку.

Мы снова, как и в прошлом году, задали руководителям более 100 российских перинатальных центров девять вопросов о главном.

- Название перинатального центра и уровень подчинения.
- Количество родов в год.
- Преждевременные роды, процентная доля; при этом интересовало соотношение родов через естественные родовые пути и прошедших путём кесарева сечения.

- Доля детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ), %.
- Показатель материнской смертности за последние 5 лет в регионе/городе; динамика.
- Показатель перинатальной смертности за последние 5 лет в регионе/городе.
- Показатель перинатальной смертности непосредственно в перинатальном центре за последние 5 лет.
- Дети с ЭНМТ и ОНМТ по региону в учреждениях родовспоможения I и II уровней, %.
- Основные проблемы перинатальных центров, требующие решения в современных реалиях.

Ответы пришли из 12 регионов, в частности из Амурской, Кировской, Курганской, Московской, Ростовской, Самарской, Свердловской, Томской, Тюменской и Ярославской областей, а также из Республики Бурятия и Хабаровского края. Конечно, это далеко не все перинатальные центры страны, которые могли бы поделиться своим опытом, но этого оказалось немало, чтобы в итоге заседание, посвящённое обсуждению проблем работы этих учреждений, стало чрезвычайно интересным и полезным для всех его участников. Несмотря на широкую географию участников проекта, проблемы были весьма схожими, но вот решают их в регионах по-разному. Именно поэтому практически каждое выступление сопровождали бурные дискуссии.





**FERRING**  
PHARMACEUTICALS



Каждому выступающему было что сказать коллегам. Так, рефреном на заседании звучала информация о том, что доношенные новорождённые погибают преимущественно в учреждениях I и II уровней, а это означает, что **разумная маршрутизация** беременных в учреждение III уровня — тот самый резерв, который позволит сохранить немало детских жизней (Ростовская область). Ещё один положительный опыт (Томская область) — создание на базе учреждений III уровня **современных симуляционных центров** и обучение в них по «бригадному» принципу, когда в качестве курсантов выступают одновременно акушер-гинеколог, анестезиолог-реаниматолог и неонатолог из одного учреждения, отработавшие навыки эффективного взаимодействия и работы в команде. Представитель перинатального центра Свердловской области рассказал об успешном опыте внедрения в регионе **электронной системы мониторинга** состояния беременных, находящихся на учёте в женских консультациях, а также о программе индивидуальной маршрутизации, работающей круглосуточно. В Курской области большое внимание уделяют системе регулярного **аудита** учреждений I уровня на предмет навыков у персонала по оказанию экстренной помощи беременным и новорождённым.

Несмотря на столь бурное и плодотворное обсуждение проблем, задач и вызовов, которые сегодня стоят перед службой родовспоможения в целом и перинатальными центрами как учреждениями высшего уровня оказания помощи женщинам и новорождённым, формат одного заседания оказался мал, чтобы показать все нюансы. Обсуждение продолжилось и после окончания заседания. Все присутствующие были едины во мнении, что подобные «переключки» должны **стать регулярными**, расширяя географию прогрессивных и новаторских идей по всей стране. Как, пожалуй, должна иметь продолжение и ещё одна блестящая идея, нашедшая своё воплощение на VIII семинаре «Репродуктивный потенциал России» в Сочи: **чествование передовых перинатальных центров**, результаты работы которых заслуживают уважения и могут стать примером для остальных.

Для выявления лидеров все ответы опросников получили определённое количество баллов, и уже их сумма стала результирующей при принятии решения. В торжественной обстановке руководители трёх ведущих перинатальных центров получили дипломы и памятные призы им. Фредерика Паулсена-старшего, учреждённые компанией Ferring Pharmaceuticals. **Поздравления принимали** представители перинатального центра Департамента здравоохранения Тюменской области (Тюмень), Межрайонный перинатальный центр Самарской области (Тольятти), Московский областной перинатальный центр (Московская область).

«Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» **8-й общероссийский СЕМИНАР**  
5–8 сентября 2015 года **8 СОЧИ — СЕНТЯБРЬ**

Фотоотчёт о мероприятии можно увидеть  
на сайте <http://praesens.ru/1625>



Для библиографических ссылок

- Бриль Ю.А., Маклецова С.А.  
Фармакотерапия беременных:  
как можно меньше по количеству  
и как можно больше местно //  
StatusPraesens. Гинекология,  
акушерство, бесплодный брак. —  
2015. — №6 (29). — С. 71–77.
- Духин А.О., Нурғалиева Е.В.,  
Ипастова И.Д. О бактериальном  
вагинозе как реальной причине  
последующих воспалительных  
заболеваний органов малого таза //  
StatusPraesens. Гинекология,  
акушерство, бесплодный брак. —  
2015. — №6 (29). — С. 78–85.

via  
scien  
tia  
rum

# принцип минимальной достаточности

Фармакотерапия беременных: как можно меньше по количеству и как можно больше местно



Авторы: Юлия Альбертовна Брил,  
StatusPraesens; Светлана Александровна  
Маклецова, канд. мед. наук, StatusPraesens  
(Москва)

К началу третьего тысячелетия человеческая популяция оказалась заметно «заспамлена» виброизменёнными генами (копится так называемый «груз нелетальных мутаций») и эпигенетически обусловленными заболеваниями: метаболический синдром, ожирение, артериальная гипертензия, ферментная недостаточность, а также эндометриоз, миома матки и другие гинекологические недуги. Похоже, комфортные условия жизни современного человека и развитие цивилизации в значительной мере ослабили естественный отбор, фактически устранив этот механизм «самоочищения» популяционного генома. При этом ко всеобщему ликованию по поводу снижения смертности детей и людей молодого возраста примешивается ложка дёгтя — в целом наши бабушки и дедушки, дожившие до взрослого возраста, были значительно **здоровее** текущих поколений.

Искать и находить **побочные эффекты** развитой цивилизации — модное направление в современной науке. В нелетальных мутациях и эпигенетической «подстройке» генома винят, например, неблагоприятные экологические условия и факторы питания<sup>1</sup>. Однако не менее важны в этом отношении и внутриутробные воздействия, в первую очередь лекарственного свойства. А ведь **избыточная лекарственная нагрузка** — бич российского акушерства уже на протяжении многих лет. Никогда в истории беременные не получали столько медикаментозных препаратов, как в течение жизни нынешнего поколения. Этот факт осознали лишь недавно.

**Ч**резвычайно важный факт: официально утверждённая инструкция и легальный допуск препарата к лечению отнюдь не всегда гарантируют отсутствие нежелательных воздействий. Помня **гиппократовский принцип** «*Noli nocere!*», врачу, назначающему то или иное лечение, следует в равной степени разумно и взвешенно подходить как к точной диагностике состояния пациентки, так и к выбору препаратов из регламентированного списка разрешённых.

Особенно актуален этот принцип при лечении беременных.

## Накопление фактов

Сегодня общеизвестно, что на генотип и здоровье человека влияют многие факторы: показатели здоровья и возраст его родителей, мутагены различных групп, в том числе принимаемые будущей матерью (и отцом) лекарства. Одна-



ко **вплоть до начала 40-х годов XX века** учёные склонялись к мнению о том, что врождённые дефекты возникают **исключительно** вследствие наследуемых нарушений.

Первые сведения о зависимости развития эмбриона от факторов **внешней** среды предоставил Н. Грегг (N. Gregg) только в 1941 году, сообщив о коревой эмбриопатии в результате инфицирования матери краснухой в I триместре гестации. Фактом взрывной силы стала трагедия, вызванная приёмом беременными **талидомида**, разыгравшаяся спустя 20 лет. Официально разрешённое к применению во время гестации «успокаивающее средство» на деле вызывало серьёзные пороки развития — за 6 лет использования препарата по всему миру родилось, по разным оценкам, от 8000 до 12 000 «талидомидовых» детей с физическими уродствами (например,

с отсутствующими конечностями и др.). Столь масштабный «эксперимент над беременными» чрезвычайно наглядно продемонстрировал не только возможность проникновения лекарств через плацентарный барьер, но и феномен **тератогенности** как таковой (Lenz W., 1961)<sup>2</sup>.

В этой связи нельзя забывать и о том, что тератогенность — лишь **один из** сценариев реализации побочных влияний медикаментозных средств в самой крайней степени выраженности. Лекарства могут вызывать и другие нежелательные эффекты, которые также **нелегко зафиксировать**: недоношенность вследствие преждевременных родов, внутриутробную гипотрофию и смерть плода, угнетение дыхания и сердечной деятельности новорождённого, неврологические расстройства и другие тяжёлые нарушения.

## Всё — лекарство, и всё — яд

Гораздо сложнее говорить о тех побочных эффектах, которые не видны невооружённым глазом. Например, принято выделять «**поведенческую тератогенность**» — искажение модели поведения, снижение памяти и интеллекта в постнатальный период у человека, пережившего угнетение ксенобиотиками во внутриутробный период (например, этанолом, наркотическими анальгетиками)<sup>3</sup>.

Если продолжить эти логические построения, то становится очевидным, что исследователям крайне трудно проследить взаимосвязь между небольшой внутриутробной коррекцией генома на эпигенетическом уровне под влиянием **какого-либо лекарства** (или другого ксенобиотика, например малых доз бис-

## Расстрельный фармсписок

Все лекарственные средства, исходя из их влияния на беременность и плод, а также из соотношения **риск/польза**, разделены на несколько групп (согласно критериям FDA)<sup>4</sup>.

- В **категорию А** включены препараты, использование которых большим количеством беременных (в том числе и в контролируемых исследованиях) и женщин детородного возраста **абсолютно безопасно** и не сопровождалось ростом частоты пороков развития, прямых или непрямых побочных воздействий на плод и новорождённого (например, фолиевая кислота, левотироксин натрия).
- **Категория В** представлена средствами, результаты исследований которых на животных доказали **безопасность** лекарств, однако данных клинических испытаний у человека нет; либо у животных были зарегистрированы побочные эффекты, но в клинических испытаниях на людях они не были подтверждены (например, антибиотики группы макролидов, цефалоспоринов, нитроимидазолы, противогрибковые препараты несистемного действия,  $\alpha$ -адреномиметики, антигистаминные, муколитические средства, гастропротекторы, парацетамол и др.).
- **Категория С** включает препараты, которые вызывают (или могут вызывать) неблагоприятные побочные эффекты (возможно, обратимые), но не пороки развития; либо данные исследования на животных показали **опасность** препарата, а клинические испытания не проводили. Лекарственное средство категории С можно назначать в ситуациях, когда терапевтическая **польза превосходит потенциальный риск** для плода (например,

фторхинолоны, метоксазол, противогрибковые препараты системного действия, противотуберкулёзные средства, вакцины, антигипертензивные препараты, глюкокортикоиды, средства, используемые для лечения бронхиальной астмы, противокашлевые препараты, противогельминтные препараты и пр.).

- Препараты, включённые в **категорию D**, вызывают (или могут вызвать) **необратимые неблагоприятные побочные эффекты**, пороки развития; приём этих средств возможен только **по жизненным показаниям**, когда более безопасные лекарства неэффективны (например, антибиотики тетрациклинового ряда, амикацин, противосудорожные, транквилизаторы, спиронолактон, НПВС с кардиотоксическим эффектом, фенитоин).
- Категорически **запрещены** во время беременности средства **категории X** — результаты исследования на животных или опыт применения у людей показывают **большую опасность** таких фармсредств, которая более значима, чем любая возможная польза от применения лекарства во время беременности<sup>3</sup> (примеры: эстрогены и эстрогенсодержащие препараты, агонисты опиатных рецепторов, производные мышьяка, цитостатики, иммунодепрессанты).

Особо выделяют группу средств с **неустановленной тератогенностью**. В неё входят БАДы, иммуномодулирующие и ноотропные средства, препараты растительного происхождения, прочие препараты с недоказанной эффективностью.

Небезопасными во время гестации травами следует считать ракитник, окопник, омелу, сасафрас, крестовник. Также не рекомендованы для беременных барбарис, цимицифуга



фенола А из пластиковых бутылок или эстрогеноподобных веществ из куриного мяса) и возникновением у человека **через 25 лет** проблем, например, с артериальным давлением либо с чувствительностью рецепторов к инсулину.

Вывод прост: мы **слишком мало** знаем о нежелательном действии лекарственных средств для того, чтобы безбоязненно назначать беременной по 15 препаратов **исключительно** для собственного спокойствия. Уверенным можно быть только в одном: **все лекарства могут иметь побочные эффекты**.

Потенциальный риск неблагоприятного воздействия на организм плода несёт с собой фактически **любое лекарство**. Заранее рассчитать «предельно допустимую концентрацию» повреждающих факторов для клинического проявления эффекта не представляется возможным — уж очень всё индиви-

дуально, и даже ультрамикродозы лекарственного мутагена, действующие на определённом этапе развития плодного яйца, могут оказывать своё влияние.

При этом, безусловно, хотя современному врачу и нужно чётко осознавать неисследованность побочных эффектов лекарств как таковых, **ещё важнее** в практической работе опираться на достоверные сведения об **уже изученных** нежелательных воздействиях. Не наступать на уже обозначенные на карте медицинских знаний грабли — прямая профессиональная обязанность.

Яркий пример частых ошибок в лекарственной терапии беременных — синтетические **глюкокортикоиды**. К сожалению, эти субстанции нередко используют во время гестации, в том числе в составе комбинированных средств.

[ По влиянию на беременность и плод все препараты разделены на группы. Отдельно выделяют группу средств с неустановленной тератогенностью — БАДы, иммуномодулирующие и ноотропные средства, препараты растительного происхождения, прочие препараты с недоказанной эффективностью. ]

обыкновенная, кровавый корень, дымянка аптечная, можжевельник обыкновенный, ламинария морская, полынь обыкновенная, мята болотная<sup>2</sup>.

Тератогенные свойства у лекарственных препаратов наиболее явно проявляются тогда, когда частота вызванных ими врождённых уродств высока, а выраженность значительна. Гораздо сложнее обнаружить редкие аномалии, сопровождающиеся малыми нарушениями. В таких случаях тератогенное действие лекарств может оставаться нераскрытым в течение долгого времени.

Очевидно, что даже сам факт включения лекарственного препарата в заветную категорию **В не свидетельствует** о его абсолютной безопасности, поскольку положительные результаты терапии получены у животных, но не у человека. Сделав поправку на чистоту эксперимента, можно смело предположить — в реальной клинической ситуации, когда на беременную одновременно воздействуют сотни инфектов и ксенобиотиков, результаты могли бы быть абсолютно другими. Тот же талидомид, например, не причинял вред лабораторным животным, но стал причиной катастрофических последствий у человека<sup>4</sup>.





[ Доказано повышение послеродовых инфекционных осложнений у родильниц и перинатальной смертности новорождённых, кому внутриутробно проводили глюкокортикоидную профилактику дистресс-синдрома. ]

## «Нет» системным глюкокортикоидам?

Глюкокортикоиды в акушерстве — особая тема. Ещё в конце XX века преднизолон активно использовали в схемах терапии привычного невынашивания, однако серия исследований доказала **вред** для плода **системных** глюкокортикоидов<sup>5–9</sup>. Сегодня сугубо акушерские показания для их применения сведены к **двум ситуациям**:

- врождённая внутриутробная гиперплазия коры надпочечников **у плода женского пола** (для предупреждения его вирилизации);

- ускорение созревания лёгких плода в случае угрозы преждевременных родов.

С неакушерскими показаниями всё сложнее. В целом назначить беременной иммуносупрессивную терапию, в частности препаратами преднизолона, — очень непростое решение для врача. Большинство показаний, при которых такое лечение необходимо, можно без преувеличения назвать витальными: ревматоидный артрит, болезнь Крона и неспецифический язвенный колит, аутоиммунный гепатит и другие **иммунопатологические состояния**, при которых глюкокортикоиды — незаменимый компонент терапии, без которой невоз-

можен не только благополучный исход беременности, но иногда и **сохранение жизни** самой женщины.

При этом какова максимальная «доза» экзогенных глюкокортикоидов для достижения пользы при условии непричинения вреда — неизвестно, поскольку масштабных исследований их безопасности при пренатальном поступлении и анализа отсроченных последствий для новорождённых по большому счёту не проводили.

Важно, что даже такое «чисто акушерское» основание к их назначению, как ускорение синтеза сурфактанта и созревания лёгочной ткани при угрозе преждевременных родов, помимо неоспоримого преимущества, несёт с собой и отдалённые побочные эффекты<sup>5,8</sup>, в том числе увеличение частоты послеродовых инфекционных осложнений со стороны матери<sup>9</sup>. Глюкокортикоиды, назначаемые с этой целью, в отдельных случаях могут приводить к отёку лёгких женщины вследствие избыточного депонирования жидкости в организме<sup>4</sup>.

Результаты недавнего исследования Фернандо Алтейба и соавт. (Althabe F. et al., 2015)<sup>9</sup> **ставят под сомнение** саму эффективность глюкокортикоидов при угрозе досрочных родов. Авторы доказали некоторое **повышение** перинатальной смертности новорождённых, которым внутриутробно проводили глюкокортикоидную профилактику дистресс-синдрома. Кроме того, у родильниц возросло количество послеродовых инфекционных осложнений. И хотя результаты получены в развивающихся странах (при этом в работу были включены более 47 000 живорождённых), а глюкокортикоиды входят во все мировые протоколы ведения угрозы преждевременных родов, зерно сомнения уже посеяно, ведь авторы оценивали не частоту респираторного дистресс-синдрома, а 28-дневную выживаемость младенцев.

Настораживают также исходы лабораторных экспериментов на живых моделях: у многих видов при введении преднизолона в количествах, эквивалентных лечебным дозам для человека, отмечена тератогенность<sup>7,10</sup>. Исследователи зафиксировали рост частоты формирования «волчьей пасти» у потомства мышей, крыс и кроликов после введения беременным самкам производных пред-

низолона<sup>10</sup>. Данные метаанализа, проведённого Л. Парк-Байли и соавт. (Park-Wyllie L. et al. 2000)<sup>11</sup>, показали вероятность такого сценария и у человека: так, в исследованиях случай—контроль риск формирования расщелины твёрдого нёба у плода при лечении матери глюкокортикоидами оказался существенным (ОШ 3,35; 95% ДИ 1,97–5,69).

С приёмом этих средств, помимо повышения вероятности лицевых аномалий плода, связывают также возникновение **гестационного диабета у матери и инсулинзависимого диабета у ребёнка**<sup>12</sup>.

Возможность нетератогенного влияния глюкокортикоидов **исключить** также нельзя. В. Ваффарн и соавт. (Waffarn F. et al.) на основании накопленных данных резюмируют, что воздействие одиночных и повторных курсов лечения синтетическими глюкокортикоидами нарушает функционирование у плода гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной оси\*. Несложно предположить, что разбалансировка этой важнейшей регуляторной оси у человека может клинически манифестировать в весьма отдалённом периоде<sup>7</sup>. Исследования на животных показывают, что эти изменения сохраняются в зрелом возрасте и запускают «эффект программирования» в последующих поколениях, реализуясь по обеим — материнской и отцовской — линиям<sup>6,7</sup>.

Таким образом, очевидно: системное применение глюкокортикоидов во время беременности следует максимально ограничивать, назначая их только по самым **строгим** показаниям. **Привычное невынашивание беременности к таковым отнести нельзя**. Преднизолон FDA отнесла к категории С: тератогенность доказана на животных, и оправдать его назначение беременной может лишь **значительная** (по сути, жизненно важная) польза для её здоровья.

## А с местными — что?

Поскольку все процитированные выше исследования изучали влияние именно **системного** преднизолона (таблетированные и инъекционные формы), то, поднимая вопросы безопасности назначения глюкокортикоидов, необходимо отдельно обсудить возможности **местного** применения препаратов данной группы во время гестации. А такие ситуации также нередки — например, ряд серьёзных кожных заболеваний (псориаз, атопический дерматит и др.) лечить без глюкокортикоидов невозможно, а беременность сама по себе может обострить их течение.

Тайваньские авторы проанализировали результаты 14 наблюдательных исследований, опубликованных до июля 2015 года в медицинских базах (Кокрейн, MEDLINE, EMBASE, LILACS и др.), с масштабной выборкой — более **1,6 млн** беременных по всему миру<sup>13</sup>. Было установлено, что при условии **местного назначения** глюкокортикоиды не оказывают ассоциированных с терапией осложнений гестации — ни для женщины, ни для плода. Не было выявлено никакой взаимосвязи со способом родоразрешения, частотой

врождённых аномалий, низким весом при рождении и преждевременными родами, антенатальной гибелью, низкой оценкой по шкале Апгар. Существуют исследования, подтверждающие иные точки зрения, но они гораздо менее масштабны.

Эти сравнительно новые данные (первая научная работа, включённая в обзор, датирована 2009 годом) весьма важны, поскольку дискуссии вокруг безопасности назначения глюкокортикоидов беременным продолжаются и в основе споров — **недостаток доказательных данных**. Чрезвычайно важно при лечении беременных поддерживать оптимальный баланс риск/польза и по возможности избегать средств, влияние которых недостаточно изучено. Глюкокортикоиды частично проникают в системный кровоток даже при мест-

[ В профессиональных медицинских изданиях немало публикаций, доказывающих связь приёма беременными антибиотиков и риска астмы и атопического дерматита у новорождённых и даже у детей более старшего возраста. ]

ном применении, с чем связано ограничение использования местных форм этих гормонов у беременных (той же 0,5% преднизолоновой мази)<sup>10,13</sup>. Тем не менее официальные инструкции **допускают** местное применение глюкокортикоидов во время гестации, правда с осторожнейшей формулировкой «...если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода». Наличие данных о безопасности топического применения этой группы гормонов позволяет назначать средства данной группы, когда в них действительно есть потребность, а **альтернативные варианты терапии отсутствуют**.

## Danger: антибиотики!

Другие средства, порой бесконтрольно назначаемые (или самоназначаемые) беременным, — антибиотики. Между тем их использование должно быть строго ограничено не только из-за возможного тератогенного влияния, но и по другим причинам<sup>14</sup>.

Во-первых, дело в **быстрой капитуляции** препаратов как результате стремительного роста антибиотикорезистентности у бактерий. Во-вторых, многие из известных сегодня антибиотиков способны стать причиной аллергии не только у женщины. В профессиональных медицинских изданиях уже можно найти немало публикаций, доказывающих связь приёма беременными антибиотиков и риска астмы и атопического дерматита у новорождённых и даже у детей более старшего возраста<sup>15–17</sup>.

Тем не менее в числе антибиотиков есть и **отъявленные тератогены**, до сих пор не полностью изъятые из арсенала врачей, наблюдающих беременных. Ответственность за фор-

\* В эксперименте на небеременных самках животных специалисты обнаружили угнетение функции гипоталамо-гипофизарной оси, снижение синтеза лютеотропного гормона и подавление овуляции<sup>1</sup> в ответ на введение производных преднизолона.



## Безопасная альтернатива

При лечении широко распространённых у беременных вагинальных инфекций и бактериального вагиноза включение в лист назначений небезопасных и/или недостаточно изученных субстанций слишком рискованно, поскольку сегодня в руках врачей имеются менее мудрёные, но более предсказуемые в фармакокинетике и эффектах средства. Так, **местные антисептики** для лечения этих состояний — вполне приемлемая альтернатива. Хорошо зарекомендовал себя хлоргексидина биглюконат.

Основное преимущество хлоргексидина для лечения беременных — отсутствие **системной абсорбции**, вследствие чего не развиваются и общие побочные эффекты. В худшем случае при использовании этого средства пациентку может беспокоить небольшое жжение в области введения препарата, что, однако, не требует отмены терапии. Таким образом, в лечении беременных препараты на основе хлоргексидина могут занять достойное место.

- Во-первых, хлоргексидин безопасен для беременной и плода, почти не всасывается при интравагинальном применении<sup>20–23</sup>, действует только в очаге воспаления, не оказывая системного влияния на организм.
- Во-вторых, препарат хорошо изучен при лечении бактериального вагиноза; его эффективность сопоставима с таковой у метронидазола и клиндамицина<sup>24,25</sup>.
- В-третьих, хлоргексидин оказывает выраженный бактерицидный эффект на всех ключевых возбудителей бактериального вагиноза и других инфекций, включая микробные ассоциации *G. vaginalis*, *Atopobium vaginae* и *Mobiluncus*<sup>26</sup>.
- В-четвёртых, средство избирательно активно — сохраняет жизнеспособность и **функциональную полноценность** эндогенных лактобактерий: количество молочнокислых и бифидобактерий после применения хлоргексидина не только не снижается, а возрастает практически в 2 раза<sup>27,28</sup>. Причина в том, что кислая среда, вырабатываемая «выжившими» при бактериальном вагинозе лактобактериями, окружает их словно коконом, обезвреживая хлоргексидин и лишая его противомикробных свойств<sup>29</sup>. При этом общая щелочная среда вагинального секрета «подстёгивает» антибактериальную активность антисептика в отношении патогенных микроорганизмов. «Бережное» отношение к лактобактериям формирует ещё одно **важное свойство** хлоргексидина — профилактическую активность в отношении кандид.
- В-пятых, даже при многократном повторении курсов терапии хлоргексидином факторы резистентности у бактерий не вырабатываются.

Хлоргексидин можно с успехом применять как при острых процессах (короткими курсами), так и при хронических (длительными), в том числе в виде **монотерапии**. Так, результаты изолированного применения хлоргексидина при бактериальном вагинозе были освещены в систематическом обзоре 2012 года<sup>24</sup>: излечение было достигнуто у **84–93%** женщин.

Однако лучшими показателями лечения отличается комбинация антисептической субстанции с **полиэтиленокисной основой** (препарат «Гексикон»). Эффективность препарата, составляющая, по данным клинического исследования, 95%, аналогична таковой при использовании клиндамицина (2% крем) и превышает достижения метронидазола (0,75% интравагинальный гель)<sup>25</sup>. Предсказуемые результаты показала количественная оценка молочнокислых бактерий: на финише терапии 70% женщин, применявших «Гексикон», имели физиологические характеристики лактобациллярного пула, в то время как у пациенток, пролеченных клиндамицином и метронидазолом, благополучие в микропейзаже влагалища отмечали только у 40 и 15% соответственно.

Максимального клинического эффекта у беременных можно достичь при строгом следовании рекомендованной схеме лечения. Кратность применения «Гексикона» — по одному суппозиторию дважды в сутки в течение 7–10 дней.

мирование пороков плода несут **тетрациклины и аминогликозиды**. И если тетрациклины категорически запрещены к приёму во время гестации (категория X), то аминогликозиды, в первую очередь стрептомицин, **гентамицин**, неомицин, могут быть официально допущены к лечению только по жизненным показаниям, когда антибиотики других групп не могут быть использованы или оказались неэффективны<sup>18</sup>.

Аминогликозиды, легко проникая через плаценту, создают в пуповинной крови и амниотической жидкости значительную концентрацию действующего вещества<sup>18</sup>. Даже 50% разведение в крови плода формирует **нефротоксическое действие** препарата на плод. Кроме того, доказана ассоциация тугоухости и глухоты у детей с приёмом стрептомицина, а действие неомицина во время гестации не было изучено даже на животных. В связи с доказанным тератогенным влиянием FDA рекомендует избегать назначения аминогликозидов во время гестации<sup>18</sup>.

Тем не менее представители этой группы всё же получили «зелёный свет» для лечения беременных. В составе комбинированных средств их применяют для **местной** терапии бактериального вагиноза и генитальных инфекций благодаря способности эффективно подавлять рост гарднереллы и возбудителей генитальных инфекций. Рационально ли это?

## Строго по инструкции?!

Кстати, **коррекция** упомянутого выше дисбиотического процесса во влагалище необходима каждой третьей беременной<sup>19</sup>. Чем её проводить в свете всего вышеизложенного? Достаточно ли только официального разрешения, декларированного в инструкции к препарату, или всё-таки стоит продолжать идеологию «минимальной достаточности» при назначении беременным фармакотерапии?

Именно в этом смысле, например, при «чистом вагинозе» использование у беременных комбинированных препаратов, включающих преднизолон (даже в виде местных форм), не будет наиболее рациональным выбором, поскольку зуд и жжение, против которых он как раз и «работает», для бактери-



ального вагиноза совершенно нехарактерны. Тем более что даже в случае смешанной инфекции **при умеренно выраженных жалобах пациентки на зуд и жжение** существуют альтернативные препараты, способные эффективно корригировать вагинальный биоценоз.

Дополнять терапию таких распространённых состояний антибиотиками тоже нельзя, поскольку этот шаг непременно поспособствует нарастанию лекарственной устойчивости у бактерий, не говоря уже об отсутствии доказанной безопасности ряда средств для развивающегося плода. Кроме того, антибиотики (впрочем, как и большинство антисептиков) не щадят ни чужих, ни своих и оставляют после себя «выжженную землю»<sup>24</sup>. Спасает в этой ситуации лишь второй этап терапии, однако он требует дополнительного времени и высокой комплаентности, что не всегда достижимо. В такой ситуации наиболее целесообразно применение не угнетающих лактобактерии средств, показанных для лечения бактериального вагиноза у беременных. Так, «Гексикон» — единственное лекарственное средство, в официальной инструкции которого указано, что препарат не подавляет рост лактобактерий.

Здравый смысл подсказывает — для медикаментозного воздействия при гестации гораздо правильнее выбирать средства, **показавшие** свою безопасность и при этом позволяющие максимально ограничить количество назначаемых препаратов. Принцип «минимальной достаточности» — единственно правильный, когда речь заходит о назначении лекарственной терапии беременным. И если мы лечим **местные** патологические процессы, то для их коррекции вовсе не обязательно (а во время беременности — абсолютно нежелательно) системное воздействие.



Во время беременности хрупкий баланс легко разрушить агрессивными вмешательствами или пренебрежительным отношением. Последствия вроде бы безобидных медикаментозных вмешательств, в том числе находящихся «в рамках правового поля», со временем накапливаются и могут превратиться из снежного кома в настоящую лавину, результаты которой предсказать уже невозможно. Вновь и вновь на крупных мероприятиях клиницисты разбирают случаи материнской или детской смерти и понимают, что, возможно, именно эту трагедию удалось бы предотвратить, если бы врач более взвешенно отнёсся к лечебным назначениям, а не «вывалил» на женщину несколько десятков рецептов на разрешённые препараты\*.

Мы действительно пока очень мало знаем о нежелательном влиянии экзогенных химических молекул на плод, на ребёнка, на его ближайшее и отдалённое здоровье. И если вспомнить известное изречение Парацельса о том, что «всё есть яд, и всё есть лекарство», то в случае беременности именно первая половина этой крылатой фразы скорее всего гораздо ближе к истине. **SP**

\* Руднева О.Д. Случай материнской смертности. Обзор сообщения // StatusPraesens. 2014. № 6 (17). С. 95–100.

Библиографию см. на с. 148–150.

# Гексикон®

**1** ТАБЛЕТКА / СУППОЗИТОРИЙ ИНТРАВАГИНАЛЬНО  
**x2** РАЗА В ДЕНЬ 7-10 ДНЕЙ



Реклама

- ❁ Официально разрешен в период беременности и лактации<sup>1</sup>
- ❁ Достоверно снижает риск преждевременных родов, ВУИ и ИВЗ<sup>2</sup>
- ❁ Включен в федеральные клинические рекомендации по лечению ВИ, РФ<sup>3</sup>

1. ИМПП Гексикон (супп.ваг.); 2. «Возможности коррекции и дисбиотических состояний биотопов влагалища и цервикального канала у беременных группы риска» Крыжановская И.О., Кругликов В.Д., Лебеденко Е.Ю., Мартышенко А.С., Чернавский В.В., 2003г; 3. Клинические рекомендации российского общества акушеров-гинекологов ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.КУЛАКОВА», М., 2013г.

Московский офис АО «Нижфарм»,  
119017, РФ, г. Москва, ул. Б. Ордынка,  
44, стр. 4. Тел.: +7 495 797 31 10, www.stada.ru

**STADA**  
C I S



# лифт отправляется наверх

О бактериальном вагинозе как реальной причине  
последующих воспалительных заболеваний органов малого таза



**Авторы:** Армен Олегович **Духин**, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН; Елена Викторовна **Нургалиева**, аспирант той же кафедры; Ирина Дмитриевна **Ипатова**, канд. биол. наук, StatusPraesens (Москва)

Медицинская микробиология развивается настолько стремительно, что уследить за «новостной лентой», к примеру, событий по проблеме бактериального вагиноза почти невозможно. Только за последнюю пару лет о нём стало известно **больше**, чем за всю предыдущую историю его изучения. На этот раз появились новости, способные спровоцировать весьма интенсивные дискуссии: тень сомнения брошена на действующие терапевтические рекомендации (ДС [2015]) о ненужности лечить **бессимптомный** бактериальный дисбиоз<sup>1</sup>.

Авторы недавних научных работ пришли к выводу: бактериальный вагиноз — мощный и самостоятельный фактор риска **воспалительных заболеваний органов малого таза** (ВЗОМТ)<sup>2–4</sup>. А это значит, что женщины с сорванным механизмом микробиологической саморегуляции биотопы половых путей имеют больше шансов пострадать от ВЗОМТ. Основываясь на современных данных, врачу предстоит **шлифовать тактику**, по-новому прокладывать границу рациональных и минимально достаточных действий — в этом и призвана помочь настоящая статья.

Дисбиотические процессы во влагалище — неотъемлемая и константная часть патологической картины при ВЗОМТ: тот или иной тип нарушения микробиоты выявляют у 95% больных<sup>5,6</sup>. Считать эту говорящую цифру простым совпадением невозможно, налицо убедительное доказательство **прямой** связи ВЗОМТ с микроэкологической катастрофой во влагалище. Причём новые научные данные позволяют взглянуть на «тесную дружбу» между бактериальным вагинозом и ВЗОМТ с **совершенно иной** точки зрения.

## Микробиотоз: единство пути

В 2014 году коллектив американских исследователей представил научному миру **аналитический обзор** «Микробиота и воспалительные заболевания органов малого таза» (Microbiota and pelvic inflammatory disease), ставший настоящей **революцией** в понимании их патогенеза<sup>3</sup>. Работа суммировала **долгосрочные доказательства** микробиологической связи между **верхними** и **нижними** половыми путями.

Так, важнейшим подтверждением стали данные микробиологических исследований образцов, взятых в разных локусах половых путей пациенток. Культуральными и молекулярными методами в верхних половых путях были идентифицированы десятки бактерий, принадлежащих к представителям **экзогенной** и **эндогенной** микрофлоры, — возбудители ИППП, факультативные, облигатные анаэробные микроорганизмы влагалища (см. плашку).

Самое примечательное, что на фоне сальпингита, tubo-овариального абсцесса, эндометрита в верхних отделах репродуктивного тракта в числе множества других обнаружили также бактерии, **ассоциированные** с бактериальным вагинозом: *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis*, микроорганизмы рода *Leptotrichia*<sup>3,7,8</sup>. У авторов исследования не осталось сомнений в том, что между нарушением микрофлоры влагалища и воспалительными заболеваниями верхних отделов репродуктивной системы существует **тесная** микробиологическая связь.

## Бессимптомный? Лечить!

Для клиницистов результаты вышеупомянутого обзора<sup>3</sup> крайне **значимы**, поскольку содержат пищу для размышлений: если верхние и нижние половые пути связаны между собой, допустимо ли бездействовать при обнаружении лабораторных признаков бактериального вагиноза, пусть даже протекающего бессимптомно? До сих пор мнения специалистов на этот счёт разноречивы, хотя к настоящему времени твёрдо доказано, что бактериальный вагиноз **существенно повышает** риск ВЗОМТ.

Первые доводы в пользу сказанного были получены ещё в 2005 году — в ходе многоцентрового трёхгодичного исследования<sup>9</sup>. Его участницами стали 1140 молодых женщин с высоким риском ИППП: незамужние, сексуально активные, небеременные. Каждые 6 мес в течение 3 лет все они самостоятельно собирали пробы влагалищного отделяемого и передавали их в лабораторию для микроскопического и культурального изучения. При появлении тазовой боли женщинам было предписано обратиться в клинику для выяснения причины.

Во время исследования ВЗОМТ диагностировали в общей сложности у 86 участниц. Оценка их влагалищной микрофлоры до начала болезни позволила установить: пациентки с массивной обсеменённостью влагалища микрофлорой, ассоциированной с бактериальным вагинозом, имеют повышенный риск ВЗОМТ — **более чем в 2 раза**. Смена полового партнёра на протяжении 3 лет исследования коррелировала с **9-кратным** повышением риска воспаления в малом тазу.

В 2010 году завершилось ещё одно крупномасштабное (количество участниц уже 3620) многоцентровое исследование<sup>4</sup>. Этим женщинам ежеквартально в течение года проводили микроскопическое исследование влагалищных мазков с оценкой микрофлоры по 10-балльной шкале по Ньюдженту (менее 3 баллов — нормоценоз; 4–6 — промежуточное состояние, 7–10 — бактериальный вагиноз). Чем более высокими были баллы, тем существеннее оказывался риск ИППП. Так, при промежуточном состоянии микробиоты за вероятность трихомонадной, гонококковой и хламидийной инфекций возрастала в **1,4 раза**, при бактериальном вагинозе,

**[ Лечение заболевания часто проводят эмпирически, что в данной клинической ситуации оправдано, поскольку любая отсрочка терапии повышает риск осложнений ВЗОМТ. ]**

оцениваемом в 7–8 баллов, — в **1,7 раза**, а вот 9–10 баллов по Ньюдженту соответствовали более чем 2-кратному повышению риска ИППП<sup>10,11</sup>. По выраженности неблагоприятных воздействий на микробиоту женских половых путей и учитывая возможные последствия, бактериальный вагиноз, «выключающий» тканевые факторы резистентности к патогенам, можно назвать **локальным синдромом приобретённого иммунодефицита**.

## Нарушителей «на карандаш»

Бактерии, выделенные из верхних отделов репродуктивного тракта у пациенток со ВЗОМТ<sup>3</sup>:

- возбудители ИППП (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*);
- факультативные анаэробы (*Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis*, *Escherichia coli*, стрептококки группы В, α-гемолитические, стафилококки коагулазанегативные);
- облигатные анаэробы (*Prevotella species*, *Prevotella bivia*, *Prevotella disiens*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Leptotrichia*, *Propionibacterium acnes*, *Fusobacterium gonidiaformans*, *Veillonella*);
- другие (*Acinetobacter*, *Dialister*, *Gemella*, *Mogibacterium*, *Porphyromonas*, *Sphingomonas*).



## Патогенез ВЗОМТ: свежий взгляд

В соответствии с традиционными представлениями о патогенезе ВЗОМТ ключевым звеном патологического процесса выступает инфицирование возбудителями ИППП (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*)<sup>12</sup>. Однако многие современные исследователи всё же убеждены, что **центральная роль** принадлежит именно дисбиозу влагалища<sup>13</sup>. И нужно отметить, что у них есть все основания так считать.

[ У женщин с бактериальным вагинозом необходимо искать симптомы ВЗОМТ. Учитывая огромную роль дисбиоза влагалища в патогенезе воспалительных заболеваний, шансы обнаружить искомое крайне высоки. ]

Стабильность популяционного и количественного состава компонентов нормального микроценоза выступает важнейшим условием женского репродуктивного здоровья. Для поддержания указанной стабильности природой предусмотрено множество **механизмов**, многие из которых современному клиницисту, безусловно, хорошо знакомы. Налаженная, безупречная работа этих механизмов — она же **колонизационная резистентность** — обеспечивает защиту от распространения экзогенных (гонококков, хламидий, трихомонад) или размножения эндогенных условно-патогенных микроорганизмов.

При развитии дисбиоза параллельно нарушается и работа защитных механизмов, тем самым оказываются устранены преграды на пути бактериальной инфекции. По мере истощения пула лактобактерий исчезают и более десятка известных на сегодняшний день механизмов колонизационной резистентности, ими обеспечиваемых (см. плашку). А вот факультативные условно-патогенные бактерии в больших титрах, напротив, демонстрируют выраженный инвазивный потенциал и могут вызвать воспалительную реакцию.

Этапы формирования бактериальной инфекции можно представить следующим образом<sup>3,13</sup>.

На начальном этапе под влиянием неблагоприятных пусковых факторов (например, при ослабленной иммунной резистентности, гормональных сбоях, инфицировании возбудителями ИППП на фоне угнетения местных защитных механизмов) во влагалище развивается дисбиотический процесс. Нарушение взаимодействий между микрофлорой и тканями половых путей зачастую сопровождается не только сбоем в обеспечении тканевого иммунитета. Попутно **ослабевает апоптоз** (для сохранения повреждаемой патогенами ткани условно здоровые клетки должны «прослужить» дольше). Возросшая продолжительность жизни клетки приводит к тому, что в ядрах инфицированных эпителиоцитов накапливаются **хромосомные aberrации**. Этому также способствует влияние некоторых представителей факультативной микробиоты: в частности, микоплазмы угнетают ферменты биосинтеза нуклеиновых кислот, что приводит к нарушению **структуры ДНК**<sup>13</sup>. Перечисленные процессы в свою очередь способны провоцировать аутоиммунные реакции, опухолевые трансформации и предрасполагают к вторичному инфицированию поражённой ткани. Неслучайно бактериальный вагиноз в настоящее время связывают с высоким риском **канцерогенных процессов** на шейке матки<sup>14</sup>.

На следующем этапе микробиологическую катастрофу во влагалище усугубляет воспалительный процесс в органах мочеполовой системы. Развитию восходящей инфекции могут способствовать вполне **физиологические** реакции организма и другие (относительно управляемые) факторы.

### Микрофлора держит удар

Подавляющее большинство представителей **нормальной, эндогенной** микрофлоры влагалища (речь в данном случае идёт об облигатных микроорганизмах, бактериях родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, составляющих 80–90% пула) **не способны** участвовать в формировании воспалительных очагов из-за отсутствия у них факторов патогенности. Эти бактерии выступают своеобразным **буфером**, сдерживающим рост условно-патогенных микроорганизмов (10–20% пула микрофлоры) и/или распространение возбудителей ИППП.

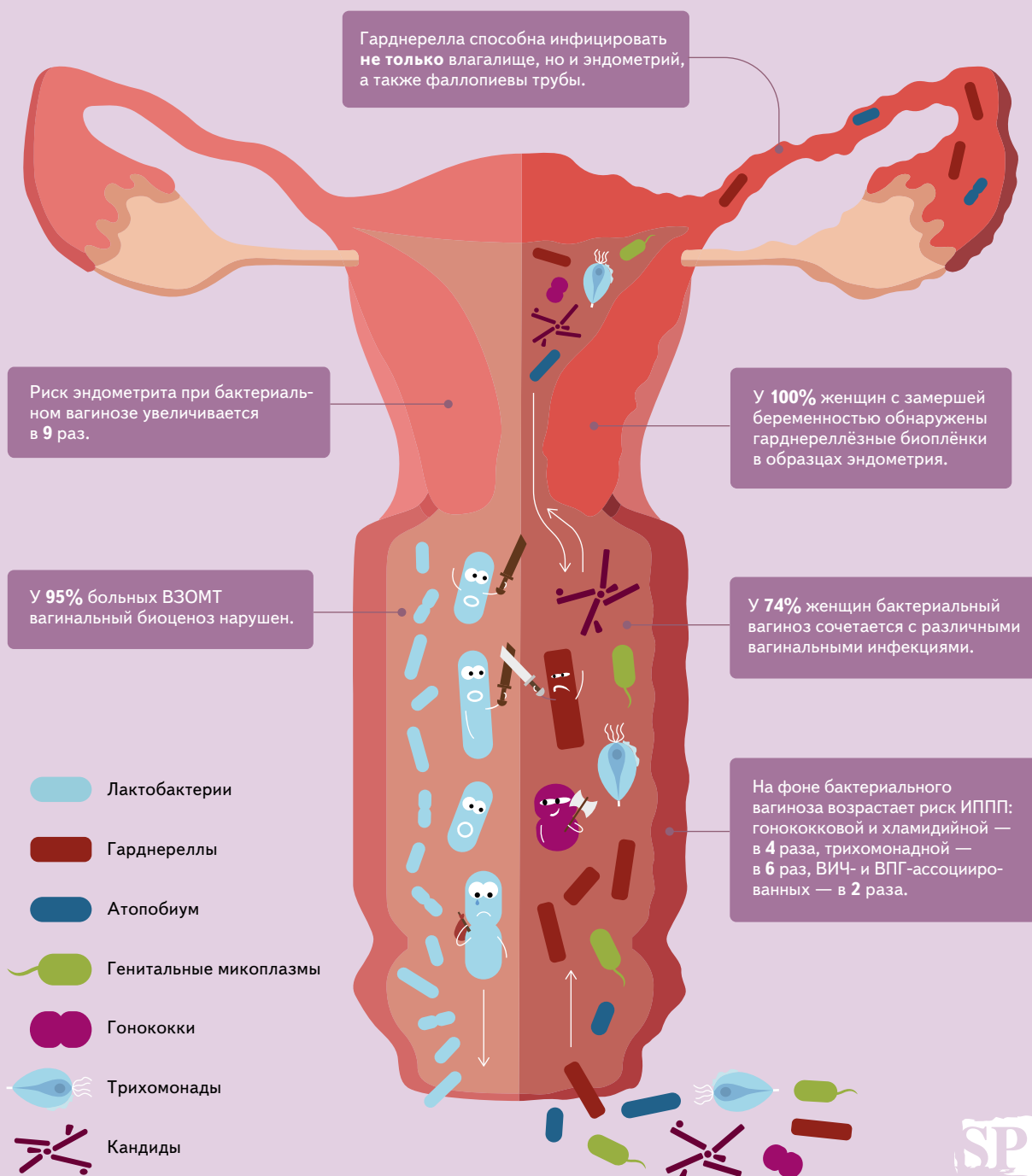
«Держать удар» нормальной микрофлоре позволяют следующие защитные механизмы колонизационной резистентности:

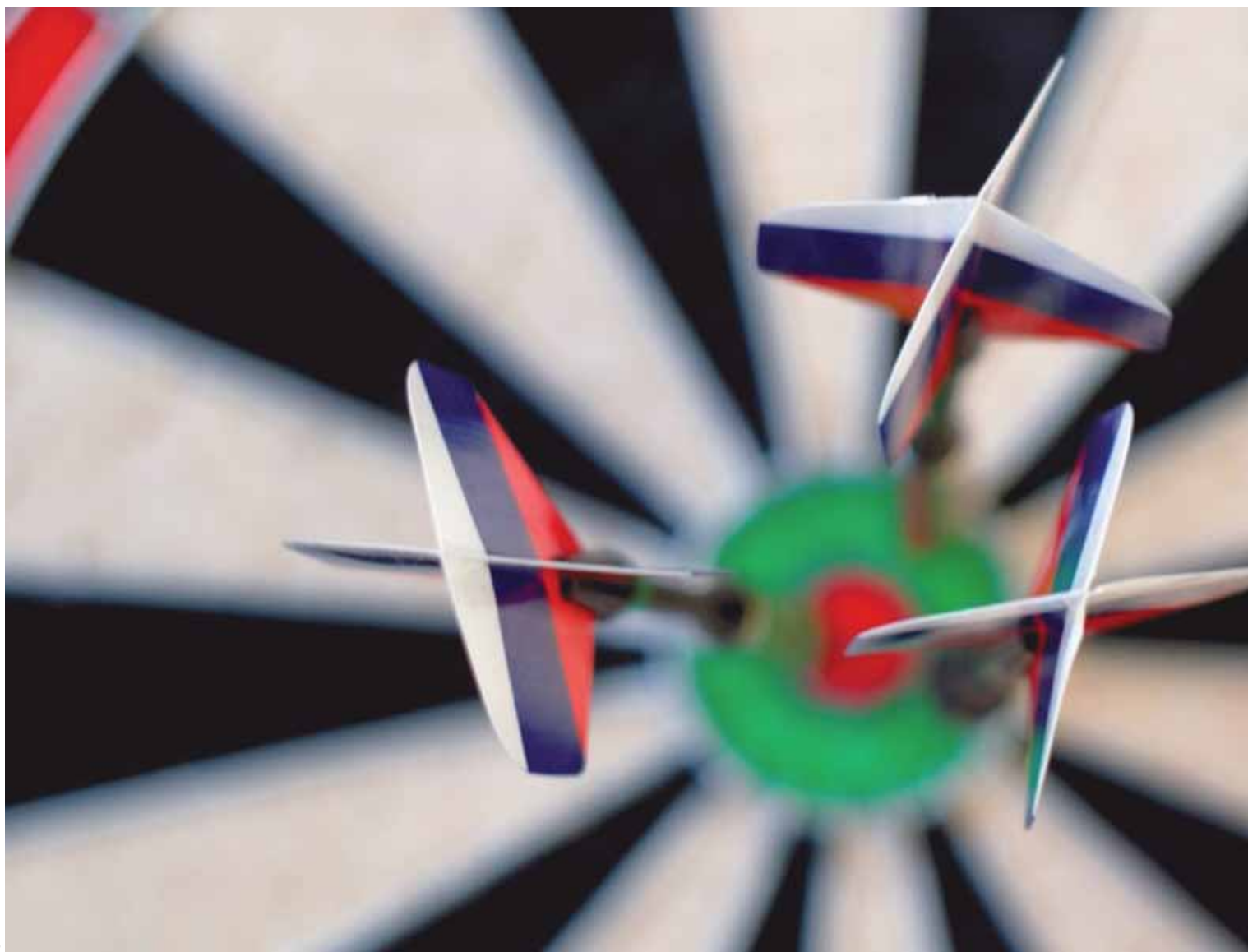
- здоровая конкуренция с посторонними микроорганизмами за пищевые субстанции;
- выработка антимикробных субстанций (короткоцепочечных жирных кислот, пероксидов, бактериоцинов, лизоцима и др.);
- детоксикация ксенобиотиков микробного происхождения посредством адсорбции и биотрансформации;
- блокирование рецепторов адгезии (посторонние микроорганизмы уже не могут «подступиться»);
- индукция иммунного ответа в отношении патогенов;
- выработка стимуляторов иммуногенеза и активаторов фагоцитарной и ферментативной активности;
- подавление транзитных (случайных) микроорганизмов вплоть до их элиминации.

Защиту от распространения экзогенных (гонококки, хламидии) и эндогенных условно-патогенных микроорганизмов обеспечивают и другие, протективные факторы физической и химической природы: **сжатая** половая щель, **кислая среда** во влагалище (необходимое условие функционирования нормальной микрофлоры и одновременно антипатогенный барьер), **вязкость** слизи цервикального канала, выработка **антимикробных** веществ (лизоцим, лактоферрин и т.д.).



# ЛЕЧЕНИЕ БЕССИМПТОМНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА: НОВЫЕ АРГУМЕНТЫ «ЗА»!





© Fixazh / Shutterstock.com

- Частичное раскрытие шейки матки во время менструации.
- Ретроградный заброс менструальной крови.
- Ритмичные сокращения матки при оргазме.
- Перенос бактерий в матку и маточные трубы со сперматозоидами.
- Бесконтрольный приём антибактериальных препаратов, нарушающих баланс эндогенной микрофлоры во влагалище.

Возможен и **третий этап** развития бактериальной инфекции — генерализованный, — когда патогены распро-

страняются за пределы мочеполовой системы и формируют воспалительные очаги в других органах. Ключевой **вывод** для врача-практика таков: бактериальный вагиноз — не просто диспропорция между эндогенными лактобактериями и факультативными микроорганизмами во влагалище, сопровождаемая неприятным запахом. Это не что иное, как «зелёный коридор», ведущий напрямик к срыву защитных и компенсаторных реакций, снижению местной иммунной резистентности и весьма широкому спектру нежелательных последствий.

[ Азитромицин в курсе лечения препаратом «Сафоцид» принимают всего лишь трижды (в первый, седьмой и 14-й дни терапии), однако принцип «14 дней» при этом соблюден: терапевтические концентрации вещества в очаге воспаления сохраняются в течение 5–7 дней после приёма. ]



## Кто ищет, тот найдёт

Из вышесказанного следует важная практическая рекомендация: у женщин с бактериальным вагинозом, особенно при значительном стаже состояния, необходимо **прицельно искать** симптомы ВЗОМТ. Учитывая огромную роль дисбиоза влагалища в патогенезе воспалительных заболеваний, шансы обнаружить искомое крайне высоки. Специалисты IUSTI\* (2012), а также эксперты CDC в обновлённых рекомендациях по ведению женщин с ВЗОМТ

\* IUSTI (The International Union against Sexually Transmitted Infections) — Международный союз по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путём.

(2015) советуют обратить внимание на следующие симптомы, характерные для этого заболевания<sup>1,15</sup>:

- боли внизу живота, как правило двусторонние;
- диспареуния, особенно внезапная;
- межменструальная, посткоитальная кровоточивость из половых путей;
- патологические выделения из влагалища.

При обследовании:

- болезненность при пальпации придатков и/или при смещении шейки матки во время бимануального исследования;
- температура тела более 38 °С.

Впрочем, как IUSTI, так и CDC указывают на то, что у пациенток группы риска ВЗОМТ даже при отсутствии симптоматики **нельзя полностью исключить** вероятность инфекции — слишком часто ВЗОМТ протекает бессимптомно<sup>1,15</sup>.

Что касается терапии ВЗОМТ, она должна быть направлена на **ликвидацию воспалительного процесса** и предполагать агрессивную тактику с использованием антибиотиков, антианаэробных препаратов (метронидазола), антимикотиков, противовирусных средств (по показаниям), антисептиков для местного применения. По окончании элиминационного этапа совершенно **необходима последующая реабилитация** — незамедлительное восстановление микробиоценоза, а также физиотерапевтическое лечение и т.д.

Лечение часто проводят **эмпирически**, что в данной клинической ситуации оправдано (что, впрочем, не устраняет необходимости обследования пациентки), поскольку любая отсрочка терапии повышает риск осложнений ВЗОМТ<sup>1,15,16</sup>.

Терапевтические средства необходимо сочетать так, чтобы суммарно они обладали активностью в отношении основных эндогенных и экзогенных микроорганизмов, участвующих в формировании воспалительного процесса (гонококков, хламидий, анаэробной микрофлоры). Хорошей альтернативой, кстати, могут служить **комплексные** средства, уже сочетающие в себе несколько терапевтических агентов. Одним из таких «готовых» препаратов выступает «Сафоцид», в состав которого включены три противомикробных агента — азитромицин, флуконазол и секнидазол. Азитромицин, антибио-

тик широкого спектра действия, благодаря бактериостатическим свойствам активен в отношении *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, некоторых факультативных **анаэробов**, в том числе *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*. Флуконазол, противогрибковое средство, эффективен при инфекциях, вызванных грибами рода *Candida*, и др. Секнидазол, синтетическое производное нитроимидазола, оказывает бактерицидное антимикробное действие на облигатные анаэробы, а также противопротозойный эффект.

Ещё одно важное требование к медикаментозной терапии касается её длительности: в соответствии с рекомендациями IUSTI (2012) и CDC (2015) антимикробную терапию назначают не менее чем на **14 дней**<sup>15</sup>. В контексте антибактериального лечения ВЗОМТ среди макролидов назван именно азитромицин, поскольку длительный период полувыведения средства обеспечивает максимальную комплаентность и высокий процент **завершённых** пациентками курсов терапии.

Соблюдение основных терапевтических принципов (комплексный подход, выбор препаратов с широким спектром противомикробного действия и необходимая длительность терапии) позволяет достичь достаточно хороших результатов. Наглядным примером тому служит российское исследование 2011 года, участниками которого стали 100 женщин, страдающих более 5 лет рецидивирующим циститом на фоне хронического эндометрита<sup>17</sup>. Всем больным было назначено **комплексное** лечение:

- антибактериальные препараты («Сафоцид» в первый, седьмой и 14-й дни терапии);
- влагалищная санация, внутриматочные и мочепузырные инстилляции;
- физиолечение;
- иммунотерапия;
- ферментная профилактика спаечного процесса.

Азитромицин («Сафоцид») в данном случае назначили всего лишь трижды, однако принцип «14 дней» был соблюден: терапевтические концентрации этого вещества в очаге воспаления сохраняются в течение 5–7 дней после приёма<sup>18</sup>. Участницы отметили удобство применения назначенного средства (по сравнению с другими антибиотика-

## ВЗОМТ: терапевтические схемы

(IUSTI, 2012)<sup>15</sup>

### Амбулаторно:

- цефтриаксон (500 мг однократно), затем доксициклин (*per os* 100 мг 2 раза в день) и метронидазол (400 мг 2 раза в день) в течение 14 дней (уровень доказательности Ia);
- офлоксацин (*per os* 400 мг 2 раза в день) и метронидазол (*per os* 500 мг 2 раза в день) в течение 14 дней (Ib).

### Стационарно:

- цефокситин (внутривенно 2 г 4 раза в день) и доксициклин (внутривенно по 100 мг 2 раза в день), затем доксициклин (*per os* 100 мг 2 раза в день) и метронидазол (*per os* 400 мг 2 раза в день) до окончания двухнедельного срока лечения (Ia);
- клиндамицин (внутривенно 900 мг 3 раза в день) и гентамицин (внутривенно, сначала «ударную дозу» 2 мг/кг, после — 1,5 мг/кг 3 раза в день), затем либо клиндамицин (*per os* 450 мг 4 раза в день), либо доксициклин (*per os* 100 мг 2 раза в день) с метронидазолом (*per os* 400 мг 2 раза в день) до окончания двухнедельного срока терапии (Ia).

### Альтернативные схемы:

- офлоксацин (внутривенно 400 мг 2 раза в день) и метронидазол (внутривенно 500 мг 3 раза в день) в течение 14 дней (Ib);
- ципрофлоксацин (внутривенно 200 мг 2 раза в день), доксициклин (внутривенно/*per os* 100 мг 2 раза в день) и метронидазол (внутривенно 500 мг 3 раза в день) в течение 14 дней (Ia);
- цефтриаксон (500 мг однократно) и азитромицин (*per os* 1 г однократно сразу и через неделю) (Ia, A);
- моксифлоксацин (*per os* 400 мг 1 раз в день в течение 14 дней (Ia).

DDC (2015)<sup>1</sup>

### Амбулаторно (ВЗОМТ лёгкой/умеренной тяжести):

- доксициклин (100 мг *per os* 2 раза в день в течение 2 нед) + метронидазол (необязательно [500 мг *per os* 2 раза в день в течение 2 нед]) + одна из схем:
- цефтриаксон (250 мг внутримышечно однократно);
- цефокситин (2 г внутримышечно) + пробеницид (1 г *per os*) одновременно;
- другие цефалоспорины третьего поколения (цефотаксим, цефтизоксим).

### Стационарно (умеренные/тяжёлые ВЗОМТ):

- цефотитан (2 г внутривенно) + доксициклин (100 мг *per os*/внутривенно) каждые 12 ч;
- цефокситин (2 г внутривенно каждые 6 ч) + доксициклин (100 мг *per os*/внутривенно каждые 12 ч);
- клиндамицин (900 мг внутривенно каждые 8 ч) + гентамицин (3–5 мг/кг внутривенно 1 раз в день).

**[ Патогенетически оправданный подход в восстановлении биоценоза влагалища — использование средств, закисляющих вагинальную среду. ]**

ми группы макролидов, требующими приёма трижды в день на протяжении 10-дневного курса). Боли, связанные с воспалительным процессом в матке и мочевом пузыре, уже через 2 нед после лечения исчезли у 96% пациенток. У всех женщин до начала терапии были диагностированы возбудители смешанных инфекций в клинически значимых титрах, тогда как после проведённого курса лечения они не были обнаружены у 94% исследуемых. Кроме того, по данным трансвагинальной ЭХО-графии признаки хронического эндометрита и цистита исчезли у 68% и 72% соответственно. Эффективность проведённой терапии подтверждает тот факт, что ни у одной женщины из 76% достигших результата в течение первого года не было зарегистрировано рецидивов цистита и ВЗОМТ.

Безусловно, результат хороший. Однако можно ли на этом считать лечение пациентки законченным?

## Точка в лечении

Антибактериальная терапия ВЗОМТ, оказывающая **системное** действие, способствует элиминации условно-патогенных и патогенных микроорганизмов в том числе из **влагалища**, однако для полного восстановления нормоценоза этого определённо недостаточно. До тех пор пока в половых путях не будет восстановлено «здоровое» микробиологическое равновесие, лечение едва ли можно считать законченным.

Одно из перспективных направлений в восстановлении влагалищной микрофлоры — использование средств, **закисляющих\*** его содержимое<sup>19–21</sup>. Такой подход патогенетически оправдан: условно-патогенные микроорганизмы плохо переносят кислую среду — при бактериальном вагинозе pH влагалищного отделяемого обычно поднимается в среднем до 6,5<sup>19</sup>. А вот при нормоценозе этот показатель не превосходит 4–4,5 — лактобактериям «кислые» условия для жизни очень даже комфортны. Кстати, в норме лактобактерии сами же их и поддерживают: низ-

\* Для этого используют местные препараты, содержащие органические кислоты: аскорбиновую, молочную (например, «Фемилекс») и др.



кие значения рН влагалищной среды сохраняются благодаря молочной кислоте, образующейся при расщеплении этими бактериями гликогена из десквамированных зрелых эпителиоцитов.

Таким образом, искусственное понижение рН влагалищной среды позволяет одновременно создать неблагоприятные условия для роста условно-патогенной и патогенной микрофлоры, а также обеспечить «хорошие условия» для жизнедеятельности лактобацилл<sup>19–21</sup>. Действенность такого подхода сегодня подтверждена в многочисленных российских исследованиях<sup>20,21</sup>.

В одном из них было показано, что подкисление влагалищной среды как заключительный этап терапии бактериального вагиноза позволяет восстановить пул лактобактерий и тем самым **предотвратить рецидив** заболевания<sup>20</sup>. Участницами исследования стали 42 женщины с бактериальным вагинозом, которые были распределены в две группы: представительницы первой из них получали только антибактериальную терапию, женщинам второй группы дополнительно был назначен «Фемилекс». Наблюдение за пациентками в течение последующего **года** показало, что **частота рецидивов** у женщин, которым подкислили влагалищную среду, по сравнению с контрольной группой спустя год составила **2% против 44%**, а средний титр лактобактерий во влагалищном отделяемом —  **$10^8$  против  $10^3$  КОЕ/мл**.

А вот по результатам другого российского исследования было установлено, что закисление влагалищной жидкости в качестве заключительного этапа комплексного лечения гнойно-деструктивных воспалительных образований придатков матки (авторы также использовали «Фемилекс») позволяет **в 92%** восстановить влагалищный биотоп до состояния **нормоценоза**<sup>21</sup>.



Научный мир не перестаёт удивлять новостями, и клиницисту приходится следить за ними — в свете новых данных необходимость «отшлифовать» тактику возникает нередко. Сегодня у исследователей уже есть доказательства того, что между патологической микрофлорой влагалища и заболеваниями верхних отделов половых органов воспалительного характера существует **тесная** микробиологическая связь. Принимая это во внимание, для клинициста особую важность приобретают следующие принципиальные моменты.

**Во-первых**, бактериальный вагиноз, пусть даже бессимптомный, лечить всё-таки нужно — в противном случае к нему с высокой долей вероятности могут присоединиться ещё и ВЗОМТ. **Во-вторых**, при выявлении дисбиоза влагалища следует проявить особую настороженность по отношению к симптомам ВЗОМТ, а при подтверждении диагноза обязателен курс лечения комбинированным антибиотиком широкого спектра (желательно — с удобной схемой приёма, обеспечивающей высокий комплаенс пациенток). И **третий** — заключительный — момент: без восстановления микрофлоры лечение ни бактериального вагиноза, ни ВЗОМТ нельзя считать законченным. **SP**

Библиографию см. на с. 146–150.

## КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВАГИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

### САФОЦИД®

- Широкий спектр действия в отношении анаэробов, аэробов, внутриклеточных возбудителей (*C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*), простейших (*Trichomonas vaginalis*), грибов и др.
- Однократный прием трех компонентов с длительным периодом полувыведения
- Уверенность врача в соблюдении схемы терапии
- Приверженность пациентов терапии

В 1 блистере: Секнидазол – 2 г [2 таблетки по 1 г]  
Азитромицин – 1 г (1 таблетка)  
Флуконазол – 150 мг (1 таблетка)



### ФЕМИЛЕКС®

Молочная  
кислота 100 мг

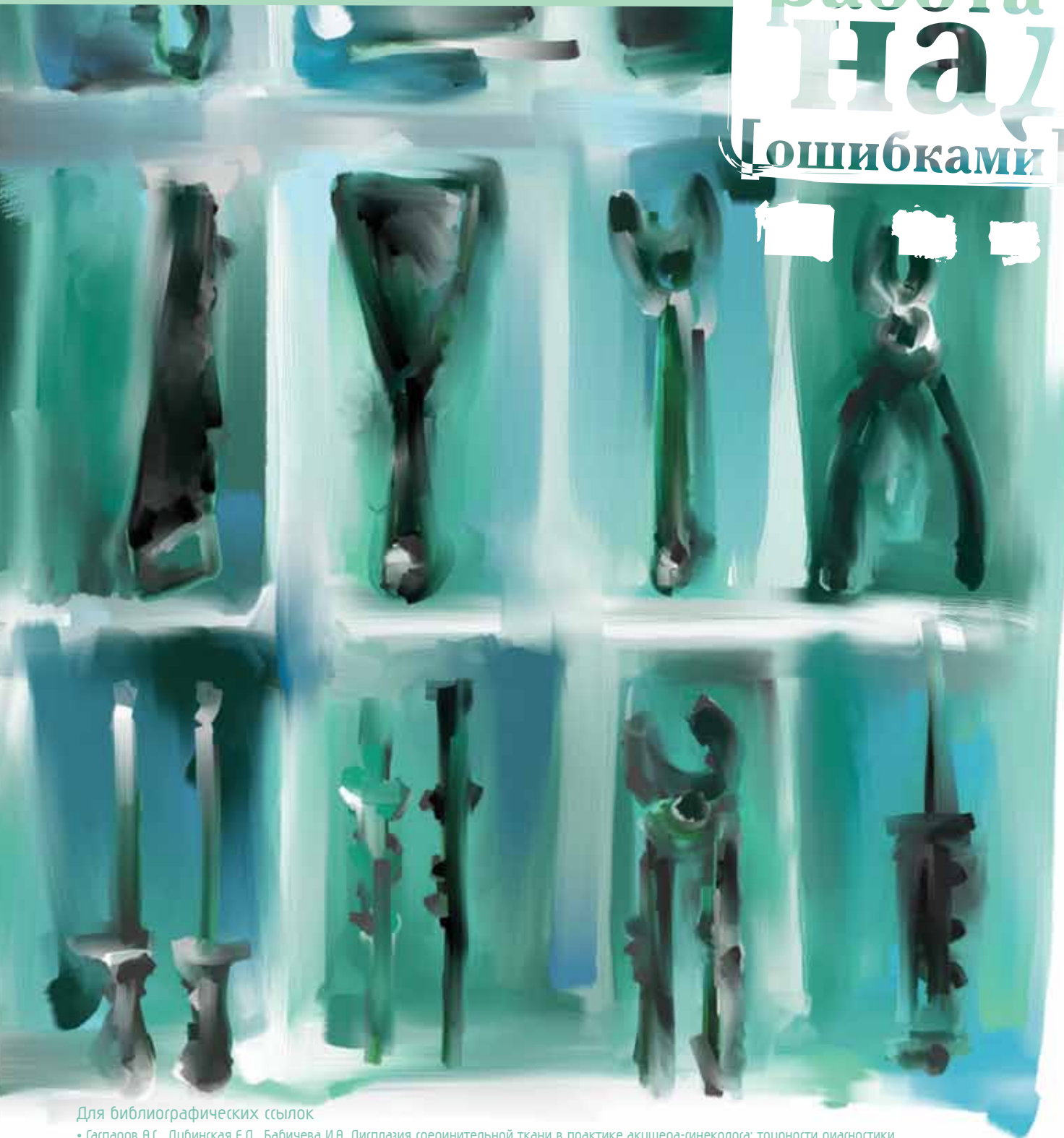
- Возвращает и сохраняет нормальную кислотность влагалищной среды
- Создает условия для восстановления собственной лактофлоры
- Подавляет рост неуместной флоры

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ  
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Московский офис АО «Нижфарм»  
119017, РФ, г. Москва, ул. Б. Ордынка, 44 стр. 4  
Тел.: +7 495 797 31 10, www.stada.ru



## работа На Дошибками



Для библиографических ссылок

- Гаспаров А.С., Дубинская Е.Д., Бабичева И.А. Дисплазия соединительной ткани в практике акушера-гинеколога: трудности диагностики и их преодоление // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. — 2015. — №6 (29). — С. 87–92.
- Труш М.В., Гимоновская Х.Ю. Здоровье женщин после ЧФ — сохранить и приумножить // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. — 2015. — №6 (29). — С. 94–102.

# понятие растяжимости

Дисплазия соединительной ткани в практике акушера-гинеколога:  
трудности диагностики и их преодоление



**Авторы:** Александр Сергеевич **Гаспаров**, докт. мед. наук, проф., акад. РАЕН, проф. кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПК МР РУДН; Екатерина Дмитриевна **Дубинская**, докт. мед. наук, проф. той же кафедры; Ирина Александровна **Бабичева**, канд. мед. наук, доц той же кафедры (Москва)

**Копирайтинг:** Мила Мартынова

Некоторые заболевания с высокой точностью можно определить по характерным диагностическим признакам, лишь **взглянув** на пациента, например, если речь идёт о базедовой болезни или желтушной форме гепатита. Однако существует масса состояний, которые не обнаружить при тщательном внешнем осмотре затруднительно, но всё же возможно. Особое внимание к **диагностическим маркерам** позволяет наблюдательному клиницисту заподозрить специфические нарушения в организме.

Так, выраженные растяжки на коже пациентки должны натолкнуть гинеколога на мысль о системном недоразвитии **соединительной ткани** — как правило, это состояние связано с дефектами синтеза какого-либо типа коллагенов и **весьма небезразлично** для здоровья репродуктивной системы, ведь большая часть её органов расположена в соединительнотканых «гамачках», как молочные железы, и на «батуте» тазового дна.

**С**оединительную ткань можно с уверенностью назвать основой организма: именно она составляет около 50% массы тела человека и присутствует во всех без исключения органах и системах. Наружные покровы, скелет, сухожилия, хрящи, связки, стенки сосудов, собственно кровь — и здесь перечислены лишь самые ключевые образования мезодермального происхождения. Именно поэтому нарушение всего в одном маленьком звене способно потянуть за собой цепочку серьёзных проблем со здоровьем. Одна из них — синдром **дисплазии соединительной ткани** — нередко проявляет себя целым спектром соматических заболеваний сердечно-сосудистой, дыха-

тельной, опорно-двигательной и, что особенно важно для акушеров-гинекологов, репродуктивной систем.

Особая сложность состоит в **своевременном обнаружении** этого состояния, поскольку лабораторная диагностика дисплазии доступна далеко не всегда (технически сложна, стоимость исследования значительна), а отсрочка лечения или отсутствие профилактических мероприятий могут существенно ухудшить прогноз для женщины. На помощь приходят **внешние (фенотипические) признаки**<sup>1</sup>, и для их своевременного обнаружения специалист должен просто-напросто уделить достаточно внимания тщательному осмотру каждой пациентки.



## Гуттаперчевость? Нехорошо

В отечественной и иностранной литературе всё чаще фигурируют материалы, посвящённые дисплазии соединительной ткани, и повышенный интерес к проблеме не удивителен, несмотря на противоречивость данных о распространённости синдрома. Разногласия обусловлены в основном расхождением в классификациях, и формирующийся разброс статистических показателей разителен: от 8–9 до 26–86% в популяции<sup>2</sup>.

Женщины репродуктивного возраста составляют группу особого риска — не-

дифференцированная дисплазия соединительной ткани не только способна спровоцировать и утяжелить многие соматические заболевания (пролапс створок клапанов сердца, нейроциркуляторную дистонию, поражение почек, дискинезию желчевыводящих путей, хроническую венозную недостаточность и др.), но и чревата **разнообразными** гинекологическими осложнениями. Состояние может неблагоприятно влиять на течение беременности, родов, послеродового периода, перинатальную заболеваемость и даже на смертность<sup>3</sup>. Например, у здоровых женщин гестационные нарушения регистрируют почти в 1,5 раза реже, чем у пациенток с дисплазией<sup>4</sup>.

Кроме того, синдром ассоциирован с повышенным риском кровоточивости и **одновременно** со значимой вероятностью тромбоэмболических осложнений<sup>5,6</sup>. В репродуктивном периоде дисплазия соединительной ткани predisposes к **расстройствам менструальной функции**, нередко становится причиной истмико-цервикальной недостаточности (патогенетический фактор 81% **преждевременных родов**, чаще всего с неблагоприятным неонатальным исходом<sup>7</sup>). Примерно у 45% пациенток с синдромом слабости соединительной ткани диагностируют спаечный процесс в малом тазу<sup>8</sup>. Дисплазию соединительной ткани считают также одной из ключевых причин **опущения и выпадения половых органов**<sup>9</sup>, что зачастую требует оперативного вмешательства. Некоторые исследователи связывают пролапс гениталий не только с родами, но и с фенотипической предрасположенностью<sup>10</sup>.

## Ответ эволюции прогрессу?

Использовать термин «дисплазия» (отклонение в формировании — греч.) в контексте нарушения образования соединительной ткани предложил ещё в 80-х годах XX века Питер Бейтон (Peter Beighton). Однако до сих пор единения в понимании термина нет: в МКБ-10 соответствующей самостоятельной нозологической единицы не выделено, а уж по поводу классификации и вовсе идут непрекращающиеся дискуссии. С диспластическими изменениями и состояниями связаны самые разнообразные синдромы: астенический, клапанный, аритмический, бронхолёгочный, висцеральный, органов зрения, а также синдромы гипермобильности суставов и даже внезапной смерти и др.

Как бы то ни было, в соответствии с единственно доступной классификацией, принятой в 1990 году в Омске на симпозиуме, посвящённом проблеме врождённой системной дисплазии соединительной ткани<sup>12</sup>, различают **две формы**.

- Дифференцированную — имеет определённые клинические проявления, которые обусловлены хорошо изученными генными или биохимическими дефектами (синдром Марфана, синдром Элерса—Данло и др.).
- Недифференцированную — проявляется внешними фенотипическими признаками, но при этом не подходит под описание ни одного известного синдрома, связанного с изменением соединительной ткани. Именно эта форма заболевания наиболее распространена в популяции и, по некоторым данным, её частота достигает 80%<sup>5</sup>.

Чаще всего под термином «дисплазия соединительной ткани» подразумевают **аномалию тканевой структуры**, обусловленную наследуемой формой генетического дефекта либо мутагенным воздействием в период внутриутробного развития<sup>13</sup>. Некоторые авторы и вовсе считают, что дисплазия соединительной ткани — не болезнь, а приспособительный механизм выживания человека в неблагоприятных условиях среды, сформировавшийся лишь несколько столетий тому назад на фоне интенсивного развития промышленности<sup>14</sup>.

## Подозрительная зыбкость

Общий тезис о том, что дисплазия соединительной ткани сказывается на гинекологическом и репродуктивном здоровье, хорошо известен не только врачам, но и пациенткам, однако связь конкретных диагнозов с особенностями строения тканей-производных мезодермы способен отследить далеко не каждый клиницист. Позицию наиболее распространённого осложнения недифференцированной дисплазии соединительной ткани в I триместре беременности многие десятилетия удерживает **ранний токсикоз**. Например, в одном исследовании было установлено, что данная проблема актуальна почти для половины (45–48%) беременных с пролапсом митрального клапана<sup>11</sup>.

Второе по частоте явление — уже упоминавшееся ранее **невынашивание беременности** вследствие истмико-цервикальной недостаточности, когда шейка матки, состоящая преимущественно из соединительной ткани, не может противостоять возрастающему внутриматочному давлению и удерживать растущий плод до родов. Около 40% установленных диагнозов истми-

[ В репродуктивном периоде дисплазия соединительной ткани predisposes к расстройствам менструальной функции, нередко становится причиной истмико-цервикальной недостаточности. ]





© Henrik Larsson / Shutterstock.com

[ Трудность диагностики дисплазии соединительной ткани приводит к упущению момента постановки диагноза и начала своевременного лечения этого состояния, поэтому важен комплексный диагностический подход (сбор анамнеза, анализы, фиксация симптомов). ]

ко-цервикальной недостаточности провоцируют прерывание гестации во II и III триместрах<sup>7</sup>. Патогенез процесса связан с недостаточной активностью синтеза коллагена в клетках соединительной ткани, возникающий **дефицит эластичности и упругости** нарушает запирательную функцию органа во время беременности и препятствует физиологичному (без разрывов) раскрытию в родах.

На более поздних сроках, во II и III триместрах беременности, недифференцированная дисплазия соединительной ткани может стать причиной опасных и даже **угрожающих жизни** матери и плода состояний. Особого внимания заслуживает **преэклампсия** — до 50% беременных с этим диагнозом имеют дисплазию соединительной ткани<sup>15</sup>.

Патологический процесс, обусловленный дефектным формированием соединительной ткани, часто встречается при **плацентарной недостаточности**, хронической гипоксии и задержке роста плода (32%)<sup>16</sup>. В зависимости от срока гестации возможны самопроизвольные выкидыши, антенатальная гибель плода (29,4%), **преждевременные роды** (67,5%), зачастую связанные с преждевременным разрывом недостаточно эластичных плодных оболочек<sup>17</sup>.

Значимыми для здоровья и даже для жизни пациенток могут оказаться последствия других клинических ситуаций,

имеющих в своём патогенезе нарушения формирования соединительной ткани: кровотечения, родовой травматизм, последующее опущение тазовых органов, различные формы инконтиненции и т.д.

## Послесловие дисплазии

Из числа акушерских особенностей, связанных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, можно выделить менее продолжительные роды у пациенток соответствующей группы. **Быстрое и стремительное родоразрешение** (более чем у половины рожениц с тяжёлой формой данного состояния<sup>18</sup>) значительно повышает родовой травматизм для матери и ребёнка. Среди таковых — разрывы шейки матки, влагалища и промежности (39%)<sup>16</sup>, выворот матки, гипотонические кровотечения (6%)<sup>16</sup> у родильниц, а также травмы намета мозжечка, переломы позвонков шейного отдела и ключицы у новорождённых<sup>19</sup> — около **38% детей**, рождённых у матерей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, получают те или иные травмы в родах<sup>19</sup>. В одном исследовании было показано, что перевод на второй этап выхаживания необходим **каждому третьему**



новорождённому после быстрых родов. У детей из данной когорты отмечают также и другие настораживающие моменты: гипоксию при рождении (у 56,2%), постгипоксические состояния (26%), низкую или, наоборот, слишком большую массу тела (25%), перинатальные заболевания ЦНС (47%), желтуху новорождённых (37%), геморрагический синдром (25%)<sup>16</sup>.

При тяжёлых формах дисплазии соединительной ткани в послеродовом периоде нередко диагностируют **субинволюцию матки** и эндометрит<sup>20</sup>, неполноценность рубца на матке после кесарева сечения, а отдалённо — пролапсы гениталий и выпадения шейки матки. Зафиксированы прогностические маркеры этих неблагоприятных ситуаций: появление на коже беременной **15 и более стрий** повышает риск пролапса тазовых органов **в 1,29 раза**<sup>21</sup>.

Вне беременности недифференцированная дисплазия соединительной ткани часто сказывается на состоянии мочеполовой системы, становясь причиной **нарушений мочеиспускания** (недержания мочи, учащённого или затруднённого мочеиспускания, императивных позывов), а также **пролапса гениталий** у женщин репродуктивного возраста<sup>22,23</sup>. Нередко пролапс тазовых органов формируется даже без родов и акушерских травм тазового дна в анамнезе. Такие формы обусловлены именно патологическими изменениями соединительной ткани наследственного характера<sup>5,6</sup>. Беременность и роды в этом случае играют роль провоцирующих обстоятельств, усиливающих подобный риск.

## Вооружённым глазом и «на глазок»

Основная проблема своевременной постановки диагноза дисплазии соединительной ткани и, как следствие, упущение момента своевременной профилактики — **трудность диагностики** состояния. Важен комплексный диагностический подход, включающий сбор анамнеза, комплекс анализов, в том числе дорогостоящих и труднодоступных (биохимический и молекулярно-генетический методы), фиксацию клинических изменений, в том числе визуально заметных.

С целью диагностики дисплазии соединительной ткани применяют:

- **инструментальные методы исследования** (доплеровскую эхокардиографию, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, рентгенографию тазобедренных суставов, КТ или МРТ позвоночника);
- **морфологические и гистохимические исследования**, позволяющие обнаружить дегенеративно-дистрофические изменения в тканях, нарушения строения волокон коллагена, атрофию мышечного слоя сосудистой стенки;
- **молекулярно-генетические исследования** (крайне редко и только для диагностики дифференцированных дисплазий, поскольку метод сложен и затратен);
- **лабораторные исследования** для изучения метаболизма в соединительной ткани (определение гликозаминогликанов в суточной моче, свободных аминокислот в сыворотке крови и др.);

■ **определение иммунного статуса** (содержание иммуноглобулинов классов А, М, G, E, циркулирующих иммунных комплексов, С3- и С4-компонентов комплемента) позволяет судить о состоянии гуморального иммунитета и склонности к аутоиммунным заболеваниям у пациентов с нарушением строения соединительной ткани.

Теоретически любой из вышеперечисленных методов ценен в обследовании пациентки, однако с практической точки зрения многие из них труднодоступны для рядового врача. К сожалению, до сих пор не разработаны чёткие **критерии** диагностики дисплазии соединительной ткани. Учитывая всё это, гинекологу целесообразнее всего полагаться на внутренние и внешние признаки состояния, поскольку существует несколько весьма информативных «зацепок»-маркеров. Крайне важно обратить внимание на сердечно-сосудистые и лёгочные проблемы в анамнезе, особенности строения тела и скелета, состояние кожных покровов. Чем больше **фенотипических признаков** обнаружит врач при визуальном осмотре, тем выше шанс диагностировать критичные изменения в соединительной ткани **внутренних органов**.

Так, астеничная фигура с длинными конечностями, нарушение осанки, обнаружение **стрий на теле** — серьёзный повод для включения пациенток в **группу риска** дисплазии соединительной ткани, несмотря на то что подобные эстетические проблемы касаются 50–90% всех женщин в популяции<sup>24</sup>.

Стрии, в среде пациенток более известные под названием **растяжек**, возникают в связи с механическим растяжением кожи и разрывом волокон соединительной ткани вследствие потери коллагена и эластина, сопровождаемыми истончением эпидермиса. У женщин, особенно в период активного физического развития во время пубертата и при беременности<sup>25</sup>, стрии чаще всего возникают на коже бёдер, талии, ягодицах и в других местах отложения жира<sup>26</sup>.

Есть доказательства того, что наличие стрий на коже повышает вероятность образования **внутрибрюшных спаек** после операции кесарева сечения (у женщин с лёгкой и тяжёлой степенью

выраженности растяжек — в 30 и 50% случаев соответственно<sup>27</sup>), а также риск **несостоятельности рубца**. Именно поэтому при первом в жизни женщины со стриями кесаревом сечении (либо при других оперативных вмешательствах со входом в брюшную полость) следует оценить целесообразность интраоперационного применения противоспаечных средств.

Обнаружение стрий следует учитывать и при планировании **тактики родоразрешения**<sup>21</sup>: заблаговременная госпитализация позволит предупредить риски, связанные со стремительными родами вне родильного дома, также женщинам со стриями и рубцом на матке не показаны роды через естественные родовые пути (поскольку повышен риск расхождения рубца).

В ходе оперативного родоразрешения возможны **технические сложности**, связанные с избыточным спайкообразованием (стационар III уровня, при необходимости следует включить в состав оперирующей бригады абдоминального хирурга).

В контексте **профилактики послеродового пролапса** весьма целесообразна заблаговременная подготовка беременной (выполнение гимнастики для укрепления мышц тазового дна с отработкой техники упражнений по принципу биологической обратной связи). При хирургическом лечении уже совершив-

шегося опущения тазовых органов не следует надеяться на аутопластику — собственные ткани в данном случае не обладают требуемыми параметрами эластичности. Именно поэтому в такой ситуации наиболее целесообразно использование сетчатых протезов для предупреждения рецидива пролапса<sup>28</sup>.

## Лечение: каждому — своё

Вследствие этиопатогенетической вариабельности и разнообразия клинических признаков синдрома **единого мнения** относительно ведения таких пациенток нет. Тем не менее важно учитывать индивидуальные особенности каждой женщины и выстраивать врачебную тактику, отталкиваясь от них. Однако можно выделить несколько аспектов ведения пациенток, позволяющих улучшить их состояние и предотвратить развитие осложнений<sup>29</sup>.

■ **Физиотерапия** (электрофорез 2% раствора меди сульфата или 3% раствора натрия бромиды на воротниковую зону, дарсонвализация, контрастный душ, соляно-хвойные ванны и др.) способствует улучшению состояния связочного аппарата, нормализации сосудистого тонуса и общему укреплению организма.

## Страсти по магнию

Активное изучение патогенеза синдрома дисплазии соединительной ткани позволило установить, что наряду с **генетическими особенностями** синтеза коллагена весьма значим (и опасен в клиническом плане) дисбаланс микроэлементов, точнее снижение содержания в организме ионов магния. Именно магний входит в состав соединительной ткани и участвует в регуляции локального обмена веществ. Нередко нарушение синтеза коллагена, наблюдаемое у пациенток с **недифференцированной дисплазией** соединительной ткани, обусловлено именно гипомagneмией как алиментарного генеза, так и вследствие генетически обусловленного дефекта работы протонных помп<sup>30</sup>.

[ Чем больше фенотипических признаков обнаружит врач при осмотре, тем выше шанс диагностировать критичные изменения в соединительной ткани внутренних органов и вовремя провести профилактику. ]



## Сгладить ситуацию

Многие женщины не понаслышке знают, как растяжки портят внешний вид. К сожалению, избавиться от уже появившихся стрий невозможно (по крайней мере, с помощью консервативных методов лечения). Однако значительно **сократить риск их образования** (например, во время беременности и кормления грудью или при резком наборе массы тела<sup>25</sup>) и заметно **улучшить внешний вид** уже образовавшихся «несовершенств» современные средства для местного применения могут вполне успешно<sup>31</sup>.

Так, минеральные масла, свойства которых давно и хорошо известны<sup>32–34</sup>, создают на коже защитный слой, препятствующий испарению влаги и защищающий гидролипидную «мантию». Активные вещества в составе разнообразных косметических продуктов создают на покровах водонепроницаемую плёнку, **глубительно увлажняют кожу**, улучшают микроциркуляцию, тем самым налаживая обмен веществ и эластичность покровной ткани.

Например, в состав косметического средства Bio-Oil, стабильно востребованного на косметологическом рынке с 1987 года, входят хорошо изученные дерматологами компоненты, каждый из которых оказывает благотворное влияние на кожу.

- Базовый ингредиент, PurCellin Oil, уменьшает плотность масла и обеспечивает его быстрое впитывание после нанесения. Этот компонент — аналог натурального масла, которое выделяется из копчиковой железы утки, покрывая оперение тонкой плёнкой и делая его недоступным для воды. Без этого свойства вода **не стекала бы** «как с гуся», а проникала бы внутрь перьев, увеличивая вес птицы и лишая её возможности плавать.
- Ретинол (витамин А) повышает плотность эпидермиса и эластичность кожи путём стимуляции синтеза коллагена I и III типов. При этом о передозировке вещества и риске для беременных можно не беспокоиться: чтобы превысить допустимую суточную дозу (5000 МЕ в период беременности), женщине придётся ежедневно впитывать кожей около двух флаконов средства (120 мл).
- Сумма токоферолов (витамин Е) обладает антиоксидантными и ранозаживляющими свойствами, увлажняет эпидермис, смягчает кожу, способствует **выравниванию тона кожи** и уменьшению пигментации (препятствует образованию избыточного количества меланина).
- Масло ромашки оказывает противовоспалительное действие<sup>35</sup>, смягчает и успокаивает кожу.
- Масло лаванды повышает плотность кожи и восстанавливает её естественный рельеф; природный антисептик.
- Масло календулы **активизирует** репарацию тканей<sup>35</sup>.
- Масло розмарина оказывает антисептическое действие и уменьшает избыточную выраженность воспалительных реакций. Опасения по поводу риска применения этого компонента **во время беременности** безосновательны: доля розмаринового масла в составе Bio-Oil составляет не более 0,05%, в то время как нежелательная концентрация при наружном применении — в 100 раз больше (5% — по оценке этого компонента Американским токсикологическим советом).

Комплексный состав средства Bio-Oil и косметический потенциал его компонентов дают возможность сделать **рубцовую ткань** стрий более мягкой и эластичной, значимо улучшить внешний вид кожи, что подтверждено результатами сразу нескольких исследований<sup>36,37</sup>. Все участницы клинических испытаний применяли увлажняющее масло дважды в день на протяжении 8–12 нед, после чего исследователи зафиксировали заметную положительную динамику **улучшения состояния кожи**. Пациентки особо отметили **уменьшение пигментации** и толщины стрий, улучшение пластичности тканей и микрорельефа кожи.

- **Лечебная физкультура** необходима в регулярном режиме (3–4 занятия в неделю по 20–30 мин) и под контролем врача. Показаны также умеренные физические упражнения аэробного типа трижды в неделю по 40–60 мин, динамические нагрузки (плавание, ходьба, бег, езда на велосипеде и др.). При этом противопоказаны травмоопасные занятия — тяжёлая атлетика, дайвинг, групповые виды спорта, бесконтрольные растяжки и вытягивание позвоночника.

- **Массаж** позволяет улучшить трофику скелетной мускулатуры и суставов и устранить мышечный спазм. Рекомендовано назначать пациенткам два курса в год по 12–15 процедур каждый.

- **Метаболическая медикаментозная терапия** направлена на улучшение обменных процессов в соединительной ткани и активацию синтеза коллагена. С этой целью назначают витаминно-минеральные комплексы, аминокислоты, биостимуляторы, хондропротекторы, флебопротекторы, средства для поддержания микроэкологии кишечника и др.

Улучшение внешнего вида (увлажнение, смягчение, повышение эластичности, выравнивание цвета и структуры кожи) — **одна из важных потребностей** женщин, имеющих недифференцированную дисплазию соединительной ткани.



Иногда кажется, что нами управляют обстоятельства: кризисы, болезни, репродуктивные потери. Однако можно попытаться взять контроль над ситуацией в свои руки, заранее спрогнозировать вероятную проблему и **предпринять меры профилактики** — в большинстве случаев это действительно возможно. Тактика врача состоит в том, чтобы знать о маркерах (в данном случае — дисплазии соединительной ткани), научиться их замечать и анализировать, и тем самым эффективно управлять обстоятельствами самим, в большинстве случаев играя не опережение. **SP**

Библиографию см. на с. 146–150.





Bio-Oil® (Био-Оил) – это косметическое масло, специально разработанное для уменьшения видимости рубцов, стрий 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](http://bio-oil.com). Bio-Oil является лидером продаж среди продуктов от рубцов и стрий в 20 странах

\*все звонки на телефон горячей линии Bio-Oil на территории РФ бесплатны.



# великолепный век

Здоровье женщин после 40 — сохранить и приумножить

## По материалам выступлений:

Марины Борисовны **Хамошиной**, докт. мед. наук, проф., проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН, члена правления Российского общества акушеров-гинекологов; Ирины Всеволодовны **Кузнецовой**, докт. мед. наук, проф., главного научного сотрудника отдела женского здоровья Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; Ирины Геннадьевны **Шестаковой**, канд. мед. наук, доц. кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН (Москва)

Авторы-обозреватели: Маргарита Труш, Хильда Симоновская, Status Praesens (Москва)

Гениальный художник Сальвадор Дали сравнивал время с плавленным сыром. Изображая временную относительность в виде «текущих» часов, он подчёркивал изменчивость и растяжимость восприятия этого измерения человеком. В эпоху, сочетающую нефизиологично ускорившийся темп жизни и глобальное старение населения планеты, приостановить ход времени и увеличить продолжительность жизни способны **«художники от медицины»**. Среди таковых — акушеры-гинекологи, которым принадлежит право «выписывать» в том числе «эндокринологические штрихи» на портретах женщин зрелого возраста.

Для этой категории пациенток мастерство художника имеет большое значение: грамотная и своевременная **коррекция менопаузальных нарушений** влияет не только на **внешний вид**, но также на физическое и психическое состояние «модели». Однако существует риск обратиться к помощи специалиста **слишком поздно** — в этом случае рассчитывать приходится разве что на художественную реставрацию своего «возрастного» портрета.

В рамках научной программы VIII Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (сентябрь 2015 года, Сочи) отдельное заседание было посвящено **«Школе изысканного старения»**. Проф. И.В. Кузнецова, проф. М.Б. Хамошина, доц. И.Г. Шестакова самым подробным образом осветили проблему сохранения здоровья и качества жизни женщин старше 40 лет. Современные данные по ведению пациенток с патологическим климактерием (в том числе с менопаузальным метаболическим синдромом) мы хотим представить вниманию читателя.

За последние 100 лет существенных изменений возраста наступления менопаузы не произошло, но возросла **ожидаемая продолжительность жизни**. По данным Росстата, официальный показатель для женщин, рождённых в 60-е годы XX столетия, составляет 72,3 года, в 70-е — 73,5, в 2014 году — 76,5<sup>1</sup>. Таким образом, женщины старшей возрастной категории проведут в состоянии постменопаузы **больше четверти века!**

Каким будет качество их жизни — зависит в том числе от питания, физической активности, вредных привычек, а также адекватности и своевременности назначения **менопаузальной терапии**. Однако «потребительский запрос» на коррекцию «возрастных изменений» у женщин не сформирован. Необходимо способствовать выстраиванию долгосрочной стратегии «здорового старения», информировать об альтернативном течении менопаузального периода и совместно с женщиной разрабатывать дальнейшую тактику.

Важно, что на стадии менопаузального перехода пациентка может не соотносить возникающие проблемы с недостатком половых гормонов. Сохранение менструального цикла вводит её, а порой и лечащего врача в заблуждение. Тем не менее зуд, сухость вульвы и влагалища, диспареуния, дизурические расстройства побуждают женщину обратиться за медицинской помощью. Смежные специалисты (уролог или дерматовенеролог), как правило, не находят каких-либо профильных нарушений, а назначаемое ими лечение, не подкреплённое менопаузальной гормональной терапией, оказывается малоэффективным. Вот почему именно акушеру-гинекологу необходимо **активно выявлять** жалобы на проявления генитоуринарного синдрома у пациенток перименопаузального возраста.

Следует уточнять, имеет ли пациентка сексуальные отношения (а это до 45% женщин возраста 60–69 лет и около 30% — 70–79 лет<sup>2</sup>), использует ли лубриканты, испытывает ли боли при половом контакте и т.д. Гармонизация интимной сферы, обеспечиваемая своевременной коррекцией эстрогенодефицита, способствует достижению высокого качества жизни в зрелом возрасте — одного из ключевых приоритетов врачебной работы, в том числе и акушерско-гинекологической.

## МГТ полезна для здоровья

Американский гинеколог Л. Сперофф (L. Speroff) назвал период перименопаузы «замечательным сигналом для осуществления **первичной** профилактики заболеваний старости». Концепция «**окна терапевтических возможностей**» прочно вошла в практику акушеров-гинекологов. Напомним, что ожидаемое благоприятное лечебное и профилактическое воздействие менопаузальная гормональная терапия оказывает при назначении женщинам не старше 60 лет и при длительности менопаузы не более 10 лет<sup>3</sup>.

На основании критериев STRAW+10 перименопауза включает период менопаузального перехода — с 40–45 лет до последнего менструального кровотечения — и ещё 1 год после его окончания. Постменопауза — стадия, следующая за менопаузой. Постменопаузу разделяют на ранний и поздний периоды<sup>4</sup>. Таким образом, доступ в «окно» открыт в периме-

нопаузе и ранней постменопаузе. Начиная с периода поздней постменопаузы, на клиническом горизонте отчётливо различимы первые признаки соматического старения. **Профилактическая цель** менопаузальной гормональной терапии в таком случае становится недостижимой.

«Временная гипотеза» в той или иной степени нашла подтверждение в таких фундаментальных исследованиях, как **повторный** анализ рандомизированного клинического исследования (WHI)<sup>5</sup> — «Инициатива во имя здоровья женщин», WHI-CACS (WHI — Coronary Artery Calcium Study)<sup>6</sup> — отдалённые результаты исследования уровня кальцификации коронарных артерий, NHS (Nurses' Health Study)<sup>7</sup> — наблюдательное исследование здоровья медсестёр, HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study)<sup>8</sup> — «Сердце и замещение эстрогена и прогестерона», KEEPS (Khoros Early Estrogen Prevention Study)<sup>9</sup> — исследование профилактических свойств эстрогена при раннем назначении, ELITE (Early Versus Late Intervention Trial with Estradiol)<sup>10</sup> — сравнительное исследование раннего и позднего назначения эстрадиола.

**[ Пациентки перименопаузального возраста могут не соотносить возникающие проблемы с недостатком половых гормонов, поэтому гинекологу необходимо активно выявлять жалобы на проявления генитоуринарного синдрома. ]**

Что касается профилактики риска сердечно-сосудистых заболеваний, **финальный** анализ исследований WHI показал, что женщины, получившие МГТ в 50–59 лет, **значительно** реже страдали ИБС, чем женщины, начавшие лечение в более старшем возрасте (см. таблицу)<sup>11</sup>.

Метаанализ, проведённый С. Салпетер (S. Salpeter) по 19 рандомизированным клиническим исследованиям, посвящён влиянию МГТ на **общую смертность** у женщин в постменопаузе. Автор обнаружил, что назначение МГТ в возрасте моложе 60 лет **значительно** сокращает уровень смертности (ОР 0,73; 95% ДИ 0,52–0,96)<sup>12</sup>. Исследование «Инициатива во имя здоровья женщин» (WHI) также установило снижение риска общих переломов в условиях МГТ на 23%, переломов позвонков и шейки бедренной кости — на 34%<sup>3</sup>.

Исследование WHI: зависимость между возрастом начала МГТ и риском ИБС

| Возраст старта МГТ | Риск ИБС                   |
|--------------------|----------------------------|
| 50–59 лет          | ОР 0,65 (95% ДИ 0,44–0,96) |
| 60–69 лет          | ОР 1 (95% ДИ 0,82–1,23)    |
| 70–79 лет          | ОР 1,01 (95% ДИ 0,80–1,28) |

# СЕЗОНЫ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКЦИИ

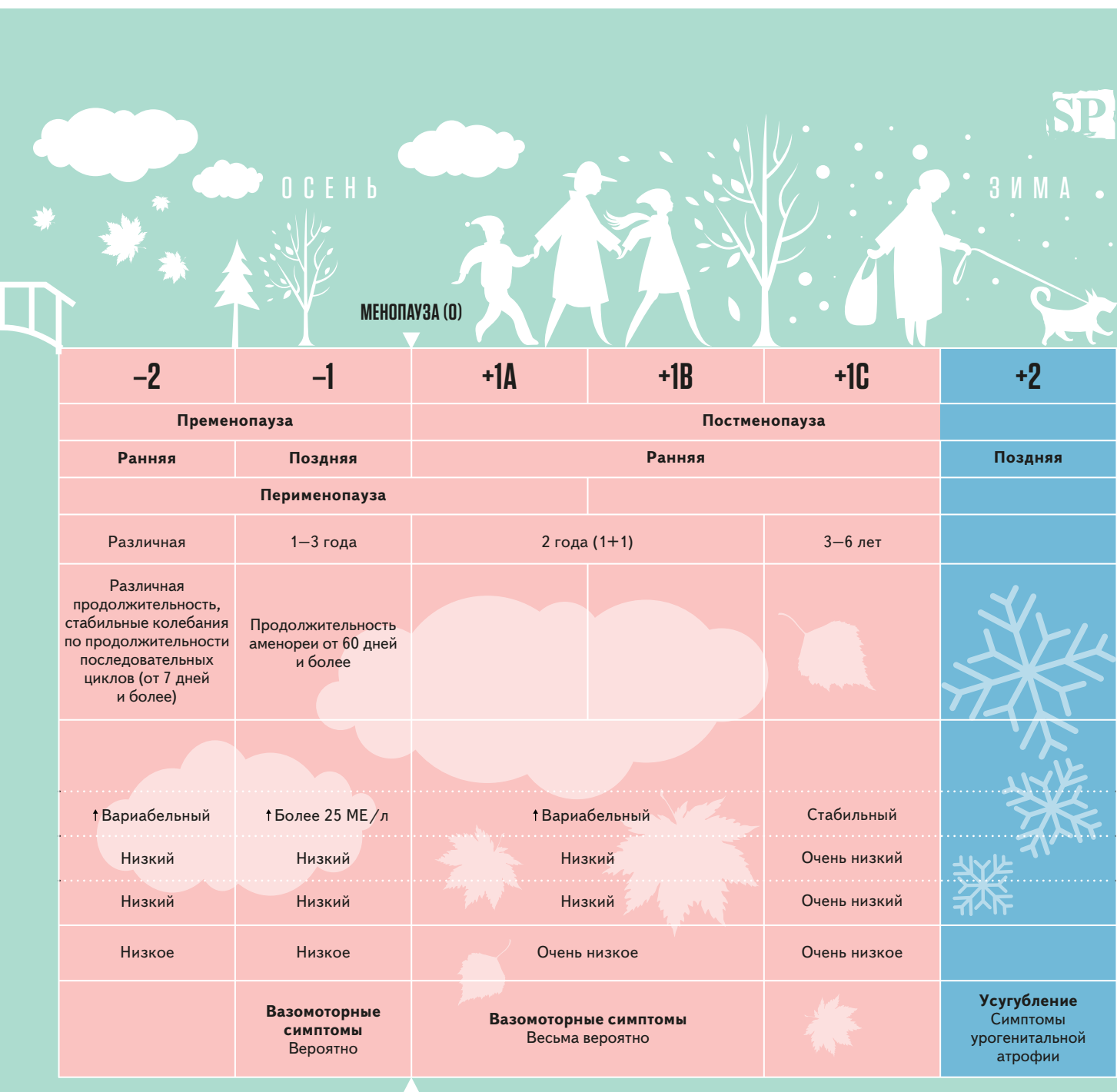
STRAW+10:  
оценка состояния  
репродуктивной системы  
в разные периоды  
развития женщины



В 2001 году рабочей группой экспертов по изучению стадий старения репродуктивной системы STRAW (Stages of Reproductive Aging Workshop) были разработаны терминология и система стадирования возрастных изменений, включающих качественные критерии оценки каждой стадии по менструальному циклу и гормональным показателям. Эта система — «золотой стандарт» характеристики старения женской репродукции в период менопаузы — похожа на систему оценки пубертата, предложенную Дж. Таннером и В. Маршаллом в 1969 году. Спустя 10 лет, в 2011 году, критерии были пересмотрены (STRAW+10) с учётом новых популяционных данных, полученных при изучении возрастных изменений функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. За нулевую точку отсчёта принято окончание менструальной функции (менопауза).

\* Образцы крови взяты на 2–5-й дни менструального цикла; ↑ — повышение концентрации.  
Адаптировано из: Harlow S.D. et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging // Menopause. 2012. Vol. 19 (4). P. 1–9.





Менархе и менопаузу рассматривают как две полярные точки, между которыми происходит процесс постепенного старения репродуктивной системы женщины по чётко очерченной и предсказуемой схеме, описываемой стадиями STRAW+10. Поскольку предсказать наступление менопаузы нельзя, для клинициста чрезвычайно важно, что благодаря разработанной системе можно чётко определить, на какой стадии репродуктивного старения находится женщина, обратившаяся к врачу. К примеру, если пациентка позднего репродуктивного периода обратилась с жалобами на аменорею или неустойчивый менструальный цикл, вполне возможно, что она вступает в перименопаузу. Однако точно установить это можно, только проанализировав эндокринные характеристики (ФСГ, АМГ, ингибин В, число антральных фолликулов). При наступлении перименопаузы женщине необходимо своевременно назначить корректирующую терапию для профилактики болезней, связанных с угасанием функций яичников (остеопороз, генитоуринарный синдром, сердечно-сосудистые катастрофы, деменция). Первая консультация после менопаузы должна быть частью общей стратегии, включая рекомендации по правильному образу жизни.

Достоверные доказательства позволяют считать своевременное назначение гормональной терапии **эффективной мерой профилактики** в отношении потери минеральной плотности кости, развития ишемической болезни сердца, попутно позволяющей **снизить общую смертность** у женщин моложе 60 и с длительностью менопаузы менее 10 лет.

Консенсус относительно существования «окна терапевтических возможностей» для коррекции **когнитивных расстройств** и профилактики деменции в настоящее время окончательно не достигнут<sup>13</sup>. Существуют как сторонники гипотезы критического периода, утверждающие, что лечение эстрогенами за 2–3 года до наступления менопаузы снижает риск когнитивных нарушений через 5–15 лет на 64%<sup>14</sup>, так и скептики.

Метаанализ 2013 года по итогам 36 рандомизированных клинических исследований обнаружил, что ни возраст начала, ни продолжительность МГТ не влияют на когнитивные функции в постменопаузе<sup>15</sup>. Исследовательская группа WHI после тестирования женщин 50–55 лет, получавших в течение 7 лет МГТ, **не нашла** подтверждений положительного воздействия эстрогенов на различные виды памяти (вербальная, рабочая), на внимательность, способность к целенаправленной деятельности<sup>16</sup>. Сходные данные продемонстрированы и в исследовании KEEPS<sup>17</sup>. Однако интерес учёных к этой теме только набирает обороты.

## Информированность vs фобии

Решение о назначении МГТ, времени, способах и дозах, учёт персональных факторов риска венозных эмболий, инсульта, инфаркта следует принимать индивидуально, в соответствии с целями гормональной терапии у конкретной женщины.

Медицина, основанная на доказательствах, в настоящее время предлагает высокоэффективные способы коррекции менопаузального синдрома. Однако история взлётов и падений МГТ породила вокруг неё множество мифов, в первую очередь объясняющихся **гормонофобическими настроениями** среди пациентов и, к сожалению, среди врачей. Проведённое проф. Верой Петровной **Сметник** исследование частоты применения МГТ с учётом данных по использованию гормональной контрацепции в различных регионах России (Уральский, Сибирский, Дальневосточный, Приволжский, Северо-Западный, Южный, Центральный) в кругу **врачей-гинекологов** установило: лишь 34,6% (максимальное значение, полученное в Уральском федеральном округе) используют МГТ. Для сравнения: в Италии — 56%, Великобритании — 66,2%, Швеции — 88%, Германии — более 90%<sup>18</sup>. Минимальное значение зафиксировано в Южном федеральном округе —



[ Достоверные данные позволяют считать своевременное назначение гормональной терапии **эффективной мерой профилактики** потери минеральной плотности кости, ишемической болезни сердца, позволяющей **снизить общую смертность** у женщин моложе 60 и с длительностью менопаузы менее 10 лет. ]

18,6%. Частота применения МГТ в Центральном регионе (Москва) составляет 31,7%.

Важно отметить, что основанием для приёма МГТ в Уральском ФО (по данным анкетирования) прежде всего были вазомоторные симптомы (12,7%), профилактика сердечно-сосудистых заболеваний (11%), перемена настроения (10,6%), профилактика остеопороза (10,2%), тогда как в Дальневосточном ФО вазомоторные симптомы стали основанием для МГТ лишь у 5,4% врачей-гинекологов.

Противопоставить указанной проблеме можно только аргументы **докладной медицины**, но, как ни обидно, далеко не все активные гормонофобы готовы обсуждать статистические и аналитические нюансы, считая свою позицию максимально безопасной — «от греха подальше». По всей видимости, только время, популяризационные усилия и перманентная разъяснительная работа смогут изменить предубежденность врачей и общества в отношении менопаузальной и других форм гормональной терапии. В некоторых клинических случаях подобная предвзятость может обернуться отсутствием эффективной медицинской помощи.

Стремление сохранить привлекательность, боязнь растолстеть и/или нанести вред состоянию молочных желёз и кожи часто побуждают пациенток отказаться от гормонотерапии. Однако именно желание женщин выглядеть прекрасно можно и нужно использовать для сохранения здоровья, поскольку информация относительно **косметологических эффектов** и «anti-age»-потенциала менопаузальной терапии может оказаться убедительным врачебным контраргументом. Но далеко не единственным: при условии открытости собеседницы к диалогу важно донести до неё информацию о **профилактических возможностях** заместительной тактики.

## Побудь со мною

Естественное затухание функций яичника лишает женщину поддержки верного союзника (и «ведущего косметолога») — **эстрогена**, универсального биологического фактора, активизирующего пролиферацию в органах-

мишенях. Подобно «синдрому утраты» близкого человека, в условиях недостатка эстрогенов меняется мироощущение, возникают чувство одиночества, потеря интереса к жизни, **депрессия, тревожность**<sup>19</sup>. Данные исследований SWAN (Study of Women's Health across the Nation — Национальное исследование состояния здоровья женщин), POAS (Penn Ovarian Aging Study — исследование старения яичников), SMWHS (Seattle Midlife Women's Health Study — Сиэтлское исследование состояния здоровья женщин среднего возраста) достоверно показали, что перименопауза — период повышенного риска по формированию клинических и субклинических депрессивных и тревожных расстройств<sup>20–22</sup>. Кроме того, нарушается сон<sup>23</sup>, возникают когнитивные расстройства<sup>27</sup>. Не менее драматичны и другие последствия дефицита половых гормонов.

Независимо от возраста наступления менопаузы часто сопровождается развитием **метаболического синдрома**<sup>24</sup>.

Многоцентровое эпидемиологическое Национальное исследование здоровья женщин (SWAN) показало, что частота формирования менопаузального метаболического синдрома возрастает за 6 лет до менопаузы, а снижение происходит лишь через 6 лет после её наступления. Ключевым звеном патогенеза метаболического синдрома менопаузы выступает необратимая гормональная перестройка в организме женщины.

Распространённость метаболического синдрома в постменопаузальный период колеблется от 13,8 до 60%<sup>26</sup>, избыточной массы тела — 44%, ожирения — 23%<sup>27</sup>. Ожирение, как правило по **абдоминальному типу**, сочетается с дислипидемией, гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью, артериальной гипертензией. В совокупности с неправильным образом жизни, семейным анамнезом и низким социально-экономическим статусом перечисленные метаболические факторы риска **сердечно-сосудистых заболеваний** ставят под угрозу здоровье женщины: риск

## Гормональная коррекция

### Показания к МГТ<sup>3</sup>

- Ранняя (40—45 лет) и преждевременная (до 40 лет) менопауза; искусственная менопауза (хирургическая, лучевая терапия).
- Наличие климактерических расстройств (приливы, гипергидроз, бессонница, сердцебиение, нервозность, подавленное настроение).
- Атрофические изменения мочеполовой системы (сухость, диспареуния, учащённое или непроизвольное мочеиспускание).
- Профилактика остеопороза и переломов в период менопаузы у женщин группы риска (независимо от наличия климактерических симптомов).

### Противопоказания к МГТ

- **Абсолютные** — кровотечение из половых путей неясного генеза, беременность, острый гепатит, острый тромбоз глубоких вен нижних конечностей, острая или идиопатическая тромбоэмболия, рак молочной железы или эндометрия, менингиома (для гестагенного компонента), кожная порфирия.
- **Относительные** — миома матки и эндометриоз, мигрень, венозный тромбоз и эмболия, желчекаменная болезнь, семейная гипертриглицеридемия, эпилепсия, рак яичников и шейки матки.

[ Стремление сохранить привлекательность, боязнь растолстеть и/или нанести вред состоянию молочных желёз и кожи часто побуждают пациенток отказаться от приёма гормональных препаратов. ]

развития ишемической болезни сердца в постменопаузе возрастает в 3 раза, инсульта — в 7<sup>28</sup>.

В числе обменных нарушений следует отметить **остеопению** и **остеопороз**. На фоне дефицита эстрогенов неуклонное смещение процессов ремоделирования костной ткани в сторону резорбции обуславливает потерю 2–3% костной массы в год на протяжении 5 лет после менопаузы. По данным Российской ассоциации по остеопорозу, в РФ 14 млн женщин страдают этим серьёзным заболеванием. Каждую минуту в нашей стране происходят семь переломов позвонков, каждые 5 мин — перелом

шейки бедренной кости<sup>29</sup>. Постменопаузальный остеопороз составляет 85% от общего числа первичного остеопороза<sup>30</sup>, в популяции частота именно менопаузальной формы заболевания варьирует в пределах 35–40%<sup>3</sup>.

Однако самое «тихое» последствие дефицита половых гормонов, ранее известное под названиями «вульвовагинальная атрофия» и «урогенитальный синдром менопаузы», а в настоящее время по инициативе Международной ассоциации по менопаузе переименованное, — **генитоуринарный синдром** (genitourinary syndrome of menopause)<sup>31</sup>. Примечательно, что распространён-

ность указанного состояния уже в период менопаузального перехода составляет до 25%, а на стадии постменопаузы достигает 50%<sup>32</sup>. Женщины нередко терпят урогенитальные симптомы, связанные с дефицитом эстрогенов, довольно долго, стесняясь пожаловаться врачу на интимный дискомфорт либо считая его непреодолимым проявлением старения. Лишь 11% имеющих соответствующую проблему акцентируют на этом внимание врача<sup>31</sup>.

## Со всей деликатностью и изяществом

### Гормонофобия. Клинический случай

Пациентка А., 37 лет, обратилась к врачу-ревматологу с жалобами на боль и ограничение подвижности левого плечевого сустава. Из анамнеза: 6 мес назад при падении с высоты собственного тела произошёл перелом левой плечевой кости в средней и верхней третях, многооскольчатый. Прооперирована, осколки фиксированы металлоконструкцией. При динамическом наблюдении на серии рентгенограмм (за 3 мес) — плохая консолидация. Провели остеоденситометрию: Т коэфф. плотности костной ткани L<sub>II</sub>–L<sub>IV</sub>–2,6, Т коэфф. L<sub>I</sub>–3,6. Кальций и фосфор в пределах нормальных значений.

Из анамнеза: менструация прекратилась в 35 лет, к гинекологу **не обращалась**. Со слов пациентки у её матери менструации отсутствуют с аналогичного возраста.

При осмотре: рост 156 см, масса тела 54 кг, конституция астеническая. Артериальной гипертензии, сахарного диабета нет, курит (индекс пачка/лет\* — 15). *Status localis*: ограничение подвижности левого плечевого и локтевого суставов, деформация левой плечевой кости, сколиоз, гиперкифоз.

На вопрос врача-ревматолога о готовности к МГТ пациентка ответила отрицательно, более того, продемонстрировала крайне негативное отношение: «Гормоны принимать не хочу — страшно, посоветуйте какие-нибудь травки...»

**Комментарий SP.** Описываемый случай — яркая иллюстрация гормонофобии в той ситуации, когда бояться необходимо совсем другого. Лишь врач в силах попытаться разъяснить пациентке, что деминерализация и повышенная хрупкость костей на фоне эстрогенодефицита грозит **новыми переломами**. Перспектива **горбатости** (учитывая уже имеющиеся изменения структуры позвоночного столба) или даже **обездвиженности** при весьма вероятном переломе шейки бедренной кости — не слишком радужное будущее к 40-летию!

\* Показатель никотиновой зависимости, равный отношению произведения ежедневно выкуриваемых сигарет и стажа курения (в годах) к 20.

Концепция критического периода терапии генитоуринарного синдрома действует по принципу «чем раньше, тем лучше», принимая во внимание возникновение симптомов урвагинальной атрофии уже на стадии менопаузального перехода. С другой стороны, вносить коррективы «лучше поздно, чем никогда», в том числе и после 60 (хотя нижнего предела по возрасту, снимающего с врача обязательства по коррекции имеющихся нарушений, не существует). **Социальную значимость** проблемы трудно переоценить, ведь купирование патологических признаков атрофии вульвы, влагалища и мочевыводящих путей значительно улучшает качество жизни женщин, повышая их **работоспособность и активность**. Именно поэтому врачам первичного звена так важно разбираться в симптоматических способах коррекции мочеполевой атрофии<sup>33</sup>.

Согласно Глобальному консенсусу, опубликованному уже в 2016 году<sup>34</sup>, женщинам с жалобами на сухость влагалища и/или болезненность половых отношений при отсутствии других проявлений менопаузального синдрома лучше всего назначать именно **местную терапию** эстрогенами. В России рекомендованы локальные формы эстриола, в том числе комбинированные с лактобактериями. Кратковременность (менее 6 ч) соединения с рецепторами (преимущественно ERβ) обеспечивает достаточное вагинотропное действие, **не вызывая пролиферации** эндометрия. Возможные побочные эффекты — нагрубание молочных желёз, кровянистые выделения

[ Самое «тихое» последствие дефицита половых гормонов — генитоуринарный синдром, распространённость которого на стадии постменопаузы достигает 50%. ]



из половых путей — могут несколько снижать приемлемость терапии, в связи с чем российские авторы для устранения нежелательных явлений при их появлении рекомендуют снижать дозировку локальной формы эстриола<sup>35</sup>.

## Несистемная сила

**Местное** лечение препаратами **эстриола** («Овипол Клио») следует считать патогенетически обоснованным терапевтическим подходом к лечению менопаузальных нарушений эстроген-дефицитной природы. При использовании минимальных доз препарата (500 мкг в каждом вагинальном суппозитории) возможно достижение высокой **эффективности**<sup>36</sup>. Благодаря короткому времени действия (эстриол селективно связывается с рецепторами тканей мочеполовых путей на 1–4 ч) и отсутствию системной абсорбции вышеупомянутое лекарственное средство **безопасно**; передозировка вероятна только при случайном приёме внутрь.

Для адекватного роста и созревания эпителия мочеиспускательного канала, вульвы и влагалища 4 ч прямого действия вполне достаточно. Пролиферативные изменения, возникающие как результат более длительного связывания эстрогенов с рецепторами, исключены<sup>37</sup>. Таким образом, при вагинальном применении эстриол (например, в составе суппозитория «Овипол Клио») **не оказывает системного действия** и не требует прогестагенового «балансира»<sup>38</sup>. Кроме того, местные эстрогены можно назначать даже во время **глубокой постменопаузы**, поскольку эффект утраты эпителием влагалища эстрогеновых рецепторов обратим — под действием эстриола их пул начинает восстанавливаться<sup>37</sup>.

## Фитоэстрогены: доказательства копятся

Случаи, когда переубедить гормонофобически настроенных пациенток не удаётся, побуждают исследователей искать альтернативы улучшения качества жизни женщин постменопаузального возраста. Исторически сложилось, что лекарственные препараты **растительного происхождения** пользуются большим доверием, чем синтетические или полусинтетические.

Вещества с эстрогеноподобными свойствами, по химической структуре относящиеся к классу **нестероидных полифенольных соединений**, сформировали целую группу растительных препаратов и биологически активных добавок. Так называемые **фитоэстрогены** можно разделить на четыре класса: флавоны, изофлавоны (генистеин, даидзеин, биохинин, формонетин), лигнаны (энтеролактон, энтеродиол) и куместаны (кумэстрол). Изофлавоны обладают наибольшим сходством с эстрогенами, их безопасность и эффективность доказана и хорошо изучена<sup>39–45</sup>. Запросы пациентов сформировали исследовательскую потребность, вот почему продолжается **активное накопление** достоверных данных по эффективности препаратов этой группы.

Более 5 тыс. исследований не старше 10 лет, удовлетворяющих запросу «фитоэстрогены», содержит медицинская поис-



© Marzolino / Shutterstock.com

[ Местные эстрогены можно назначать в том числе во время **глубокой постменопаузы** — утрата эпителием влагалища **эстрогеновых рецепторов обратима**. ]

ковая система Pubmed\*. Доказательная база купирования вазомоторных расстройств<sup>39,40</sup>, лечения атрофического вагинита<sup>41</sup>, ингибирования костной резорбции и усиления остеогенеза<sup>42,45</sup> наряду с **убедительной безопасностью** обсуждаемой терапии<sup>43</sup> позволяет признать препараты генистеина и даидзеина достойной альтернативой МГТ при лёгкой степени менопаузального синдрома или у здоровых женщин<sup>46</sup>.

Так, например, «Менорил» содержит генистеин в дозе 30 мг (для приёма *per os* 2–3 раза в день)<sup>47</sup>. Важно, что терапевтическое действие средства предсказуемо: поскольку изофлавоны входят в состав препарата в активной (так называемой агликоновой) форме и не требуют метаболического превращения в кишечнике, лечебный эффект «Менорила» не зависит от микробиоты и состояния желудочно-кишечного тракта.

\* www.pubmed.com.

## Новые средства МГТ?

С момента синтеза первой гормональной таблетки для ЗГТ прошло уже несколько десятилетий. Год за годом терапия менопаузального синдрома претерпевала неизбежные изменения, в которых можно проследить некоторую эволюционную последовательность терапии эстроген-гестагенными препаратами. И уже появился ряд новинок.

**Тканеселективный регулятор эстрогенной активности** — не содержащее гормонов действующее вещество (тиболон), — попадая в печень и тонкую кишку, расщепляется на два типа метаболитов с проэстрогенной активностью. Реализация последней возможна в костной ткани, ЦНС, сердечно-сосудистой и мочеполовой системах. В ЦНС и тканях мочеполовой системы метаболиты тиболона проявляют слабую андроген-

**[ Эффективность тканеспецифического эстрогенового комплекса подтверждена в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. ]**

ную активность, что благоприятно сказывается на настроении пациенток и их сексуальной активности. Зато в молочной железе активации эстрогеноподобного эффекта не происходит, а в эндометрии образуется прогестагеноподобный тип метаболитов, благодаря чему в обоих случаях пролиферативная стимуляция тканей исключена.

**Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов** — химические соединения, не относящиеся к эстрогенам, но в силу особенностей их структуры способные взаимодействовать с эстрогеновыми рецепторами. Эти средства обладают избирательным как проэстрогенным, так и антиэстрогенным воздействием, по вектору различающимся в органах и тканях.

### Эстроген? Я вместо него!

Фитоэстрогены традиционно относят к негормональным средствам, хотя их взаимодействие с эстрогеновыми рецепторами напоминает детскую игру «кто успел, тот и сел»: занимая рецепторы, фитоэквиваленты блокируют доступ к ним собственно эстрогенов. Тем самым в условиях низкой эстрогенной насыщенности фитоэстрогены проявляют проэстрогенное действие и, как ни странно, антиэстрогенное — при высоком содержании эстрогенов.

Такое модулирующее действие, а также неодинаковое сродство изофлавонов к двум подтипам рецепторов эстрогенов (аффинность генистеина к ER $\alpha$  составляет 5%, тогда как к ER $\beta$  — 36%) объясняет **отсутствие пролиферативного действия** и **протективный эффект** при эстрогензависимой, в том числе злокачественной, клеточной пролиферации<sup>28</sup>.

При этом аффинность к рецепторам эстрогена у селективных модуляторов выше, чем у эндогенных гормонов: именно большая длительность связывания обеспечивает антиэстрогеновое действие и особенно полезна в терапии эстрогензависимых опухолей, коррекции симптомов ранней и индуцированной менопаузы при наличии противопоказаний к МГТ.

**Тканеспецифический эстрогеновый комплекс** — «высшее звено» эволюции в прицельной модуляции эстрогеновых рецепторов. Комплекс представляет наибольший практический интерес в качестве **сочетания** селективного модулятора эстрогеновых рецепторов (20 мг базедоксифена) и конъюгированного эстрогена (0,45 мг). Препарат, в настоящее время зарегистрированный только в США, разрешён к применению у женщин с интактной маткой для терапии умеренного или тяжёлого менопаузального синдрома, а также для профилактики постменопаузального остеопороза.

Целесообразность назначения тканеспецифического эстрогенового комплекса подтверждена в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании SMART (Selective Estrogens, Menopause And Response to Therapy — эффективность лечения селективными эстрогенами в менопаузу). Результат применения указанной терапии отразился в снижении частоты и интенсивности приливов на 85%, риска переломов — на 40%<sup>44</sup>. Весьма привлекательна возможность профилактики рака молочной железы: базедоксифен, которым заменён гестагенный компонент, может оказывать **раннее лечебное действие** на недиагностированные, «спящие» опухоли. Тем не менее провести рандомизированные клинические исследования для подтверждения озвученного предположения ещё только предстоит.



«...Каждый хочет жить долго, но никто не хочет быть старым», — точно подметил Джонатан Свифт. Как ни странно, ответы к ребусу на тему здоровья в постменопаузе и отложенного старения, уже имеющиеся в распоряжении современной медицины, **очень мало востребованы** обществом. Забота о себе не входит в понятийный аппарат современной россиянки позднего репродуктивного и зрелого возраста: ей и так есть о ком и о чём позаботиться.

Согласно данным соцопросов, женщины в перименопаузальный период тратят «на себя» гораздо меньше сил и времени, чем это возможно и даже необходимо, — 22–28 мин в день. В то же время страны Запада широко пропагандируют идею **противодействия возрастному угасанию**, в том числе в медицинской среде.

Российские женщины не менее достойны красоты и здоровья, но изменить сознание, наполненное мифами и страхами, — слишком сложная задача, в одночасье её не решить. По всей видимости, следует обратиться к опыту **раннего информирования** женщин (ещё до наступления менопаузы) о возможных последствиях менопаузального синдрома, современных способах коррекции и методах улучшения качества жизни в целом. **SP**

Библиографию см. на с. 146–150.

МЕНОРИЛ® плюс

МЕНОРИЛ®

СОДЕРЖАТ ГЕНИСТЕИН



В ГАРМОНИИ  
С ВОЗРАСТОМ

РЕКЛАМА



- Негормональное действие на симптомы, связанные с климаксом и менопаузой<sup>1,2</sup>
- Позитивное влияние ресвератрола на возрастные изменения кожи<sup>2</sup>
- Позитивное влияние витамина Д на фосфорно-кальциевый обмен<sup>2</sup>

1. Инструкция по применению БАД Менорил®  
2. Инструкция по применению БАД Менорил® плюс

142450, МОСКОВСКАЯ ОБЛ., НОГИНСКИЙ РАЙОН, Г. СТАРАЯ КУПАВНА, УЛ. КИРОВА, Д. 29, ТЕЛ.: +7 (495) 702 95 06, ФАКС: +7 (495) 702 95 03, E-MAIL: AKRIKHIN@AKRIKHIN.RU

 **акрихин**

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ





# StatusPraesens

Для библиографических ссылок

• Михайлов А.В., Заманаева Ю.В. Что важно знать акушеру, чтобы не причинить (действием или бездействием) дополнительной травмы пациентке, переживающей перинатальную утрату // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. — 2015. — №6 (29). — с. 105–111.



# психология перинатальной утраты: не навреди

Что важно знать акушеру, чтобы не причинить  
(действием или бездействием) дополнительной травмы пациентке,  
переживающей перинатальную утрату



**Авторы:** Антон Валерьевич Михайлов, докт. мед. наук, проф., главный акушер-гинеколог МЗ РФ по Северо-Западному федеральному округу, главный врач родильного дома №17; Юлия Владимировна Заманаева, канд. психол. наук, психолог родильного дома №17 (Санкт-Петербург)

Копирайтинг: Хильда Симоновская

Перинатальные утраты — обширная группа ситуаций, связанных с потерей ребёнка в любом триместре беременности и после родов. К ним, с учётом психологических особенностей переживания ситуации родителями, могут быть отнесены неудачи ЭКО, аборт, самопроизвольное прерывание беременности, редукция числа плодов при многоплодии, феномен «исчезнувшего плода», «бумажный плод», антенатальная гибель плода на поздних сроках, рождение ребёнка с особенностями развития, рождение глубоко недоношенного ребёнка, синдром внезапной младенческой смерти. Соседство «через запятую» эмбриона и новорождённого красноречиво свидетельствует о **субъективности характера переживаний**: речь идёт не о размерах и «зрелости» физической потери, а об утрате того ребёнка, которого пациентка уже представляла себе, узнав о своей беременности.

Для медицинского персонала понятия «плод» и «ребёнок» **определены законодательством**, но для женщины это абсолютно субъективные характеристики — в этом отечественные и зарубежные исследователи единодушны<sup>1-7</sup>. Для одной женщины плод уже в I триместре беременности может обладать психологическим статусом «ребёнка», а для другой — так и не приобрести его даже к III триместру.

**В** данной статье речь идёт лишь об одном **весьма травматичном** для женщины виде перинатальной потери — антенатальной гибели плода на поздних сроках одно- и многоплодной беременности. Диагноз внутриутробной гибели плода начиная с 22 нед беременности — показание для госпитализации в родильный дом и родоразрешения **с последующей регистрацией** перинатальной смерти. Медицинским работникам необходимо понимать механизм и причины эмоциональных и поведенческих реакций пациентки, чтобы вести себя правильно в момент установления факта

гибели ребёнка, **поддержать женщину** при родоразрешении и в послеродовой период. К сожалению, в отечественном родовспоможении не существует единых клинических рекомендаций по организации прощания женщины с антенатально погибшим ребёнком. Тем более не ясно, как осуществить этот важнейший этап, если речь идёт о потере одного ребёнка **на поздних сроках многоплодной беременности**.

Призываем наших коллег задуматься и открыть наконец эту тему для серьёзного и конструктивного обсуждения в междисциплинарном поле.

## Полсотни реальных историй

Представленные материалы основаны на анализе 50 наблюдений переживания женщинами антенатальной гибели на 22–40-й неделях беременности единственного плода, одного плода из двойни, двойни или тройни.

Для 3♀ пациенток это была текущая острая ситуация — причина поступления в родильный дом. У 14 из них беременность была первой, остальные 16 имели старших детей и/или прошлый опыт антенатальной потери. Для 2♀ женщин анализируемое событие было пережито в прошлом: находясь в роддоме, они или благополучно вынашивали следующую беременность, или уже родили здорово-

и психологическая ниша, «выделенная» под ребёнка ещё до его зачатия. После наступления беременности мотивы зачатия трансформируются в систему ожиданий, совокупный образ, также называемый «воображаемым», «идеальным» ребёнком<sup>8</sup>.

Немаловажны также естественность наступления беременности либо предшествовавший период бесплодия, использование ВРТ. Начало долгожданной беременности может протекать на фоне крайних эмоциональных состояний — от эйфории до гипогестогнозии (игнорирование признаков беременности, избегание мыслей о будущем ребёнке из-за страха прерывания). Когда у пар, бесплодных на протяжении длительного времени, с применением ВРТ наступает многоплодная беременность, её воспри-

будущих детей чаще всего происходит раньше. Когда женщина узнаёт о наличии двух (или более) эмбрионов, получает информацию об их сердцебиении, расположении в матке, возникают первые фантазии о своём будущем «двойном» или «тройном» материнстве.

Если потеря беременности происходит в I триместре, то фактически женщина теряет плод, а субъективно — «будущую жизнь» вообще, «себя беременную», а также того, кто в её воображении уже мог обладать статусом будущего ребёнка. Поэтому острая реакция на потерю беременности в ранние сроки объяснима именно тем, что для женщины утрачено психологическое наполнение будущего.

Во II триместре возникают новые переживания — женщина начинает ощущать шевеления, УЗИ-картинка приближена к представлениям о физическом облике младенца. С этого момента есть возможность строить отношения с конкретным ребёнком: ему могут дать имя, женщины делятся ощущениями от шевелений, пытаются угадать характер, интерпретируют реакции на прикосновение к своему животу, звучание голосов членов семьи. Значимость такого психотактильного контакта представлена в гаптономических исследованиях\*, а отношение женщины к шевелению ребёнка описано как один из механизмов формирования привязанности к будущему ребёнку уже в период беременности<sup>10,11</sup>.

Во II и III триместрах беременные много фантазируют на тему будущих отношений с ребёнком, пытаются осознать свою воспитательную позицию, представляют себя матерями. Идёт естественное формирование «готовности к материнству», организационная подготовка к рождению нового члена семьи<sup>12–15</sup>. При многоплодной беременности закономерности аналогичны, но процесс идёт быстрее: детям раньше дают имена, формируются ожидания матери по поводу внешнего вида и характера детей. Для женщины значимы представления о том, как дети взаимодействуют друг с другом внутри её тела, как они чувствуют друг друга, что воспринимают. Появляется «двойня» или «тройня» как отдельная психологическая категория<sup>6,9</sup>.

\* Гаптономия (от греч. hapsis — трогать) — наука об эмоциональном и тактильном контакте плода с родителями во время беременности, в родах и сразу после них.

[ При внутриутробной гибели ребёнка реакция горя матери нацелена на проживание утраты отношений с конкретным ребёнком, которого она уже представляла. ]

го младенца. Несмотря на видимое акушерское благополучие, они обратились за психологической помощью в связи с возникновением страхов или повышенным уровнем тревоги, вызванными неотреагированным опытом прошлой перинатальной потери. Предпринята ретроспективная попытка анализа значимых нюансов острого периода, а также его обобщённого представления в сознании женщины спустя месяцы и годы.

## Особенности материнской сферы

В переживании утраты наиболее задействованы те новые сферы мировоззрения женщины, которые заполняются при осознании факта будущего материнства, — система ожиданий и представлений о беременности, родах, послеродовом периоде, отношениях с ребёнком.

История наступления данной беременности включает её планирование и желанность, мотивы зачатия ребёнка, его ценность и глубинный смысл, вкладываемый родителями в его появление. Эта своеобразная социальная (семейная)

принимают как «подарок», «компенсацию за страдания от бездетности». В такой ситуации возможные риски зачастую представляются нереальными, а трагическая ситуация гибели одного или всех плодов тяжело сказывается на психическом здоровье обоих родителей<sup>7,9</sup>.

Переживание женщиной конкретной беременности весьма различно в зависимости от срока гестации. I триместр проходит с обобщёнными представлениями о ребёнке; ключевая психологическая задача этого периода — осознание и принятие беременности. Обычно это эмоциональный «маятник» от радости до страха, связанного с ответственностью за жизнь ребёнка. В течение I триместра эти эмоциональные «волны» трансформируются в некий индивидуальный фон вынашивания.

Едва наступившая беременность уже меняет самочувствие женщины, однако ещё не сопровождается непосредственным ощущением наличия ребёнка, представлением его конкретного образа. Пациентки, вспоминая своё состояние, описывают общее ощущение «зарождения новой жизни». Однако при многоплодной беременности психологическая дифференцировка, индивидуализация



© poligonthik / stockphoto.com

[ Отношения со старшим ребёнком не могут ни заменить, ни компенсировать внутриутробно погибшего, о чём окружающие должны знать. Призыв утешиться, сосредоточившись на уже имеющемся ребёнке, бесполезен — он обесценивает утрату. ]

А образ родительства, соответственно, дополняется характеристикой «мама и папа двойни» и т.д.

При гибели плода отношения матери и ребёнка оказываются резко прерванными, незавершёнными, при этом оказывается заблокированным выражение накопившейся материнской нежности и заботы.

Чрезвычайно значимо, что ребёнок в сознании матери имеет индивидуальные черты и особенности. Если произошла потеря одного ребёнка из двойни или тройни, горе от его гибели не размыто, не сосредоточено на самом факте смерти, а нацелено на проживание утраты именно этих отношений, прощание именно с ним. Ребёнок при такой истории беременности «видим», «реален», он уже существовал во многих проявлениях и потому достоин того, чтобы переживать его утрату. Женщина находится в эпицентре противоречий, одновременно переживает радость от рождения одного ребёнка и горе от потери другого, а также болезненную смену представлений о своём материнстве («я теперь мама одного ребёнка, а не двойни»). Психологическая проработка помогает «индивидуализировать» свои переживания, понять, что один из детей нуждается в том, чтобы о нём с любовью заботились и ухаживали, а другой достоин того, чтобы с ним простились и с любовью помнили.

## Родительская стратегия

К блокировке переживания горя в ситуации, когда один из двух плодов гибнет, часто приводят представления о внутриутробном взаимодействии детей. Своими переживаниями женщины боятся причинить вред выжившему плоду — спровоцировать

преждевременные роды, повлиять на физическое и психологическое благополучие живого ребёнка, возможность грудного вскармливания. От того, как пациентка представляет себе восприятие выжившим ребёнком смерти брата или сестры, зависит дальнейшая стратегия родительского поведения: информирование о погибшем плоде либо попытка скрыть этот факт биографии. В отечественной психологии пока нет фундаментальных исследований на эту тему, но в практическом опыте психотерапевтов всё чаще возникают ситуации, когда сокрытие факта многоплодной беременности приводит к нежелательным психологическим и даже психическим последствиям для выживших детей. За рубежом проблему активно исследуют и обсуждают, существует целое движение surviving twin, ориентированное на помощь детям и взрослым людям, потерявшим своих братьев и сестёр (как в перинатальный период, так и позже)<sup>6</sup>.

В ряде случаев рождение здорового доношенного младенца актуализирует переживания женщиной потери одного плода из многоплодной беременности на раннем сроке (синдром «исчезнувшего близнеца»). Когда пациентке при первом УЗИ сообщают о наличии двух плодных яиц, происходит запуск формирования привязанности к будущим детям и своего «двойного материнства». Если впоследствии ей говорят о наличии только одного плода, то физически редукция одного из эмбрионов могла произойти уже давно, но для матери эта потеря произошла именно в данный момент. Психологическая помощь в такой ситуации состоит в организации внутреннего прощания с образом утраченного ребёнка, в принятии и высвобождении чувств по этому поводу, признании за собой права на них, в укреплении связи с живым ребёнком.



## [ Ресурсные заключения женщин с опытом антенатальных потерь — «...помня о прошлом, живи сейчас» и «...помощь психолога нужна всей семье». ]

Однако отношения матери и плода далеко не всегда обладают такой степенью психологической наполненности: женщина может практически не общаться с «животом», игнорировать шевеления, не менять образ жизни, не готовиться к рождению ребёнка. В таком случае можно говорить о течении беременности по гипогестогнозическому типу психологического компонента гестационной доминанты<sup>2</sup>. Иногда на фоне угрозы преждевременных родов женщина практически **осознанно дистанцируется** от ребёнка, мотивируя это нежеланием «привязываться».

У восьми из 30 пациенток с актуальным переживанием ситуации сформировался тревожный тип отношения к беременности — страхи по поводу будущего настолько сильны, что в их тени **отношения с ребёнком «здесь и сейчас»** остаются незамеченными, непрожитыми. Если в подобной ситуации происходит гибель плода, у женщины возникает чувство вины за отсутствие общения («недолюбила»), сожаление о том, что «беременность прошла мимо». В итоге целевому проживанию потери препятствует непо-

нимание того, кто был потерян: «каким был этот ребёнок?», «чем была наша жизнь вместе?».

### Опыт материнства и семья

Осознание себя матерью, реализация этой ипостаси в жизни чрезвычайно важны для психологической стабильности. Если у женщины **уже есть ребёнок**, это значимо поддерживает её в ситуации ante- или интранатальной потери, помогает **по-прежнему чувствовать себя матерью**.

Однако отношения со старшим ребёнком, хоть и обладают безусловной самостоятельной ценностью, не могут ни заменить, ни компенсировать погибшего, о чём должны знать те, кто находится рядом с женщиной. Призыв утешиться, сосредоточившись на уже имеющемся ребёнке, одновременно обесценивает потерянное, поэтому нередко женщины воспринимают это как бестактность, причиняющую боль.

Предыдущий опыт существенно влияет на интерпретацию и придание личного смысла ситуации потери беременности. Например, если в анамнезе есть **медицинские аборт**, пациентка часто воспринимает антенатальную потерю как «наказание». Некоторые женщины интерпретируют случившееся в контексте **семейной истории** — «у всех женщин в нашем роду такое было, это семейный рок». В этих случаях психологическая проработка предыдущих потерь и семейного контекста произошедшего совершенно необходима.

Отношения с супругом существенно влияют на процесс переживания антенатальной гибели ребёнка. Если муж активно включается в сложившуюся ситуацию, поддерживает жену, берёт на себя организационные заботы, открыт для общения на тему утраты с женой и для бесед с медицинским персоналом, образуется **общее пространство переживания**, легче и быстрее проходит адаптационный период. Однако, по нашим наблюдениям, супруг чаще действует по принципу «забудем всё и поскорее». Такое непонимание происходящего приводит к тому, что тема гибели ребёнка становится в семье запретной, каждый переживает случившееся тайком. Последствия «подавленного горя» серьёзны: мы сталкивались с психосоматическими нарушениями, отчуждением между супругами, эмоциональными трудностями в планировании следующей беременности. Таким образом, психологическую работу необходимо вести не только с женщиной, но и **с семьёй в целом**.

### Хронология состоявшегося

Фактическое содержание и временная последовательность событий перинатальной утраты, как правило, укладываются в следующую структуру.

- Осознание отсутствия шевелений плода.
- Подтверждение факта гибели (по данным УЗИ).
- Дородовой период (несколько дней до родоразрешения; при пролонгировании многоплодной беременности до доношенного срока — недели и месяцы).



- Переживание родов; физическое прощание с ребёнком.
- Принятие решения по поводу захоронения (кто организует — семья или государство).
- Оповещение родственников (старших детей, родителей) о случившемся.

Таким образом, антенатальная утрата начинается с момента, когда женщина осознаёт, что не чувствует шевелений, — эта «**точка невозврата**» всегда фигурирует в рассказах пациенток, она **необходима**. Важна не только психологическая завершённость переживания события, но и вполне чёткое его начало. Цепочка событий, связанных с обнаружением и подтверждением гибели ребёнка, неоднократно «прокручивается» в воспоминаниях пациенток.

Особенно важна **реакция врачей**, проводивших диагностику, — любые комментарии, связанные с возможной причиной произошедшего, следует делать чрезвычайно осторожно. Несмотря на суженность сознания, внешние признаки оглушённости или проявления эмоциональной реакции, чаще всего внимание пациентки **ко всем словам**, так или иначе связанным с возможной причиной произошедшего, крайне **обострены**. Например, непроизвольный возглас врача «Что же вы раньше не пришли?!» может спровоцировать у женщины глубинное чувство непосредственной виновности в произошедшем. При этом сказанные вовремя слова утешения (не имеющие отношения к причине), выражающие человеческое сочувствие врача, могут стать **первым этапом осознания**, а впоследствии и принятия пациенткой реальности события. Несмотря на весь трагизм ситуации, о врачах, сумевших удержать себя в руках и тактично подобрать слова, пациентки вспоминают с благодарностью.

Следует с пониманием подходить к особым реакциям женщины, например к требованию проведения повторных или дополнительных исследований, которые должны, по её мнению, опровергнуть факт гибели плода. Пациентка может требовать заменить врача, сомневаться в точности или исправности аппаратуры и т.п. Эти действия **не обусловлены** какими-либо сомнениями в профессионализме специалиста, следует понимать, что это — **проявление шока**, неготовность матери осознать факт гибели ребёнка. Понимание психологической природы происходящего даёт возможность врачу реагировать в такой ситуации сдержанно и с сочувствием к женщине.

После подтверждения факта гибели ребёнка период ожидания родов может длиться от нескольких часов до нескольких дней. **Шоковая симптоматика** обычно кратковременная, выражается в отрицании реальности. Состояние шока служит для психики «подушкой безопасности», временное оцепенение защищает от разрушительного воздействия травмирующего события. Если в других ситуациях утраты родственники обычно берут на себя организационные хлопоты, утративший человек может позволить себе находиться в таком состоянии от нескольких часов до нескольких дней. **Отличие ситуации антенатальной гибели** плода состоит в том, что надолго остаться в этом состоянии отрицания не удаётся — нужно ехать в роддом, готовиться к родоразрешению и т.п. Оставшееся перед родами время женщина поддерживает телесный контакт с плодом, в том числе ощущает толчки внутри и по привычке кладёт руку на живот. Именно через **преодоление иллюзии шевеления** плода происходит постепенное осознание реальности произошедшего.

Эмоциональные проявления у пациенток в этот период мощные, противоречивые и индивидуально-специфичные: женщине очень хочется, «чтобы всё скорее закончилось», набирает силу чувство собственной вины, поиски виновного среди близких и врачей, попытки мысленно вернуться в прошлое, найти ключевое событие, с которого «всё пошло не так». **Осознание** реальности события обычно наступает ближе к родам, женщина становится адекватна в своих вопросах и действиях. Однако **принятие** реальности приходит позже.

Пациентка нуждается в детальном информировании о предстоящем родоразрешении, ей необходима и психологическая поддержка. Совместная работа медицинского персонала и психолога помогает женщине настроиться на предстоящие события, на физическое прощание с ребёнком, даёт ей возможность чувствовать свою дееспособность и оставаться в контакте с медицинским персоналом в процессе родов. Такие роды обычно ведут максимально бережно, с обязательным обезболиванием, по желанию пациентки — в присутствии родственников.

## Практические рекомендации

Наиболее **ресурсное заключение**, формулируемое женщинами с опытом антенатальных потерь, — «помня о прошлом, живи сейчас». Суть в том, что погибший в прошлом ребёнок действительно существовал и достоин того, чтобы о нём помнить, однако основная задача — выносить, родить и организовать грудное вскармливание нынешнего новорождённого, тоже достойного любви, заботы и внимания.

Основываясь на ретроспективной информации, можно сделать следующие выводы, касающиеся поведения медицинского персонала. Обычно **короткие позитивные формулы** вроде «ты справишься», «всё будет хорошо», «ребёнок молодец и справится», «у вас всё получится» очень **важны в острых ситуациях**, когда женщине необходимо сосредоточиться (в родах, в процессе проведения диагностических процедур), — эти слова беременные, как правило, воспринимают хорошо. Конечно, предыдущий опыт потерь накладывает отпечаток на восприятие пациентки — в прошлом женщины уже есть случаи с негативным финалом, осознание неконтролируемости некоторых ситуаций. Тем не менее неформальный стиль общения и искреннее желание медиков поддержать в трудной ситуации женщина чаще всего воспринимает положительно.

**Негативные тезисы**, такие как «забуди», «прекрати», «не думай об этом», «выкинь это из головы, занимайся настоящим», как правило, могут лишь оттолкнуть пациентку от персонала, воспринимаются как **неприятие права матери** на переживание потери, запрет на реальные чувства. Даже если женщина пытается забыть свою утрату, её охватывает сильная вина за попытку обесценивания потери. Насильственный «зажим переживаний» может приводить к эмоциональным срывам и психосоматическим заболеваниям.

## После родов

Безусловно, прощание с антенатально погибшим ребёнком — самый пронзительный момент трагически краткой истории материнства. Основная **задача** женщины состоит в физическом расставании с погибшим ребёнком, переживании столкновения с реальностью его смерти. В этой ситуации у пациентки должен быть выбор сценария прощания: смотреть ли на ребёнка, прикасаться ли к нему или отказаться от этого. Чтобы помочь женщине сделать правильный именно для неё выбор, необходимо ознакомиться с психологическими механизмами переживания этой ситуации, понимать глубинный смысл происходящего **для последующей жизни** пациентки и её семьи.

Выработать универсальный алгоритм врачебных действий в подобной ситуации непросто. Как правило, для женщины возможность увидеть ребёнка, прикоснуться к нему, сказать что-то личное — часть материнского долга. Однако в некоторых случаях женщина отказывается смотреть, поскольку опасается «испугаться внешнего вида погибшего ребёнка», «не выдержать». В большинстве случаев опытному персоналу удаётся ещё до родов психологически подготовить пациентку таким образом, чтобы бережно и тактично показать погибшего ребёнка матери, тем самым **помочь ей проститься**. Можно с уверенностью говорить о том, что **ни одна** из пациенток роддома **не пожалела** о том, что приняла решение «о последнем взгляде», более того, в нашей практике были и чрезвычайно достойно поведшие себя отцы, которые также просили дать им возможность увидеть ребёнка и попрощаться с ним.

В зарубежной практике много внимания уделяют необходимости **физического контакта** матери и погибшего ребёнка: после родов женщине предлагают взять его на руки, помыть, одеть, уложить рядом, побыть с ним несколько минут или часов<sup>16,17</sup>. В некоторых клиниках идут дальше и предлагают сфотографировать ребёнка или даже родителей с ребёнком — сразу после родов или позже, а также сделать отпечатки ладоней и стоп, оставить на память прядь волос, сохранить купленную для него одежду и игрушки. Такая практика носит название «сбор памятных предметов» и призвана сделать существование погибшего ребёнка максимально реальным и конкретным.

Последний взгляд на ребёнка, прикосновение к нему — действительное подтверждение реальности его существования, одновременно встреча и прощание, **необходимое завершение** физического опыта ощущений внутриутробного шевеления плода. Без этого важного финального опыта невозможно предсказать, как именно скажется незавершённость переживаний на психическом состоянии женщины в дальнейшем.

Предложить (и обеспечить возможность) посмотреть на ребёнка или прикоснуться к нему чрезвычайно важно не только для семьи, но и для сотрудников роддома. Это не

просто формальное выполнение правила. Конечно, такая ситуация — психологическое испытание для медицинского персонала, поэтому возможность подготовки, обсуждение вариантов действий с коллегами и психологом, формулировка личного отношения к проблеме и проговаривание переживаний чрезвычайно важны для **профилактики эмоционального выгорания** врачей и акушеров.

Есть и ещё один «приземлённый» аспект: так и не увидевшая своего погибшего ребёнка женщина может впоследствии усомниться в том, что сообщённая ей и указанная в медицинских документах информация соответствует произошедшему. Этому могут способствовать связанные с сокращением матки и перистальтикой кишечника ощущения, которые женщина может принимать за те, что она испытывала ещё до гибели плода.

Таким образом, деликатно организованная процедура прощания женщины с новорождённым, погибшим антенатально, чрезвычайно важна не только для психологической реабилитации, но и для предотвращения **юридического преследования** медперсонала, принимавшего роды. Именно поэтому тщательное оформление информированного отказа от осмотра погибшего ребёнка крайне важно.

## Многоплодные роды и прощание

В случае антенатальной потери при многоплодной беременности в родах женщина практически **одновременно встречает** и живого, и умершего ребёнка. С психологической точки зрения чрезвычайно важен последовательный контакт с обоими детьми (взгляд, прикосновение) в той очерёдности, которая приемлема для женщины. Этот опыт важен, потому что позволяет женщине, с одной стороны, разделить для себя два разных отношения к разным детям, а с другой — объединить этих детей в своём материнстве и попрощаться с запланированным будущим в контексте «двойного» или «тройного» материнства<sup>6,7</sup>.

При многоплодной беременности для матери весьма важна тема внутриутробных отношений между детьми, именно поэтому врачу следует быть особенно осторожным, объясняя причину гибели ребёнка. Варианты по типу «она стала донором для своей сестры», «его придавил второй плод» могут привести к **подсознательному обвинению** выжившего младенца в гибели второго. Обсуждая обстоятельства случившегося, следует сделать акцент на биологической обусловленности, стечении различных факторов, **отсутствии виновных**. Желание женщины попросить прощения у погибшего ребёнка вполне естественно, матери часто испытывают тяжелейшее чувство иррациональной вины, связывая это с конкретными обстоятельствами.

[ Если муж поддерживает женщину, берёт на себя организационные заботы, открыт для обсуждения утраты с супругой и медперсоналом, образуется общее пространство переживания, легче проходит адаптационный период. Однако чаще супруг действует по принципу «забудем всё и поскорее». Последствия серьёзные. ]

Врачебная задача состоит в том, чтобы не усугубить эту стадию переживания.

В зарубежной практике считают уместным предложить **совместно (фото-графировать)** умершего и живых детей, а также каждого из них по отдельности на руках у родителей. В отдельных странах такая практика распространена, хотя встречаются упоминания о возникновении у родных депрессивных реакций и посттравматического расстройства<sup>18</sup>. Кроме того, пока ещё нет достоверных научных данных о реакциях выживших повзрослевших детей на такую фотографию.

В России подобная практика не распространена, а отношение к ней довольно неоднозначное. Фотографирование умершего ребёнка, с нашей точки зрения, несёт в себе риск так называемой десакрализации смерти, сведения её к факту конечности телесного существования. Реальность многомесячного внутриутробного существования ребёнка, опыт тонкого **физического и психологического** взаимодействия матери с ним могут быть сведены к внешнему виду и ощущениям от созерцания неживого тела. Посмертные фотографии фиксируют родителей на том, что ребёнка больше **нет**, заслоняют собой тёплые воспоминания о том, каким он **был** — в мечтах, ожиданиях, и о том, что семья успела сделать для погибшего ребёнка.

Я — мама,  
здесь — мой ребёнок

Прощание родителей с ребёнком включает несколько этапов, каждый из них должен быть рано или поздно осознан и прожит. Основная задача психологического и медицинского сопровождения женщины в роддоме — помочь ей перевести ситуацию из «несостоявшегося материнства» в ощущение себя **матерью** ушедшего ребёнка.

В этом может помочь опыт общения с ним — наличие имени, обобщённый **образ ребёнка**, во многом создаваемый по характеру шевелений («быстрый, непоседливый как солнечный зайчик», «мягкое облачко»), фантазии по поводу его внешнего вида («светловолосый, кудрявый»), его определённая роль (например, «был борцом, старался как мог»).



© BVBH004 / Shutterstock.com

Конкретизация образа ребёнка и обобщение опыта беременности приводят к появлению чувства благодарности к ушедшему за то, что он был, помогают женщине осознать, что весь этот период «жизни вместе» ребёнок напитывался её материнской любовью и заботой.

## Решение вопроса о захоронении

Подсознательно родители антенатально погибшего ребёнка всегда пытаются понять, что можно сделать, чтобы почувствовать облегчение, завершить ситуацию. Последнее решение необходимо принять в отношении похорон — будет ли это делать семья или об этом позаботится государство. В настоящее время выбор в пользу самостоятельной организации похорон родители делают реже, предпочитая **делегировать** эту ответственность.

Безусловно, жизненные обстоятельства бывают разными, каждая женщина и каждая семья сами выбирают событие, которым завершается история отношений с ребёнком. Поскольку мы нередко встречаемся с родителями, пережившими подобные ситуации, **спустя несколько месяцев и лет**, можно уверенно отметить, что ни одна женщина, чья семья само-

стоятельно позаботилась о захоронении погибшего ребёнка, **об этом не пожалела**. Смысл этого действия для родителей чрезвычайно важен — в противовес ситуации «незавершённости» похороны дают понимание того, что последний долг перед ребёнком выполнен. Для супруга, берущего на себя организацию захоронения, возникает возможность по-своему попрощаться, проявить заботу. Несмотря на **психологическую тяжесть** этого процесса, по словам отцов, имеющих подобный опыт, завершение похорон сопровождается глубинным облегчением, появлением готовности жить дальше.



Между матерью и ребёнком есть множество связующих нитей: и телесных, и психических, и душевных. Когда ребёнок уходит, они постепенно рвутся одна за другой, но всегда остаётся одна самая главная — нить памяти и любви женщины к покинувшему её ребёнку. Однако важно понимать, что эта ситуация — не последняя страница в истории материнства, а некий рубеж, грамотно преодолевая который семья сохраняет возможность в дальнейшем снова вернуться к теме деторождения. **SP**

Библиографию см. на с. 146—150.



опе  
раци  
**ОН**  
ная

# StatusPraesens

Для библиографических ссылок

• Майскова И.Ю., Шалаев О.Н., Гридасова О.С., Салимова Л.Я. Влагалищная миомэктомия как недоиспользуемая возможность консервативного хирургического лечения миомы матки // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. — 2015. — №6 (29). — С. 113–117.





# Влагалищная миомэктомия: вызов со скамейки запасных

Влагалищная миомэктомия как недоиспользуемая возможность  
консервативного хирургического лечения миомы матки



Авторы: Ирина Юрьевна **Майскова**, канд. мед. наук, акушер-гинеколог ГКБ №64; Олег Николаевич **Шалаев**, докт. мед. наук, акушер-гинеколог ГКБ №64; Ольга Сергеевна **Григасова**, акушер-гинеколог, зав. стационаром дневного пребывания ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова (филиала роддома №25); Лейла Яшаровна **Салимова**, докт. мед. наук, акушер-гинеколог ГКБ им. В.М. Буянова (Москва)

Копирайтинг: Ирина Ипастова

Миома матки — не только чрезвычайно распространённое, но и активно «молодеющее» заболевание. Наиболее часто его диагностируют в перименопаузальном возрасте в среднем у 30–35%, однако и в более младших возрастных группах миома матки, увы, совсем не редкость: болезнь проявляется у 20–25% женщин между 20 и 30 годами, а у 5–7% — и того раньше<sup>1</sup>.

Именно от возраста женщины и клинических особенностей миомы (локализации, количества и морфологического типа узлов) зависит лечебная стратегия, которую клиницист **индивидуально** определяет для каждой больной. А выбрать действительно есть из чего: это и средства для фармакотерапии, и хирургические методы — органосохраняющие и радикальные, не говоря уже об инновационной эмболизации артерий миоматозного узла или его «прогреве» сфокусированным ультразвуком.

Однако, к сожалению, несмотря на такое многообразие, есть методы, незаслуженно «задвинутые на дальнюю полку», методы эффективные и малотравматичные. Тем более что никакой дорогостоящей аппаратуры или специальных обучающих курсов для этого совсем не нужно. В настоящей статье речь пойдёт о **вагинальной миомэктомии**: авторы рассказали о собственном опыте использования этого метода на практике, технике и, главное, **результатах** операции.

**Н**есмотря на отсутствие стандартов ведения больных миомой матки, первенство в терапии этого заболевания негласно отдано **хирургическому** лечению. В частности, если принимать во внимание возраст больных и зача-

стую ещё нереализованные репродуктивные планы, большинство прогрессивных хирургов склоняются в пользу **органосохраняющих** методик, несмотря на некоторые технические сложности операции.

Медикаментозная терапия в большей степени пока носит **адьювантный характер**, хотя уже появляются доказательства, что она позволяет сократить размер миоматозных узлов, а при её своевременном начале показания к хирургическому лечению миомы могут не возникнуть вовсе. Что же касается эмболизации маточных артерий и фокусированного ультразвука, они тоже имеют место быть у определённой когорты пациенток.

## Чёткость показаний

Показаниями к хирургическому органосохраняющему лечению при миоме матки выступают **следующие ситуации**.

- Подслизистая, шейная, шейно-перешеечная локализация миоматозного узла.
- Большие размеры миомы: матка соответствует 12 нед гестации.
- Маточные кровотечения, сопровождающиеся хронической гипохромной анемией.

**[ При наличии показаний и отсутствии противопоказаний влагалищная миомэктомия может стать достойной альтернативой традиционным способам хирургического лечения миомы матки — лапаротомической и лапароскопической миомэктомии. ]**

- Болевой синдром.
- Сдавление органов малого таза: мочеочника, мочевого пузыря, прямой кишки.
- Бесплодие, связанное с наличием миоматозного узла.
- Невынашивание беременности.
- Острое нарушение питания миомы, к примеру, при перекруте ножки субсерозного узла.
- Желание самой пациентки сохранить матку.

Традиционным выбором при наличии показаний к хирургическому лечению, как правило, служат лапаротомическая или лапароскопическая миомэктомия. А вот влагалищная миомэктомия, которая могла бы составить им более чем достойную альтернативу, до сих пор остаётся в тени.

## Влагалищная миомэктомия: кто был первым?

Первый задокументированный в истории случай успешной влагалищной консервативной миомэктомии датирован 1845 годом: эту операцию, в те времена ещё без общего наркоза (его стали применять годом позже), провёл американский хирург **Вашингтон Этли** (Washington L. Atlee, Пенсильвания, США)<sup>2</sup>.

В России первопроходцем стал акушер-гинеколог **проф. Дмитрий Оскарович Отт**: за 1898—1912 годы он выполнил консервативную миомэктомию влагалищным доступом более чем у 50 больных с диагностированной субсерозной и интрамурально-субсерозной локализацией миоматозных узлов; все операции завершились благополучно. В те годы не только успешный результат операций, но и сам факт применения влагалищного доступа уже можно было считать революционным в медицине.

На основании своего длительного практического опыта профессор в деталях описал технику влагалищной консервативной миомэктомии. Однако вопреки ожиданиям учёного и несмотря на исчерпывающе подробную инструкцию, эта операция, к сожалению, так и не нашла широкого применения в клинической практике.

Сегодня, как и 100 лет назад, увы, изменилось немного. Миомэктомию влагалищным доступом выполняют **редко**, как правило, в тех случаях, когда не подходит ни один другой вид консервативной хирургии: при низко расположенных узлах (в области перешейка, шейки матки), к которым сложно подобраться, не повредив сосудистые пучки, либо при выраженном спаечном процессе в малом тазу.

## Всплеск интереса обоснован!

И всё же результаты недавнего **российского обзора 2013 года**<sup>3</sup> стали поводом пересмотреть весьма посредственное отношение к влагалищной миомэктомии как к методу «про запас». Авторы настоящей аналитической работы оценили техническую выполнимость, безопасность и клиническую эффективность влагалищной миомэктомии в сравнении с классическими хирургическими доступами (лапаротомическим и лапароскопическим). В обзор вошли 16 исследований с общим количеством участниц 558.

Итак, по результатам обзора авторы резюмировали, что влагалищная миомэктомия технически **выполнима у 95% больных** миомой матки; необходимость изменить доступ интраоперационно возникает не более чем у 5% пациенток. При этом самой распространённой причиной смены тактики становились технические трудности из-за «неудобного» расположения узла по передней стенке матки.

Кроме того, **кровопотеря** при влагалищной миомэктомии существенно **меньше**, чем при лапаротомном и даже лапароскопическом доступе. Необходимость гемотрансфузии при влагалищной миомэктомии возникла у 2,8% оперируемых. Немаловажно и другое: **длительность операции** при выполнении миомэктомии влагалищным доступом была в **1,7 раза** короче, чем при лапароскопическом, и сопоставима с таковой при лапаротомической миомэктомии. Примечательно, что ни одного случая разрыва матки во время беременности у женщин после влагалищной миомэктомии зафиксировано не было.

К несомненным плюсам влагалищной миомэктомии следует отнести такие.

- Возможность использовать метод у женщин со спаечным процессом в брюшной полости.
- «Пропуск» этапа измельчения миоматозного узла (как, например, при эндоскопической морцелляции), что снижает риск распространения опухоли, если она окажется злокачественной.
- Более благоприятное течение послеоперационного периода.
- Отсутствие выраженного «косметического ущерба».

Принимая во внимание сильные стороны влагалищной миомэктомии, мысль напрашивается самая что ни на есть очевидная: быть может, этот метод преждевременно попал на скамейку запасных?

## Техника операции

А теперь собственно к **технике** операции и её **результатам**. Участницами исследования, предпринятого авторами настоящей статьи, стали 48 женщин с миомой матки в возрасте 31–42 лет (см. ниже); всем им провели миомэктомию влагалищным доступом.

Операцию выполняли при соблюдении определённых условий: размеры миомы **не более 16 нед** беременности и **хорошая подвижность матки**, отсутствие патологических состояний придатков по данным УЗИ. В рамках предоперационного обследования проводили стандартный комплекс лабораторной диагностики, у женщин старше 35 лет или при наличии нарушений менструального цикла дополнительно исследовали эндометрий.

В ряде случаев, а именно при близком расположении миоматозных узлов (особенно интралигаментарной и перешеечной локализации) к крупным сосудистым пучкам, а также при множественных узлах, были предприняты меры, направленные на снижение риска массивного кровотечения и формирования гематомы в области рубца на матке. Так, в течение 3 мес до операции аГнРГ/улипристала ацетат получили семь женщин; ещё пяти больным накануне операции выполнили эмболизацию маточных артерий.

Влагалищную миомэктомию проводили под **спинномозговой/эпидуральной анестезией** — у 62,5 и 37,5% соответственно. Оба вида обезболивания сопоставимо эффективны и обеспечивают мышечную релаксацию, в связи с чем могут быть использованы практически при всех видах влагалищных операций, в том числе у больных с избыточной массой тела, при заболеваниях органов дыхания, сахарном диабете, заболеваниях печени и почек.

Техника выполнения влагалищной миомэктомии представлена ниже.

1. Пациентку укладывают в литотомической позиции.
2. Шейку матки фиксируют пулевыми щипцами и выполняют переднюю/заднюю кольпотомию в зависимости от расположения доминирующего миоматозного узла.
3. В брюшную полость вводят ретрактор, оценивают размеры матки и миоматозных узлов, их расположение.
4. Разрезают серозную оболочку над выступающей частью узла, фиксируют его пулевыми щипцами, выщипывают (см. рис. 1, 2).
5. После энуклеации узла матку выводят в рану и послойно ушивают с наложением мышечно-мышечных и серозно-мышечных швов.
6. Матку погружают в брюшную полость, выполняют перитонизацию, затем восстанавливают слизистую оболочку влагалища (см. рис. 3).

В **послеоперационном периоде** в обязательном порядке назначают антибактериальную, утеротоническую терапию и препараты для профилактики тромбоэмболических осложнений.

[ Важно, что влагалищная миомэктомия технически выполнима у 95% больных миомой матки, а кровопотеря и длительность операции существенно меньше, чем при лапаротомической и лапароскопической методиках. ]



Рис. 1. Фиксация миоматозного узла.



Рис. 2. Удаление миоматозного узла шеечной локализации.



Рис. 3. Вид после операции.



## Консервативная миомэктомия: каждому методу — свои показания

Влагалищная, лапаротомическая или лапароскопическая миомэктомия — эти хирургические консервативные методы лечения миомы матки отнюдь не конкуренты; в различных ситуациях может быть оправдан **каждый из них**.

### Лапаротомическая миомэктомия

Лапаротомическую миомэктомию при миоме матки можно провести **независимо от клинической ситуации** и всегда наложить швы на матку, что служит залогом надёжной состоятельности рубца (к сожалению, стало «модным» просто коагулировать ложе удалённого узла, что неправильно, поскольку сильно увеличивает риск разрыва матки при последующей беременности). Достоинство абдоминальной миомэктомии заключается также и в том, что для этого нет необходимости в дорогостоящем оборудовании, ни в специальной подготовке оперирующих гинекологов.

Впрочем, у этого вида операции есть и свои существенные минусы. Один из них — **травматичность** разреза на передней брюшной стенке, которая для пациентки превышает травму непосредственно от миомэктомии. К другим минусам относят **послеоперационные осложнения**, связанные с чревосечением, — гематомы, абсцессы передней брюшной стенки, травматизацию большого сальника, париетальной брюшины, кишечника, мочевого пузыря и других органов брюшной полости. Нередки и осложнения позднего послеоперационного периода, такие как спаечный процесс органов брюшной полости и болевой синдром.

Всё это обуславливает довольно-таки длительный срок пребывания в стационаре (около 7 сут) и в целом полного восстановления пациенток (до 2 мес). К тому же после заживления послеоперационной раны даже при использовании современного шовного материала образуются послеоперационные рубцы.

### Лапароскопический доступ

Что же касается лапароскопической миомэктомии, этот метод имеет огромное преимущество — **малоинвазивность**, что обеспечивает более благоприятный послеоперационный период и позволяет избежать проблем, обусловленных лапаротомной раной. Длительность стационарного лечения после такой операции значительно меньше и составляет всего 2–4 сут; полное же восстановление трудоспособности прооперированных наступает спустя 3–4 нед. И тем не менее, несмотря на свои очевидные плюсы, лапароскопическая миомэктомия не всегда оправдана: она **не показана при множественных узлах или миоме больших размеров**.

Не лишена эндоскопическая миомэктомия и недостатков. Во-первых, при выполнении такой операции невозможно пропальпировать миометрий для идентификации не визуализируемых узлов. Во-вторых, выполнение операции лапароскопическим доступом требует дорогостоящего оборудования и высокого профессионализма от хирурга, в частности навыков **эндоскопического наложения швов**. И в этом кроется действительно большая проблема: оперирующие врачи предпочитают более лёгкую альтернативу — коагуляцию, что нередко «встаёт боком» при последующей беременности в виде разрыва матки.

В связи с этим многие исследователи рекомендуют выполнять гемостаз при помощи биполярного коагулятора исключительно при субсерозной локализации узлов, тогда как при интрамурально-субмукозной, интрамуральной и субсерозной локализации — непременно накладывать швы.

## «Портрет» участниц

Все прооперированные женщины были репродуктивного возраста: реализовать себя в материнстве успели лишь каждые три из четырёх, остальные деторождение **ещё только планировали**.

Подавляющее большинство женщин с миомой матки, а именно **88%**, имели **другие гинекологические заболевания**, чаще всего — аденомиоз, полипы и гиперпластические процессы в эндометрии. Лишь у **12%** участниц работы миома матки была изолированной. Заслуживает внимания, что каждая вторая-третья больная (**42%**) жаловалась на **боли** различной интенсивности и характера в нижних отделах живота, а также на **обильные длительные менструации**.

Более того, почти у каждой второй женщины с миомой матки (у **46%**) ко всему прочему были выявлены также **экстрагенитальные заболевания**, особенно часто — болезни желудочно-кишечного тракта, поражения лёгочной и сердечно-сосудистой систем.

А теперь — собственно о миоме. У подавляющего большинства прооперированных она оказалась **множественной**: девять из **10** больных имели несколько миоматозных узлов. Их количество варьировало в широких пределах — от одного до **28**. Размеры миоматозных узлов также разнились от **0,5** до **12** см. А вот по своей локализации чаще всего миоматозные узлы были **интрамуральными**, реже перешеечными и интралигаментарными — в **12** и **8%**.

## Ход и результаты операции

**Оперативным доступом** для влагалищной миомэктомии у **70%** пациенток послужила передняя кольпотомия, у **23%** — задняя, у остальных — их сочетание. Необходимо отметить, что передняя кольпотомия в связи с более частым положением матки *anteflexio* **удобнее**: матка более мобильна, существует возможность выполнить Т-образный разрез слизистой, что позволяет увеличить хирургический доступ и способствует лучшей мобилизации мочевого пузыря. А вот задняя кольпотомия оправдана



при низком расположении миоматозных узлов в области задней стенки.

**Время операции** главным образом зависело от количества, размеров и расположения миоматозных узлов, а также от предоперационной тактики. При медикаментозной подготовке к операции посредством аГнРГ/улипристала ацетата, и особенно при эмболизации маточных артерий, времени на операцию потребовалось существенно меньше (см. инфографику). Некоторым пациенткам

этом меньше всего крови интраоперационно потеряли женщины, которым до операции выполнили эмболизацию артерий миомы. Переливания крови или её компонентов не потребовалось ни одной пациентке. Лишь в одном случае из-за повышенной кровоточивости и связанных с этим технических трудностей пришлось изменить доступ на лапаротомический.

Авторы настоящего исследования, кстати, не рекомендуют вводить вмыш-

уже в первые сутки после хирургического вмешательства женщины вставали, передвигались. Среднее количество койко-дней, проведённых пациентками в стационаре, составило 5,3. Осложнения послеоперационного периода были **нечастыми**: гематому выявили у 10% (во всех случаях разрешена консервативно) и длительные кровянистые выделения наблюдали у 15%.

**Отдалённые результаты** после вагинальной миомэктомии, в том числе сведения о самочувствии, характере менструального цикла, репродуктивной функции, удалось установить у 20 женщин при телефонном опросе. Как выяснилось, результатом операции **довольны все опрошенные**; у 75% мено-метрорагии сократились по объёму, ещё у 15% менструальный цикл был нормопоническим, как и до операции. Беременность в течение ближайшего года планировали 80% женщин, ещё 10% успели стать матерями, ещё 5% (в абсолютных значениях — одной женщине) зачать ребёнка на протяжении 6 мес так и не удалось.



Влагалищная миомэктомия имеет ряд очевидных достоинств, основные из которых — малоинвазивность и благоприятное течение послеоперационного периода, меньшая кровопотеря, чем при лапаротомическом и даже лапароскопическом доступе, а также сокращённая продолжительность операции. Учитывая также и техническое удобство её исполнения, вывод напрашивается более чем очевидный: возможности влагалищной миомэктомии в лечении миомы матки явно **недооценены**.

Конечно, паритет, размеры матки и количество миоматозных узлов могут причинить серьёзные препятствия для широкого использования этого метода в клинической практике, но почему бы не испробовать его в более простых ситуациях, скажем, у женщины с небольшим количеством миоматозных узлов, размерами матки до 10 нед гестации и ёмким влагалищем? И таких пациентов в повседневной практике врача всё больше. **SP**

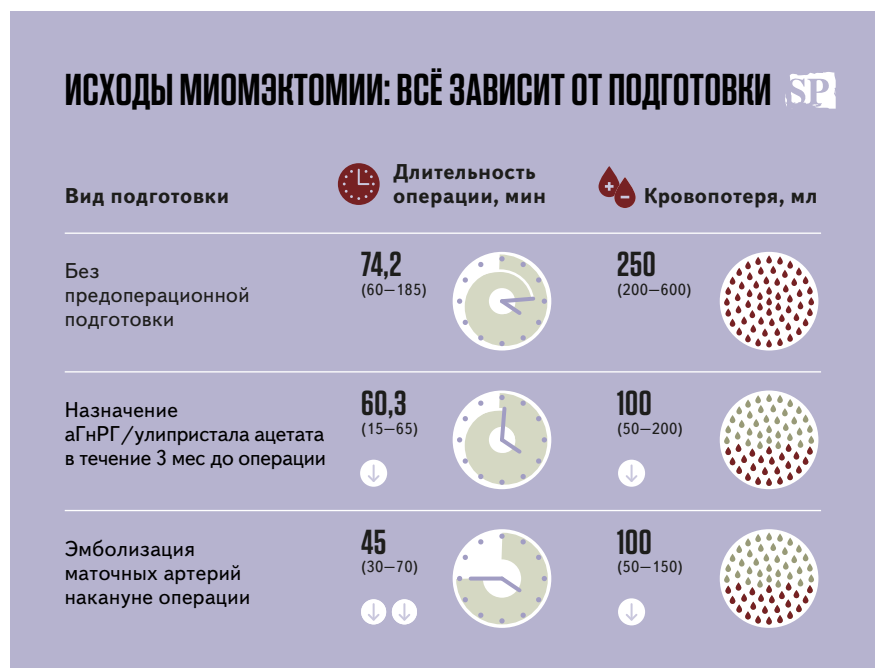
**[ Послеоперационный период после влагалищной миомэктомии у всех пациенток протекал удовлетворительно, среднее количество койко-дней в стационаре составило 5,3, осложнения были нечастыми. ]**

интраоперационно пришлось выполнить цистэктомию — 6%, резекцию яичника в связи с его опухолью — 6%, сальпнгоовариолизис и неостомию, фимбриопластику — 0% женщин с бесплодием, аппендэктомию влагалищным доступом в связи с выраженным спаечным процессом и вовлечением в патологический процесс аппендикулярного отростка — ещё 2% пациенток.

**Объём кровопотери** в среднем составил всего **150 мл** (см. инфографику); при

цу матки утеро- или вазотоники, поскольку полного контроля гемостаза в послеоперационном периоде они не обеспечивают. Для уменьшения размеров узла и интраоперационной кровопотери в качестве предоперационной подготовки лучше использовать селективные модуляторы прогестероновых рецепторов или же прибегать к эмболизации маточных артерий.

**Послеоперационный период** у всех пациенток протекал удовлетворительно:



Библиографию см. на с. 146–150.



Для библиографических ссылок

- Савицкий А.Г. Гемодинамическая концепция биомеханики родовой схватки человека. Авторский взгляд // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. — 2015. — №6 (29). — С. 119–124.

РОД  
ЗАЛ

# родовая схватка: контраверсии биомеханики

Гемодинамическая концепция биомеханики родовой  
схватки человека. Авторский взгляд



**Автор:** Алексей Геннадиевич Савицкий,  
докт. мед. наук, проф. кафедры  
акушерства и гинекологии Северо-Западного  
государственного медицинского университета  
им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург)

**Копирайтинг:** Татьяна Рябинкина,  
Мила Мартынова

Без научного спора поиск истины невозможен. У любой доминирующей длительное время теории со временем становятся видны **нестыковки с реальностью** и последними научными данными. Приходит время новых концепций, поначалу имеющих форму **инакомыслия**, но постепенно отвоёвывающих себе позиции; а новая истина может родиться только в споре. Она тоже будет временной, на её место в будущем придёт другая, но все они — необходимые ступени в лестнице познания.

Мы не ставим себе задачу показать привлекательность одной из теорий, напротив, мы считаем своей целью ознакомление максимально широкой аудитории с любой из них. А получившаяся дискуссия должна дать огранку бриллианту научной идеи. Вероятно, дискуссия будет достаточно «горячей», это можно предположить по **шквалу споров**, развернувшихся в редакции журнала ещё в процессе подготовки статьи в печать, — от категорического неприятия теории до горячей её поддержки.

С начала 50-х годов XX века существует теория родовой схватки, которую предложили Роберто Кальдейро Барсия (Roberto Caldeyro Barcia), Эрмохенес Альварес (Hermógenes Álvarez) и Самуэль Рэйнольдс (Samuel Reynolds). Они предположили, что по аналогии с сердечным водителем ритма в гетерогенном миометрии беременной матки возникает **свой собственный пейсмейкер**. Позже последователи увеличили количество пейсмейкеров, выдвигая на эту роль кольцевые мышечные пучки.

Согласно предложенной теории, матка сокращается по принципу **тройного нисходящего градиента** — сверху вниз, — и её сокращения способствуют растяжению нижнего сегмента и раскрытию шейки матки (реципрокность, или взаимосвязь сокращений матки с состоянием нижележащих отделов родовых путей)<sup>1–3</sup>. Восторженно воспринятая изначально, теория получала

свое развитие в многочисленных исследованиях её положений, заполняя белые пятна в знаниях акушеров и утоляя настоящий научный голод исследователей. Она **жила параллельно практике**, нигде не мешала практическому здравоохранению и до определённого времени играла значительную положительную роль в развитии акушерства. Однако со временем на поверхность стали выступать противоречия между теорией и практикой.

## Прогресс порождает вопросы

Методы лечения самых частых акушерских осложнений — гипоксии плода, аномалий родовой деятельности — разрабатывались с учётом теории «тройного нисходящего градиента», но существен-

ного эффекта от разрабатываемых мер получить не удалось. Не удалось также снизить риск неудачи при индукции родовой деятельности — по-прежнему большая часть этих мероприятий заканчивается в операционной. Пришло время признать, что теория родовой схватки уже очевидно не питает практику и **не может служить основой** для дальнейшего развития науки в этом вопросе. Именно в связи с этим оявляются новые методы исследований, не связанные с официальной теорией<sup>4–11</sup>, — изучение толщины нижнего сегмента, определение индекса васкуляризации шейки матки, определение разницы давлений в полости матки и полости нижнего сегмента на высоте схватки, эхоплотности шейки матки. Начинают обсуждать физиологические и патофизиологические феномены — особенности васкуляризации матки, нижнего сегмента, шейки матки и их кавернозоподобную трансформацию перед родами<sup>12–17</sup>.

Более 30 лет назад, в 1980 году, проф. Геннадий Александрович **Савицкий** оформил и представил оригинальную концепцию родовой схватки человека, трактуя этот механизм как **«миометрально-гемодинамический феномен»**<sup>18</sup>. Концепция была создана на основе изучения свойств матки при моделировании прижизненных условий её функционирования на плоскостях миометрия. Данные проведённых экспериментов и их трактовки представлены в многочисленных печатных работах и монографиях, которые публиковали начиная с 1980 года<sup>19–38</sup>, когда проф. Г.А. Савицкий, в то время руководитель отделения оперативной гинекологии НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, подал в Государственный комитет по делам изобретений и открытий СССР **заявку на предполагаемое открытие** «Биомеханизм родовой схватки в первом периоде родов» (320Т10280).

За прошедшие с тех пор годы автором и другими отечественными учёными были подтверждены основные положения этой доктрины, и не было получено каких-либо опровержений её постулатов<sup>39–48</sup>. Новая концепция позволяет начать поиск перспективных методов лечения аномалий родовой деятельности и одновременно показывает **бесмысленность лекарственной агрессии** перед родами и в родах (такой, как назначение спазмолитиков для мифической «подготовки шейки матки»).

## Двенадцать постулатов гемодинамической теории

Принципиально важные положения гемодинамической теории таковы<sup>49</sup>.

**1.** Миоциты из разных отделов матки человека (дно, тело, нижний сегмент) в родах **не имеют морфологических различий**. Силовым миометрием даётся женщине с рождения в окончательном количественном клеточном составе, и миоциты не способны к гиперплазии и регенерации.

**2.** Миоциты объединяются в **первичные цилиндрические пучки**. В толще каждого из них некоторые клетки (но не все, а лишь те, расстояние между которыми меньше 20 нм) к родам образуют систему **щелевых контактов** друг с другом. Толщина наружной соединительнотканной оболочки первичного цилиндрического пучка всегда превышает 20 нм, поэтому никаких прямых контактов гладкомышечные клетки, локали-

зованные в разных, даже рядом расположенных пучках, не имеют, что опровергает теорию о щелевых контактах как основе координации маточного сокращения.

**3.** Первичные цилиндрические пучки объединяются в **цилиндрические и плаstopодобные большие пучки** — функциональные сократительные единицы миометрия. Их морфологические точки фиксации локализованы на **границе или вне** силовых структур матки: либо в нижней трети нижнего сегмента, либо в области связок матки — круглых, кардиальных, крестцово-маточных и пузырно-шеечных. Проследить геометрию изгибов пучка очень сложно. Каждый отдельный большой пучок в родах может быть локализован не только в разных отделах матки по вертикали, но и в разных слоях её мышечной оболочки «по толщине» и в разных «половинах» органа. Таким образом, пучок «псевдобесконечно» протянут в теле матки и нижнего сегмента, имея лишь две точки фиксации.

**[ Утверждать наличие у шейки матки сфинктерной активности (в том числе в контексте «реципрокности») в современных условиях некорректно, как и применять любые спазмолитики при беременности и в родах для воздействия на шейку матки. ]**

**4.** Любые резкие изменения хода пучка в толще миометрия, формирующие перегибы функциональных модулей (на 90 и более градусов — **контракционное кольцо**), образуют **функциональную точку фиксации**, за которой сократительные свойства дальнейшей части пучка приобретают индивидуальные особенности, отличающиеся от основного пучка.

**5.** Ещё в 1947 году исследователь из США Дэвид Дэнфорт (David N. Danforth) опубликовал данные собственных исследований, показавшие, что шейка матки на 85% состоит из соединительной ткани<sup>50</sup>. Опираясь на собственные исследования, мы подтверждаем, что зрелая, готовая к родам шейка матки — соединительнотканно-сосудистая структура, **полностью лишённая какой-либо организованной гладкомышечной системы**. К началу родов шейка матки выглядит как **кавернозное тело**, что чётко доказано морфологическими и ультрасонографическими исследованиями. Утверждать наличие у шейки матки сфинктерной активности (в том числе в контексте «реципрокности») в современных условиях некорректно, как и применять любые спазмолитики при беременности и в родах для воздействия на шейку матки.

**6.** Перед родами клетки силового миометрия полностью денервированы, и регуляция их сокращений происходит гуморальным путём. Российские и зарубежные данные свидетельствуют о том, что если матка денервирована, то она **органически готова к родам**. В этот период в силовом миометрии полностью отсутствует даже холинорецепция, а значит, на поздних сроках гестации **бесполезно и бессмысленно** назначать метадин как



# ДИЛАТАЦИЯ ШЕЙКИ МАТКИ В РОДАХ: ФИЗИЧЕСКИЕ ЗАКОНЫ ПРИРОДЫ



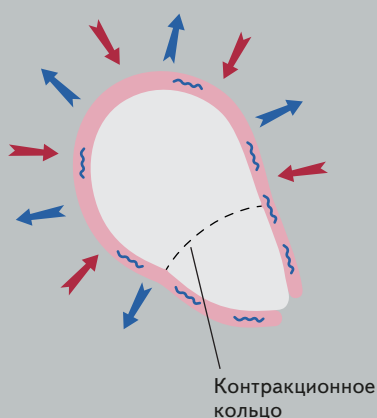
ГИПОТЕЗА МИОМЕТРАЛЬНО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКОГО МЕХАНИЗМА РОДОВОЙ СХВАТКИ

## МАТКА ПО ФАЗАМ СХВАТКИ

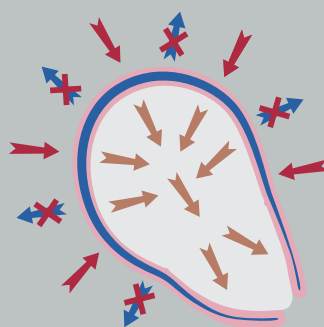
↑ Направление действия  
изгоняющей силы

↑ Артериальный  
кровоток

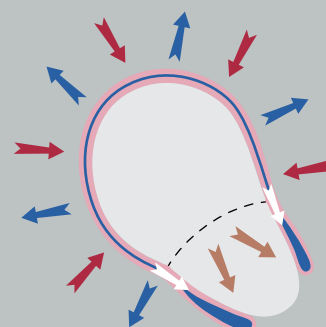
↑ Венозный  
кровоток



НАЧАЛО СИСТОЛЫ

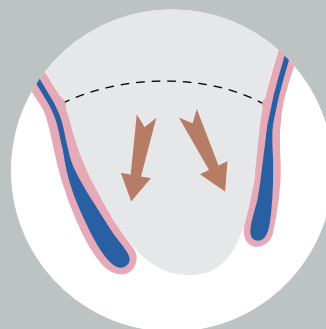
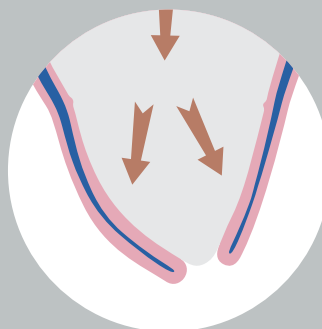
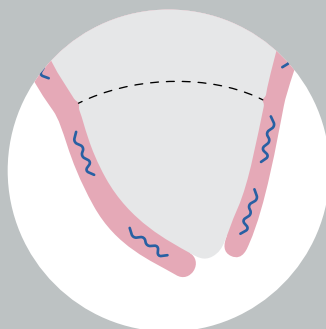


КОНЕЦ СИСТОЛЫ  
И НАЧАЛО ДИАСТОЛЫ



КОНЕЦ ДИАСТОЛЫ

## ШЕЙКА МАТКИ ПО ФАЗАМ МАТОЧНОГО СОКРАЩЕНИЯ



**ВЫВОД:** На высоте родовой схватки при достижении внутриамниотического давления 25–27 мм рт.ст. венозный отток от матки полностью блокируется. Депонирование крови в венозных лакунах матки, расположенных выше контракционного кольца, создаёт эффект «раздувающейся манжеты тонометра»: при ослаблении схватки кровь устремляется в нижний сегмент и шейку матки, они «расправляются» — происходит дилатация.



© stock\_colors / istockphoto.com

токолитик, а также спазмолитики и свечи с белладонной для подготовки шейки матки к родам. Подобная тактика — **неоправданная лекарственная агрессия**.

**7.** Пейсмейкер в матке не найден и никогда не будет найден, если речь идёт об отдельном морфофункциональном образовании, управляющем сократительной деятельностью миометрия. Он не нужен миометрию, поскольку в каждом миоците есть свой пейсмейкер, обеспечивающий активацию сократительной деятельности (ауторитмику) клетки и одновременно придающий миоциту свойства рецептора растяжения. Каждый миоцит обладает спонтанной фазной активностью, характеристики которой закреплены в геноме клеток. Активатором фазных сокращений в полностью отмытых от любых гуморальных факторов полосках (в экспериментах) был **момент растяжения полоски** до длины  $2L$  от исходной. Именно в такой степени растяжения сократительные модули миометрия находятся в беременной матке, в этой же пропорции происходит сокращение мышечных пучков после изгнания плодамниотического комплекса. Механизмы блокировки и активации этого процесса в организме беременной пока до конца не установлены.

**8.** Важная особенность кровеносной системы матки во время беременности — появление и развитие в толще мышечной оболочки тела матки **особого рода венозной системы**, причём этот феномен не связан с удовлетворением трофических потребностей органа. Эта венозная система, состоящая из тонкостенных венозных лакун, лишённых собственной мышечной оболочки, а местами даже эндотелиальной выстилки, к концу беременности появляется в нижнем сегменте и к самому началу родов в шейке матки. Лакуны, анастомозируя между собой, составляют основу **разделительного венозного синуса**, расположенного между наружным и внутренним мышечными слоями тела матки, и, пронизывая толщу внутреннего мышечного слоя, превращают его в кавернозное тело. Эта гигантская по объёму венозная сеть способна **депонировать кровь**, поступающую из миометрального и маточно-плацентарного контуров кровообращения. В дальнейшем кровь «сбрасывается» в маточные и тазовые вены, обеспечивающие отток крови от матки. «Мышечной оболочкой» этих сосудов разделительного венозного синуса

и лакун внутреннего мышечного слоя матки служат оболочки функциональных сократительных модулей миометрия.

**9.** Каждая гладкомышечная клетка активированного к родам миометрия обладает свойствами рецептора растяжения и может отвечать тремя вариантами реакции в зависимости от фазного состояния клетки в момент воздействия.

- Если импульс дорастяжения (дополнительное растяжение, до 2L и больше) начал воздействие на активированную гладкомышечную клетку в паузе между сокращениями, то либо возрастёт базальный тонус клетки, либо будет укорочена пауза и произойдёт новое сокращение (тахисистолия).

- Если этот импульс начал действовать на клетку в фазе сокращения, то она ответит резким повышением скорости прироста напряжения.

- Если импульс дорастяжения застал клетку в фазе расслабления, то он может спровоцировать внеочередное сокращение клетки (экстрасистолию).

Таким образом, ритмические нарушения работы матки в родах не определяются гетерогенностью миометрия и «блужданием пейсмейкера». Суть нарушений имеет чёткую патофизиологическую основу, определяемую фундаментальными механическими свойствами миометрия.

**10.** Сокращение миоцитов происходит в **изометрическом режиме**, то есть пучки не укорачиваются. Это значит, что не имеет смысла оценивать схватку в первом периоде по «утолщению» дна или тела матки, и опровергает понятие ретракции в применении к миометрию — плод-амниотический комплекс рождается не вследствие того, что его «выдавливает» сократившаяся матка, а в результате другого физиологического процесса (об этом ниже).

**11.** Силовые элементы больших пучков, не разделённые точками фиксации (перегиб) и находящиеся в пределах одного функционального модуля (тело матки или нижний сегмент), сокращаются **строго синхронно**, одинаково по продолжительности и силе. Сокращение в родах отдельно взятого сегмента миометрия невозможно — миометрий сокращается по принципу «всё или ничего». Основа синхронной работы миометрия — не гисто-

логические связи между пучками, а **архитектоника миометрия** (наличие между силовыми пучками механической связи, не тождественной анатомической): «срабатывание» одного модуля связи вызывает реакцию сокращения всех остальных элементов.

**12.** Механорецепторный **механизм обратной связи** по растяжению позволяет синхронизировать фазную сократительную активность каждого из функциональных сократительных модулей миометрия на основе рецепторных свойств каждого миоцита. Особенно выражено действие этого механизма, уже как защитного, при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, клинически узком тазе, гипертонической дисфункции матки.

[ В работах Владимира Бротанека и соавт. ещё в 1969 году было показано, что гемодинамика рожавшей матки имеет принципиальные отличия от матки, сокращающейся во время беременности. ]

Всё вышеизложенное приводит нас к определённому выводу: научный опыт последних десятилетий не нашёл экспериментального и лабораторного подтверждения теории биомеханики родовой схватки, основанной на тройном нисходящем градиенте, анатомическом пейсмейкере, гетерогенности миометрия и реципрокности тела и шейки матки, и сегодня уже достаточно данных о том, что природа родовой схватки человека принципиально иная.

## Гемодинамика в основе родового процесса

В гемодинамике матки к началу физиологических родов происходят значительные изменения, необходимые для нормального течения всего родового процесса<sup>8–17,40,41</sup>. В работах Владимира Бротанека (Vladimir Brotanek) и соавт.<sup>51–52</sup> ещё в 1969 году было показано, что гемодинамика рожавшей матки имеет принципиальные отличия от матки,

сокращающейся во время беременности, даже если **интенсивность сокращений** при этом одинакова. Более того, было допущено, что именно характерные изменения маточной гемодинамики могут стать факторами инициации родов. Четырьмя годами позже вышла статья, в которой описана взаимосвязь раскрытия шейки матки с увеличением объёма интервилллёзного пространства в результате депонирования в нём крови<sup>53</sup>. Эти сведения подтвердили Отто Питер Блекер (Otto Pieter Bleker)<sup>54</sup> и соавт. и Антонин Долежал (Antonín Doležal) и соавт.: если в систолу схватки маточный кровоток резко усиливается, то в диастолу — замедляется, и по его значению во время первой фазы диастолы можно судить об эффективности родовой схватки<sup>55</sup>.

Изометрическое сокращение миометрия в родах не служит причиной **перемещения** каких-либо частей плод-амниотического комплекса из полости матки в канал шейки матки, для этого существует иная движущая сила — **дополнительные объёмы крови**, которые в течение схватки депонируются в функциональных полостях матки, в том числе её нижнего сегмента и шейки матки (см. инфографику).

Кровоток на входе маточной артерии в матку практически никогда не прерывается, и давление на входе составляет около 90 мм рт.ст. Именно по градиенту давлений происходит заполнение и опорожнение сосудов и функциональных полостей матки при беременности и в родах. К функциональным полостям относят разделительный венозный синус, внутренний сосудистый слой матки и нижнего сегмента, интервилллёзное пространство и синусоидальные сосуды шейки матки.

При начале маточного сокращения любой природы после достижения величины внутриматочного давления 25–27 мм рт.ст. венозный отток из матки **полностью блокируется**. Продол-



жительность заключительной части систолы и начальной части диастолы эффективной физиологической родовой схватки составляет от 30 до 45 сек после превышения величины внутримиометрального давления 27 мм рт.ст., и в этот промежуток времени в венозные лакуны матки **под давлением депонируется от 50 до 75 мл крови**, что и создаёт экспульсионную силу. Она становится экспульсионной не потому, что укорачиваются сокращающиеся пучки миометрия (при изометрическом сокращении они не укорачиваются!), а в результате появления в матке не связанного с плодоамниотическим комплексом гидравлического объёма, который создаёт вектор силы и перемещает этот комплекс. При этом внутренняя площадь плодоместности практически не меняется, плацента функционирует в допустимых физиологических условиях, а объём выходного сегмента матки с каждой схваткой возрастает.

Раскрытие **шейки матки** происходит одновременно за счёт двух механизмов — пассивного и активного. **Пассивный:** нижний полюс плодоамниотического комплекса деформирует шейку матки, и остаточная деформация сохраняется в паузе между схватками в виде прогрессирующего раскрытия. Несомненно, для фиксации новой степени раскрытия необходимо увеличение объёма выходного сегмента, что и происходит при каждой схватке. Увеличение выходного сегмента несколько сокращает объём полости матки, но эти изменения столь незначительны, что при физиологических условиях на плаценту не влияют. **Активный:** чем полноценнее процесс кавернозноподобной трансформации шейки, тем успешнее и эффективнее она раскрывается. Без достаточного развития сосудов в родах происходят разрывы, дистония шейки матки. Более того, от этого зависит не только резистентность шейки матки к мощному физическому воздействию в родах, но и по механизму обратной связи весь каскад родовой сокращения матки.

**[ Рождение плодоамниотического комплекса происходит не вследствие того, что его «выдавливает» сократившаяся матка, а в результате появления в матке гидравлического объёма. ]**

При любом препятствии на пути продвижения плода (кости таза, плотная ткань шейки матки) вектор силы перераспределяется и при увеличивающемся внутриматочном объёме начинает оказывать **дополнительное воздействие** на силовой миометрий. Реакция миоцитов на дополнительный импульс дорастяжения всегда одинаковая — сокращение, которое становится причиной повышения базального тонуса миометрия за счёт уменьшения венозного дренажа матки и блокирования притока крови в интервиллёзное пространство. Нарушение **механизма блокировки** становится причиной или преждевременной отслойки плаценты, или более мягких вариантов, которые чаще всего или остаются незамеченными, или проходят под диагнозами «патологического прелиминарного периода» и «дискоординации родовой деятельности», первичной или вторичной слабости, быстрых или стремительных родов<sup>1–3, 56–59</sup>.

## Нерешённые проблемы

Проблема терминологии уходит корнями в середину прошлого века, когда Р. Кальдейро Барсия ввёл в обращение понятие **гипертонических нарушений сократительной деятельности матки**. Со временем исследователи стали ассоциировать указанный термин исключительно с понятием дискоординации родовой деятельности, а понятие гипертонической дисфункции полностью вывели из клинического использования.

В МКБ-10 это понятие зашифровано под рубрикой **064.2 гипертонические, некоординированные и затянувшиеся сокращения матки**, что больше соответствует истине и с точки зрения гемодинамической концепции очень точно описывает клинические ситуации. Именно гипертонические реакции миометрия сопровождают большинство случаев нарушений сократительной деятельности матки в родах. Подобные нарушения можно диагностировать у трёх из четырёх рожениц, что подтвердил экспертный анализ 1526 историй родов с различными стандартными вариантами диагнозов аномальной родовой деятельности за 2005–2014 годы.



Назрела необходимость изменения мировоззрения акушеров в области столь серьёзной для практики проблемы, как физиологические и патологические аспекты работы матки в родах. Длительная стагнация в решении этих вопросов должна быть закончена началом **широкого обсуждения** новых теоретических аспектов биомеханики родовой схватки. Проблему необходимо решать силами всего акушерского сообщества — это задел на будущее. Наиболее перспективными выглядят следующие направления исследований:

- изучение аспектов функциональной морфологии рожавшей матки человека с использованием всех современных возможностей;
- оценка гемодинамики матки в родах во всех контурах кровообращения;
- уточнение функциональной морфологии шейки матки, в частности процесса её кавернозноподобной трансформации перед родами;
- оценка сократительной деятельности матки в родах, позволяющая длительно, адекватно и безопасно отслеживать динамику изменений внутриполостных давлений;
- разработка способов контроля динамики развития деформационных процессов шейки матки в родах.

Теоретические перспективы, способные раскрыться при глубоком изучении данных проблем, весьма обширны: решение некоторых вопросов невынашивания беременности, преждевременных родов, уменьшения перинатальной заболеваемости и смертности, снижения частоты оперативных вмешательств в родах и в целом врачебной агрессии.

Есть надежда, что сформированная к настоящему моменту миометриально-гемодинамическая доктрина биомеханики родовой схватки окажется в этом научно-практическом мажорном действенном подспорье. **SP**





КОГДА БЕРЕМЕННОСТЬ  
СТАНОВИТСЯ  
МАТЕРИНСТВОМ

- ★ Прогестерон, биоидентичный эндогенному
- ★ Эффективное сохранение беременности\*
- ★ Зарегистрированные показания от ранних до поздних сроков
- ★ Безопасен для матери и плода



**Краткая инструкция по применению лекарственного препарата Утрожестан®**

**Лекарственная форма:** капсулы. **Действующее вещество:** прогестерон (прогестерон натуральный микронизированный) 100 или 200 мг. **Показания:** Перорально: бесплодие вследствие лютеиновой недостаточности, предменструальный синдром, нарушения менструального цикла, ЗГТ в пери- и постменопаузе (в сочетании с эстрогенсодержащими препаратами). Вагинально: поддержка лютеиновой фазы во время подготовки к экстракорпоральному оплодотворению, предупреждение преждевременных родов у женщин с укорочением шейки матки и/или преждевременными родами и/или преждевременным разрывом плодных оболочек в анамнезе, угрожающий аборт или предупреждение привычного аборта вследствие недостаточности прогестерона, ЗГТ в сочетании с эстрогенсодержащими препаратами, бесплодие вследствие лютеиновой недостаточности, ЗГТ пв случае дефицита прогестерона при нефункционирующих яичниках (донорство яйцеклеток). **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к компонентам препарата, тромбоз глубоких вен, тромбоз поверхностных вен, тромбоз мозговых сосудов, нарушения (тромбоз легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт), внутричерепное кровоизлияние или наличие данных состояний/заболеваний в анамнезе; кровотечения из влагалища неясного генеза; неполный аборт, порфирия. Установленные или подозреваемые злокачественные

новообразования молочных желез и половых органов, тяжелые заболевания печени (в том числе холестатическая желтуха, гепатит, синдром Дубина-Джонсона, Ротора, злокачественные опухоли печени) в настоящее время или в анамнезе. **Способ применения:** Перорально в большинстве случаев суточная доза составляет 200-300 мг, 2 раза в день. Вагинально 200-300 мг ежедневно в 2 приема в I и II триместрах беременности. **С осторожностью:** Заболевания сердечно-сосудистой системы, артериальная гипертензия, хроническая почечная недостаточность, сахарный диабет, бронхиальная астма, эпилепсия, мигрень, депрессия; гиперлипидемия, период лактации. **Побочное действие:** Аллергические реакции. При приеме внутрь – сонливость, проходящее головокружение (через 1-3 ч после приема препарата), крайне редко – межменструальное кровотечение. **Регистрационное удостоверение** № ЛС-000186. Отпускается по рецепту. Название и адрес владельца регистрационного удостоверения: Безен Хелскеа СА Авеню Луиз 287, 1050 Брюссель, Бельгия.

Подробная информация содержится в инструкции по применению лекарственного препарата.

\*по показаниям

Россия, 123557, г. Москва, ул. Сергея Макеева, д.13. Тел.: (495) 980 10 67; факс: (495) 980 10 68.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ



реклама  
Для специалистов здравоохранения

Для библиографических ссылок

• Попкова Т.В., Дanelия Е.А., Беева Е.А., Кукарская Е.Ю. Клинический случай агрессивной формы макромастии во II триместре беременности // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. — 2015. — №6 (29). — С. 127–133.

# «ТЯЖЁЛЫЙ» случай

Клинический случай агрессивной формы макромастии  
во II триместре беременности

**Авторы:** Татьяна Владимировна Попкова,  
зам. главного врача по акушерско-  
гинекологической помощи ГБУЗ ТО  
«Перинатальный центр» (Тюмень);  
Елена Александровна Даниеля,  
зав. акушерским отделением того же центра;  
Елена Анатольевна Беева, зам. главного врача  
по клиничко-экспертной работе и качеству  
медицинской помощи того же центра;  
Екатерина Юрьевна Кукарская, студентка  
3-го курса лечебного факультета Тюменского  
государственного медицинского университета  
(Тюмень)

**Рецензент:** Ирина Ивановна Кукарская,  
докт. мед. наук, проф., главный акушер-  
гинеколог Департамента здравоохранения  
Тюменской области, зав. кафедрой акушерства  
и гинекологии Тюменского государственного  
медицинского университета, главный врач ГБУЗ  
ТО «Перинатальный центр» (Тюмень)

**Научный эксперт:** Сергей Александрович Князев,  
канд. мед. наук, StatusPraesens (Москва)

**Копирайтинг:** Мила Мартынова, Татьяна  
Рябинкина

Повседневная практика рядового врача выглядит как череда бесконечно повторяющихся действий, одних и тех же, в большинстве случаев регламентированных нормативными документами и отраслевыми протоколами. К иллюзорной шаблонности врачебного труда можно привыкнуть, однако периодически встречаются такие ситуации, в которых специалисту приходится искать новые, никем не хоженные дороги к истине. Бывает, что и коллеги с таким никогда не сталкивались и попытка заглянуть в научное руководство ничего не даёт. Ещё сложнее, если к вопросам медицины добавляется и неоднозначность правового поля из-за молчания законодательных актов по данному вопросу... Единственным вариантом остаётся импровизация, основанная на тщательном расчёте и коллегиальном подходе, когда для решения проблемы несколько специалистов объединяют свои силы и интеллект.

В этой статье описан один из подобных уникальных клинических случаев. Пациентка обратилась за медицинской помощью в перинатальный центр города Тюмени в сроке 19–20 нед беременности с **гигантомастией**, манифестировавшей на гестационном сроке 15–16 нед.

**М**акромастия возникает при резких колебаниях уровней гормонов и глубоких физиологических изменениях, в том числе в пубертате и во время мощных гормональных перестроек репродуктивного периода. Для неё характерно быстрое увеличение молочных желёз<sup>1,2,3,4</sup>. При беременности встречается у одной женщины из 100 тыс.<sup>5</sup> — достаточно редко, однако при такой частоте, судя по статистике Росстата, в нашей стране ежегодно макромастию должны регистрировать примерно у 18–27 женщин, а значит, вероятность встретиться с этим на деле теоретически существует

практически у каждого читающего эти строки акушера-гинеколога.

До настоящего времени этиология макромастии полностью не установлена. Большинство авторов полагают, что основная роль принадлежит гормональным факторам — гиперэстрогенизму, гиперпролактинемии, а также повышенным уровням тиреотропного и соматотропного гормонов<sup>1,6</sup>. Другая теория выдвигает на первый план высокую чувствительность рецептурного аппарата ткани молочной железы к нормальным или несколько возросшим концентрациям эндогенных гормонов.

[ Большинство авторов считают, что причиной макромастии могут стать гормональные факторы — гиперэстрогенизм, гиперпролактинемия, повышенный уровень тиреотропного и соматотропного гормонов. ]

[ Быстро наступившую гигантомастию сопровождают трофические некрозы и вторичная инфекция, а печальным и закономерным следствием этого при отсутствии лечения становится летальный исход. ]



Фото 1. Пациентка с прогрессирующим увеличением объема молочных желез на 19-й неделе беременности.



Фото 2. Кожа молочных желез натянута, гиперпигментирована, с участками разрывов и изъязвлений.

Для агрессивной формы макромастии характерна яркая клиническая картина — за короткий период времени происходит увеличение молочных желез до **гигантских размеров**, что вызывает не только физические, но и психические страдания женщины, снижает работоспособность и качество жизни. Интенсивный рост ткани молочной железы способствует нарушению венозного оттока и становится причиной варикозного расширения подкожных вен. Объем молочной железы возрастает настолько быстро, что опережает способность кожи к растяжению, и возникают разрывы кожного покрова. В сочетании с патологическим состоянием подкожных вен эти разрывы вызывают **обильные кровотечения**. Кроме того, быстро наступившую гигантомастию сопровождают **трофические некрозы и вторичная инфекция**, а трагическим и закономерным следствием отсутствия лечения этих патологических изменений становится **летальный исход**.

## Досье

Беременная Г., 30 лет, в 19 нед гестации обратилась по направлению женской консультации для госпитализации в гинекологическое отделение ЛПУ I уровня в связи с прогрессирующим увеличением объема молочных желез.

По данным анамнеза — хроническая железодефицитная анемия. Менархе в 16 лет. Менструации по 4–5 дней через 28 дней, регулярные, умеренные, безболезненные. Половая жизнь с 18 лет. Хронических гинекологических заболеваний нет. У женщины было трое родов без осложнений, все доношенными живыми детьми; четыре медицинских аборта без осложнений. Настоящая беременность восьмая. На диспансерном учете по поводу настоящей беременности состояла с 8-й недели. Посещение женской консультации нерегулярное — всего три явки.

Осмотр при поступлении: телосложение астеническое, пониженного питания, при поступлении в стационар пациентка плаксива, эмоционально лабильна, утомлена, выражение лица страдальческое. Общее состояние средней степени тяжести, температура тела 37,2 °С. Молочные железы грушевидной формы, их нижний полюс ниже пупка, правая в размерах превосходит левую. **Левая молочная железа 68 см** в диаметре, **правая — 87 см** (фото 1). Железы напряжены, на ощупь горячие, просвечивают расширенные подкожные вены. Кожа желез натянута, гиперпигментирована, на месте бывших кожных разрывов мокнущие участки (изъязвления). Соски сглажены, отделяемого из сосков нет (фото 2). Подмышечные лимфатические узлы не увеличены. Передвигается самостоятельно

**Комментарий рецензента.** Степень увеличения молочных желез классифицируют:

- незначительная (избыточная масса молочной железы до 200 г);
- средняя (от 200 до 500 г);
- большая (от 500 до 1200 г);
- гигантомастия (свыше 1200 г)<sup>7</sup>.

В зарубежной литературе часто используют классификацию, основанную не на массовых, а на объемных характеристиках: средний объем — 200–350 см<sup>3</sup>, а гигантомастия — более 1500 см<sup>3</sup>. Некоторые исследователи<sup>8</sup> вводят ещё одно пороговое значение — «увеличенная» молочная железа (объемом более 800 см<sup>3</sup>). Единого общепринятого способа измерения объема молочных желез не существует. Так, в США используют устройство, запатентованное в 1979 году Джеком Гроссманом и Леонардом Руднером (Jack Grossman, Leonard Roudner) (см. инфографику). В Северной Европе применяют пластиковые чаши, существующие в 11 вариантах — на 200, 275, 350, 500, 650, 850, 950, 1150, 1350, 1600 и 2000 см<sup>3</sup>. По скорости развития процесса различают следующие формы макромастии:

- «абортивная» форма, при которой рост спонтанно стабилизируется;
- «вялотекущая» — бывает реже, рост молочных желез медленный, на протяжении нескольких лет;
- «агрессивная» — интенсивное, чаще двустороннее увеличение молочных желез до гигантских размеров за короткий срок (6–12 мес).

с трудом, ходит при помощи родственников. Вынужденное положение тела беременной — согнувшись и обхватив молочные железы руками. Увеличение молочных желез с обеих сторон до гигантских размеров произошло стремительно — в течение последнего месяца.

Пациентка считает началом заболевания время, когда она впервые обратила внимание на чувство дискомфорта в молочных железах, — на сроке беременности 15–16 нед. Тогда женщина не придала этому значения, увязав рост молочных желез с течением беременности. В дальнейшем появились и стали нарастать слабость, приступы головокружения, боль в спине и позвоночнике, приступы затруднения дыхания. Чувство дискомфорта в молочных железах перешло в распирающую боль, пациентку стали беспокоить зуд и жжение кожи молочных желез, на коже появились язвы диаметром от



# ИЗМЕРЯЕМ ОБЪЁМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

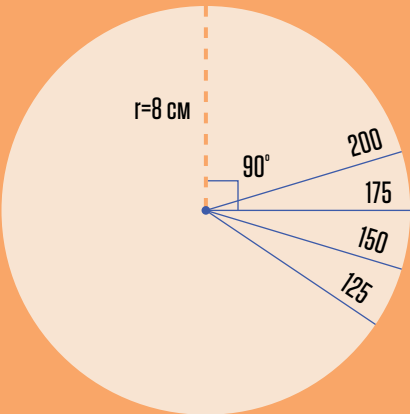


## ПЕРВЫЙ СПОСОБ

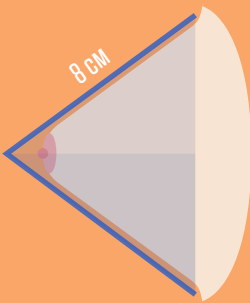
Для измерения круглую градуированную пластинку из гибкого прозрачного материала формируют в виде полого конуса (на рисунке вариант  $r=8$  см, пунктиром указана линия разреза) и накладывают на молочную железу, сжимая её. Объём молочной железы, заполнившей конус, считывают по калибровкам на пластинке.

Калибровка и величина угла (в градусах) в зависимости от объёма молочных желёз

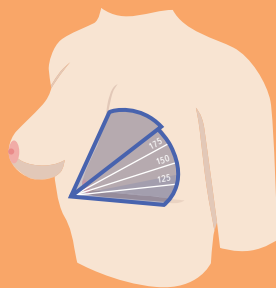
|                                                                                                  | Малый конус,<br>$r=8$ см |                     | Средний конус,<br>$r=9$ см |                     | Большой конус,<br>$r=10$ см |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|-----------------------------|---------------------|
| Калибровка<br>(соответствие угла (°)<br>на шаблоне объёму (см <sup>3</sup> )<br>молочной железы) | 130°                     | 125 см <sup>3</sup> | 145°                       | 200 см <sup>3</sup> | 130°                        | 300 см <sup>3</sup> |
|                                                                                                  | 110                      | 150                 | 130                        | 225                 | 120                         | 325                 |
|                                                                                                  | 90                       | 175                 | 115                        | 250                 | 110                         | 350                 |
|                                                                                                  | 75                       | 200                 | 90                         | 275                 | 95                          | 375                 |
|                                                                                                  |                          |                     | 75                         | 300                 | 85                          | 400                 |
|                                                                                                  |                          |                     |                            |                     | 65                          | 425                 |



Вид шаблона для измерения объёма молочной железы



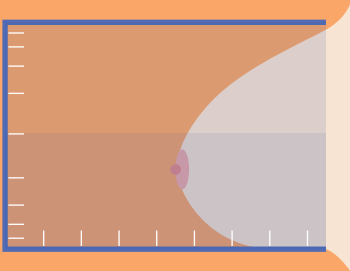
Вид устройства в разрезе



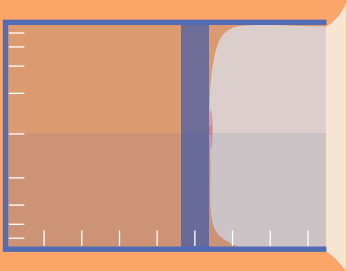
Способ применения конусного шаблона

## ВТОРОЙ СПОСОБ

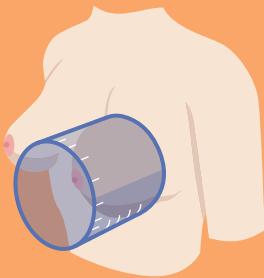
Прямоугольный градуированный лист (цена деления 1 см, по краям — по горизонтали и вертикали) из гибкого прозрачного материала формируют в цилиндр, накладывают на молочную железу и с помощью диска-плунжера прижимают её так, чтобы она полностью заполнила цилиндр. Объём молочной железы рассчитывают умножением длины окружности и высоты цилиндра, определяемых с помощью сантиметровых калибровок на листе.



Вид устройства в разрезе с молочной железой в свободном положении



Вид устройства в разрезе с молочной железой в сжатом положении



Способ применения цилиндрического шаблона

## От XVII века и до наших дней. Сколько вешать в килограммах?

Нозологическая история макромастии полна загадок и нестыковок. Практически все публикации, посвящённые этому заболеванию, приписывают его первое описание некоему Пальмуту (Palmut), опубликовавшему свои наблюдения в XVII веке в немецком городе Брауншвейге. Однако на этом ясность заканчивается, и **начинаются разночтения**. В 70% цитат сокращение имени автора приведено как «Р», в 30% как «Т», название работы существует в двух вариантах: «Observationem medicarum centuriae tres poshumae»<sup>9</sup> и «Observations medicarum centers tres posthumae»<sup>10</sup>, год издания варьирует — 1684-й или 1648-й.

Следующий нерешённый вопрос: какое же состояние считать нормальным, а какое — патологическим? По мнению одних специалистов, о проблеме можно говорить, если грудь весит более 0,6 кг, а гигантомастия — это более 2,5 кг. По другой версии, в норме масса груди достигает 3% массы тела, а всё, что больше, — макромастия. То есть если женщина весит 50 кг, а её грудь — более 1,5 кг, то это повод считать её «макро».

### Туманные обстоятельства

До сих пор доподлинно не известно, какие именно факторы потенцируют развитие макромастии. На сегодняшний день существуют **лишь недоказанные подозрения**:

- резкие гормональные «всплески», особенно в период полового созревания или беременности;
- гиперчувствительность к таким гормонам, как эстроген, ХГЧ, плацентарный лактоген, пролактин;
- аутоиммунные заболевания (миастения, системная красная волчанка, диффузный токсический зоб, ревматоидный артрит);
- приём фармакологических препаратов, таких как иммунодепрессанты — пеницилламин или циклоспорин<sup>11</sup>.

### Семь раз отмерь — один отрежь

На сегодняшний день нет и чёткого понимания, какие меры лучше предпринимать при макромастии: фармакотерапевтические или хирургические?

С одной стороны, существует широкий выбор лекарственных препаратов: тамоксифен, бромокриптин, тестостерон, гидрокортизон, диуретики, медроксипрогестерона ацетат. С другой стороны, их сложно применять без знания

этиологии заболевания. Чаще всего в литературе **препаратом выбора** называют **бромокриптин** как останавливающий прогрессирование болезни. Однако даже в небольшом количестве наблюдений результаты лечения бромокриптином противоречивы, а назначать данное лекарственное средство во время беременности следует **с осторожностью** из-за зарегистрированных случаев замедления роста и развития плода<sup>10</sup>.

При сердечной недостаточности, массивном кровотечении, изъязвлениях на молочных железах или некрозе тканей показано **хирургическое лечение**. Метод выбора — мастэктомия — сокращает риск кровотечений и рецидива. В последующем проводят пластическую реконструкцию железы с использованием имплантата во избежание негативных психологических последствий для женщины. Возможно также выполнение **паллиативной операции**, когда иссекают участки некротической ткани с целью отсрочки радикального вмешательства, например до завершения беременности<sup>12</sup>.

Выбор оптимальной процедуры зависит от тяжести конкретного случая, и здесь важен **индивидуальный подход** к каждой пациентке, что иллюстрируют приведённые ниже примеры.

### Клинический пример 1:

#### «само рассосалось»

Женщина из Нигерии, 24 года. В анамнезе одни роды, которые закончились рождением живого ребёнка. Поступила в больницу на 26-й неделе беременности с выраженным двусторонним отёком молочных желёз, который начался на 10-й неделе. К моменту поступления у пациентки развились сильная боль и дискомфорт в обеих молочных железах, в шее и спине. Двигательная активность из-за увеличившейся груди была снижена.

**Диагноз:** гестационная гигантомастия, осложнённая инфекцией, язвами и анемией. Пациентке были назначены антибиотики, препараты железа, анальгетики и ежедневные перевязки. Частые кровотечения, происходившие спонтанно или во время перевязок, стали причиной тяжёлой анемии, которая потребовала нескольких гемотрансфузий.

На 38-й неделе пациентке сделали кесарево сечение — извлечена девочка весом 2400 г. Грудное вскармливание из-за большого размера молочных желёз было затруднено. Послеоперационный период также протекал на фоне тяжёлой анемии, потребовались переливание крови и назначение препаратов железа. Пациентка была выписана через 8 дней после операции, ей была рекомендована редукционная маммопластика. Однако спустя 8 нед после родов гигантомастия полностью «рассосалась» — **молочные железы вернулись к первоначальным размерам**, как до беременности. Несмотря на удачный финал этой истории, выжидательная тактика была весьма рискованной,

**[ Выбор оптимальной процедуры при макромастии зависит от тяжести конкретного случая, и здесь важен индивидуальный подход к каждой пациентке. ]**

поскольку больная неоднократно могла погибнуть от кровотечения или инфекции<sup>10</sup>.

## Клинический пример 2: спасли и сохранили

20-летняя женщина из Гвинеи. Беременность третья, до этого изменений размера груди не было. Была госпитализирована на 7-м месяце беременности с **двусторонней гестационной гигантомастией**. Увеличение груди началось на сроке 3 мес гестации. При осмотре обе молочные железы были гиперпигментированы, чувствительны при пальпации, кожа соска была утолщённой, пациентка жаловалась на кожный зуд и сильные боли в груди и спине.

Гистологическое исследование биоптата показало фиброаденому, уровень **пролактина** был сильно повышен.

После курса кортикостероидов, направленных на ускорение созревания лёгких плода, в 34 нед беременности проведено кесарево сечение, извлечён мальчик весом 2300 г. После операции начата терапия бромокриптином в течение 15 дней, на её фоне объём груди значительно снизился. Через 2 мес после консервативного лечения выполнена двусторонняя лампэктомия. Гистологическое исследование удалённых тканей подтвердило фиброаденому. Обе груди вернулись к нормальному размеру **через 6 мес после операции**, рецидива не было<sup>13</sup>.

## Клинический пример 3: многоэтапный подход

Бразильянка, 24 года. В 22 нед беременности попала в отделение акушерства и гинекологии с жалобами на увеличение обеих молочных желёз, интенсивную боль в груди, лихорадку. Отмечено периареолярное кровотечение слева.

При клиническом обследовании зарегистрировано **увеличение объёма** молочных желёз с участками уплотнения, гиперпигментацией кожи и диф-



© Jack\_Kordy / fotolia.com

фузными очагами гиперемии. На правой железе участки изъязвления, на левой — **участки некроза** с сильным периареолярным кровотечением. Гистологическое исследование показало фиброз правой молочной железы и аденоз левой. Пациентке назначили антибактериальную терапию, а также каберголин и кортикостероиды. На фоне терапии, однако, состояние женщины **не улучшалось**: объём груди прогрессивно увеличивался, возникли трудности с передвижением и эпизоды интенсивного кровотечения из некротизированной раны. На 41-й день госпитализации у беременной развилась одышка, отмечено общее ухудшение состояния — больная могла только лежать.

Из-за динамики патологического процесса было решено завершить беременность после курса глюкокортикоидов, **выполнив кесарево сечение** на 28-й неделе беременности. Извлечена девочка весом 1,2 кг: 6 баллов по шкале Апгар при рождении и 9 баллов — через 5 мин. Новорождённая провела в неонатальном отделении интенсивной терапии 99 дней, при выписке из больницы весила 3,1 кг. Матери после кесарева сечения назначено лечение бромокриптином, каберголи-

ном и очередной курс антибиотиков для лечения инфицированной раны на левой молочной железе. Никаких улучшений относительно размеров её груди не было.

На 53-й день после хирургического вмешательства на теле пациентки появились пустулёзные высыпания с прозрачным содержимым, что свидетельствовало о развитии кандидоза и потребовало антимикотической терапии. Когда инфекцию, в том числе вторичную, удалось взять под контроль, пациентке провели **двустороннюю мастэктомию**, которая прошла без осложнений.

Год спустя женщине провели двустороннюю пластическую операцию с использованием силиконовых имплантатов, которые позволили выровнять грудь и добиться симметрии. Во время следующей пластической операции **с помощью трансплантации тканей** реконструировали соски и ареолы. В общей сложности для выполнения реконструкции молочных желёз и восстановления их симметрии потребовались три хирургические операции с интервалом в 6 мес. Всё лечение заняло около 2 лет, а окончательный результат признан удовлетворительным<sup>12</sup>.



© Blade\_Kosten / iStockphoto.com

[ Врачи попали в непростую ситуацию. К имеющимся медицинским проблемам добавились юридические, поскольку никаких нормативных документов и клинических рекомендаций для данной ситуации просто не существует. ]

7 до 10 см. За месяц от начала заболевания беременная потеряла в весе около 10 кг.

Для верификации диагноза в стационаре проведена комплексная диагностика, включающая клиничко-лабораторные методы исследования и консультации специалистов.

**Общий анализ крови:** эритроциты  $3 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 101 г/л, гематокрит 29%, тромбоциты  $264 \times 10^9/л$ , лейкоциты  $10 \times 10^9/л$ .

**Коагулограмма:** ПТИ 108%, МНО 0,96, фибриноген 5,6 г/л, АЧТВ 32,7 сек, ПВ 12,7 сек, анализ на РФМК отрицательный.

**Уровни гормонов:** прогестерон 112,9 нг/мл, пролактин 959,4 мкМЕ/л, ХГЧ 7400 мЕд/мл.

**УЗИ:** в молочных железах визуализированы кисты диаметром 3–7 мм, расположенные диффузно по всей толще. Между дольками лоцируется жидкость, подмышечные лимфатические узлы не лоцируются.

**Цитологическое исследование пунктата молочных желёз:** цитологическая картина соответствует фиброаденоме.

**Компьютерная томография головного мозга:** патологических изменений не выявлено.

**Консультации невролога, нейрохирурга:** патологических изменений не выявлено.

**Консультация терапевта:** анемия лёгкой степени.

**Консультация онколога:** кисты молочных желёз; гипертрофия обеих молочных желёз на фоне беременности.

После комплексного обследования выставлен **клинический диагноз:** гипертрофия обеих молочных желёз на фоне беременности, кисты молочных желёз. **Сопутствующий диагноз:** анемия лёгкой степени.

## Дополнительные трудности: по букве закона

Принимая во внимание агрессивную форму макромастии и имеющийся опыт российских акушеров-гинекологов<sup>7</sup>, решением консилиума пациентке было предложено оперативное лечение — **двухсторонняя мастэктомия** — при prolongации беременности до доношенного срока. Вопреки ожиданиям врачей беременная категорически отказалась от оперативного лечения. Она не желала вынашивать настоящую беременность, но была твёрдо настроена сохранить молочные железы.

**Комментарий рецензента.** Врачи попали в очень непростую ситуацию. К имеющимся медицинским проблемам добавились юридические, поскольку никаких нормативных документов или клинических рекомендаций для данной ситуации просто не существует, в первую очередь вследствие крайней редкости макромастии у беременных.

Прервать настоящую беременность по желанию женщины тоже не так-то просто, поскольку приказ МЗСР РФ от 3 декабря 2007 года №736 «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности» не содержит в списке показаний к прерыванию беременности агрессивную форму макромастии. В то же время срок беременности и скорость прогрессирования заболевания делали невозможной отсрочку принятия решения.

За время пребывания беременной на обследовании в стационаре заболевание продолжает прогрессировать: диаметр молочных желёз возрастает, макромастия переходит в самую **выраженную классификационную стадию** — гигантомастию. Варикозная трансформация вен усугубляется, происходят разрывы изменённых сосудов. Очередной эпизод такого кровотечения потребовал хирургического гемостаза и гемотрансфузии. С учётом клинической картины агрессивной формы макромастии был созван **повторный консилиум**; коллегиально решено прервать беременность по медицинским показаниям. Рекомендованный способ медикаментозного прерывания беременности — приём мифепристона 200 мг и мизопростола 400 мг в условиях гинекологического отделения многопрофильного стационара.



**Комментарий рецензента.** В правовом аспекте ситуация действительно неоднозначная. С одной стороны, пункт 113 раздела IX приказа №572н регламентирует, что «для подтверждения наличия медицинских показаний для прерывания беременности, **утверждённых** приказом Минздравоохранения России от 3 декабря 2007 года №736...», то есть существует прямая отсылка к перечню, но нет указаний на то, что делать при отсутствии в перечне какого-либо тяжёлого заболевания.

С другой стороны, приказ №736 в пункте 2 содержит формулировку «**Рекомендовать** руководителям медицинских организаций использовать настоящий Приказ при решении вопроса об искусственном прерывании беременности». Рекомендация не подразумевает категорический запрет альтернативы. Конечно, в идеале оба упомянутых выше приказа **нуждаются в дополнении** о порядке действий в ситуации с заболеванием, в силу своей редкости не включённым в действующий перечень, тем более что понятие «редкого (орфанного)» заболевания классифицировано статьёй 44 Федерального закона №323-ФЗ от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Что касается метода прерывания беременности, то отрадно отметить, что в непростой ситуации был выбран самый безопасный и современный способ с рекомендованными ВОЗ дозировками.

Пациентка приняла 200 мг мифепристона, через 24 ч — 400 мг мизопростола, и через 9 ч произошёл выкидыш мёртвым плодом мужского пола массой 490 г. Однако на предложенную двустороннюю мастэктомию больная вновь **не согласилась**.

Тем не менее в течение последующих 4 сут отмечена отрицательная динамика по состоянию молочных желёз. Учитывая все сложившиеся обстоятель-



Фото 3. Макропрепарат левой молочной железы (650 г): выраженная железистая гиперплазия.

ства, пациентка пришла к выводу, что сохранить молочные железы невозможно, и дала добровольное информированное согласие на оперативное лечение.

## Радикальное решение проблемы

Операционной бригадой в составе хирурга, онколога-маммолога и акушера-гинеколога выполнены **билатеральная мастэктомия и вакуумное дренирование** подкожной клетчатки по Анри Редону (Henri Redon). Общая продолжительность операции составила 5 ч 10 мин. Описание макропрепарата: обе железы с выраженной гиперплазией железистой ткани, левая молочная железа массой 6500 г (фото 3), правая — массой 8200 г (фото 4). Гистологическое исследование продемонстрировало картину **выраженного диффузного дисгормонального пролиферативного аденоза** молочных желёз, соответствующего изменениям при беременности.

Послеоперационный период осложнился симптомами брахиоплексопатии слева, по поводу чего пациентка осмотре-



Фото 4. Удалённая правая молочная железа (820 г). Гистологическая картина та же.

на врачом-неврологом, и назначенное им лечение имело положительный эффект. Заживление ран произошло первичным натяжением. Женщину в удовлетворительном состоянии выписали из стационара на 8-е сутки после операции, направив на амбулаторное лечение.



Резюмируя клинический случай, можно сделать следующий вывод, что в связи с редкостью макромастии во время беременности в клинических протоколах и нормативных документах отсутствуют чёткие рекомендации по лечебной тактике этого заболевания при сопутствующей беременности. Единственный эффективный метод **лечения агрессивной** формы макромастии, в том числе и во время беременности, — оперативный, то есть двусторонняя мастэктомия, после которой возможно вынашивание беременности до доношенного срока.

Кстати, в отечественной литературе уже описаны заболевания агрессивной формой **макромастии** во время беременности, закончившиеся родоразрешением в доношенном сроке, как раз после проведённой во время беременности мастэктомии<sup>5–7</sup>.

Именно перед врачом и женщиной стоит **непростой выбор** — приходится принимать решение о сохранении или потере беременности и молочных желёз. Вот почему в нынешних реалиях возможность и необходимость оперативного вмешательства в подобной ситуации определяют в каждом клиническом случае индивидуально. **SP**

**Комментарий рецензента.** Приходится констатировать, что на сегодняшний день консервативные методы терапии макромастии неэффективны, в лучшем случае они дают лишь **кратковременный эффект**. Вне беременности это попытки лечения гормональными препаратами (тестостерон, прогестерон, бромокрипин и пр.) — они способны лишь несколько снизить скорость роста молочных желёз, а после их отмены с высокой вероятностью в короткие сроки наступает рецидив заболевания. Назначение препаратов, содержащих эстрогены, напротив, **усугубляет** тяжесть заболевания.

Резекции молочных желёз даже в сочетании с гормональной терапией сопутствует высокий риск рецидива и прогрессирования заболевания, причём через малый промежуток времени. Единственный надёжный метод лечения макромастии в наше время — двусторонняя мастэктомия с последующей реконструктивно-пластической операцией — **эндопротезированием** молочных желёз.

Библиографию см. на с. 146–150.



# Клини- ческий ПРО- ТО- КОЛ

Для библиографических ссылок

• Клинические рекомендации Минздрава РФ по  
медикаментозному прерыванию беременности в I триместре //  
StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. —  
2015. — №6 (29). — С. 135–145.

StatusPraesens

# медикаментозный аборт: новые клинические рекомендации

Клинические рекомендации Минздрава РФ по медикаментозному прерыванию беременности в I триместре\*

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) более 30 лет назад признала аборт серьёзной проблемой охраны репродуктивного здоровья женщин во многих странах. По оценкам, ежегодно 42 млн беременностей заканчиваются искусственным абортом. Около 20 млн абортов не являются безопасными. При этом 13% обусловленных беременностью смертей приходится на осложнения, связанные с небезопасным абортом, что соответствует приблизительно 67 тыс. смертей ежегодно<sup>50</sup>. Аборт является главной причиной гинекологической заболеваемости, с ним связывают риск возникновения ранних осложнений и отдалённого влияния на репродуктивное здоровье<sup>5,6,24,38,49,50</sup>.

В развивающихся странах риск летального исхода из-за осложнений, вызванных небезопасным абортом, в сотни раз превышает соответствующий риск при квалифицированном выполнении аборта в безопасных условиях. Важными факторами, которые могут повлиять на риск развития осложнений, являются: вид анестезии, общее состояние здоровья женщины, метод аборта, навыки и подготовка медицинского персонала. Дилатация и кюретаж имеют высокий риск травмы матки

и внутренних органов, а также повреждение эндометрия и не используются в развитых странах с конца 60-х годов прошлого столетия. Частота ранних осложнений при кюретаже (по данным баз Кохрейна) сопоставима с вакуумной аспирацией, однако отечественные исследователи указывают на то, что при кюретаже их количество в 2 раза выше, чем при вакуумной аспирации<sup>8,13,14,34</sup>. Для медикаментозного аборта ранних сроков частота ранних осложнений не велика и не превышает 0,1–5,4%<sup>1–3,7,10,14–16,24,30,32</sup>.

\* Письмо Министерства здравоохранения РФ от 15 октября 2015 года П 15-4/10/2-6120 размещено на сайте ИПО «Гарант»: <http://ivo.garant.ru/#/document/7303388.0>. Клинические рекомендации утверждены Российским обществом акушеров-гинекологов 14 октября 2015 года.

## Коллектив авторов:

Геннадий Тихонович Сухих, акад. РАН, докт. мед. наук, проф., директор НЦАГИП им. В.И. Кулакова (Москва); Владимир Николаевич Серов, акад. РАН, докт. мед. наук, проф., президент РОАГ, главный научный сотрудник НЦАГИП им. В.И. Кулакова (Москва); Вера Николаевна Прилепская, докт. мед. наук, проф., зам. директора по науке НЦАГИП им. В.И. Кулакова (Москва); Наталья Енковойна Кан, докт. мед. наук, зав. акушерским наблюдательным отделением НЦАГИП им. В.И. Кулакова (Москва); Виктор Леонидович Тютюник, докт. мед. наук, зав. акушерским наблюдательным отделением НЦАГИП им. В.И. Кулакова (Москва); Олег Радомирович Бавов, докт. мед. наук, проф., зав. родильным отделением НЦАГИП им. В.И. Кулакова (Москва); Наталья Ивановна Клименченко, канд. мед. наук, зав. 1-м акушерским отделением патологии беременности НЦАГИП им. В.И. Кулакова (Москва); Нана Карлосовна Тетрашвили, докт. мед. наук, зав. 2-м акушерским отделением патологии беременности НЦАГИП им. В.И. Кулакова (Москва); Игорь Иванович Баранов, докт. мед. наук, зав. организационно-методическим отделом НЦАГИП им. В.И. Кулакова (Москва); Татьяна Михайловна Астахова, канд. мед. наук, зав. по клинической работе 1-го гинекологического отделения НЦАГИП им. В.И. Кулакова (Москва); Андрей Александрович Кузмин, канд. мед. наук, зав. по клинической работе дневного стационара НЦАГИП им. В.И. Кулакова (Москва); Наталья Витальевна Долгушина, докт. мед. наук, руководитель службы научно-организационного обеспечения НЦАГИП им. В.И. Кулакова (Москва); Анна Андреевна Балужкина, акушер-гинеколог акушерского наблюдательного отделения НЦАГИП им. В.И. Кулакова (Москва); Роман Георгиевич Шмаков, докт. мед. наук, главный врач НЦАГИП им. В.И. Кулакова (Москва); Наталья Владимировна Артымук, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии Кемеровской ГМА, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии (Ибирского федерального округа (Кемерово); Татьяна Евгеньевна Белокрыницкая, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета Читинской ГМА (Чита)



Наличие свободного доступа к выполнению раннего безопасного аборта позволяет существенно снизить высокие уровни материнской заболеваемости и смертности; такая форма обслуживания помогает системам здравоохранения избежать связанных с небезопасным абортом затрат; это также позволяет предоставлять соответствующую помощь тем женщинам, которые все ещё недостаточно охвачены программами по планированию семьи, и в том числе тем, в отношении которых методы контрацепции оказались неудачными. Работа, направленная на охрану репродуктивного здоровья женщин, способствует сохранению установившейся в стране тенденции к увеличению рождаемости, снижению числа абортов и материнской смертности от них<sup>4,18</sup>.

Распространённость абортов, в том числе и небезопасных, во многом определяется **законодательной политикой страны**. По рекомендациям ВОЗ, медицинские работники обязаны знать и применять на практике основы национального законодательства в отношении абортов и вносить свой вклад в дальнейшее развитие нормативной базы, стратегии и протоколов в целях обеспечения доступности высококачественного обслуживания, предусмотренного действующим законодательством, а также соблюдения прав женщин на гуманное к ним отношение и получение необходимой помощи в условиях конфиденциальности<sup>49</sup>. Актуальность разработки клинических рекомендаций по медикаментозному прерыванию беременности обусловлена существованием в мире **большого разнообразия схем** назначения препаратов, отличающихся сроками беременности, режимом назначения ЛС, дозами, путём введения препаратов, методами обследования до процедуры и контроля её эффективности. Различные страны имеют отличающиеся рекомендации по медикаментозному прерыванию беременности, обусловленные различным законодательством по вопросу, регуляторно-правовой базой по фармаконадзору, представленностью на рынке зарегистрированными препаратами мифепристона и простагландинов, уровнем доступности и качества медико-профилактической помощи населению, стоимостью ЛС и медицинских услуг<sup>1,2,4–6,11–15,20,24,25,43</sup>. Основными ориентирами проведения процедуры являются максимальная эффективность и безопасность, приемлемость для пациенток, а также **соответствие законодательству Российской Федерации**. Все остальные немедицинские критерии не учитывались при создании данного протокола

## Юридические аспекты прерывания беременности

В соответствии со статьёй 56 «Искусственное прерывание беременности» Федерального закона от 21 ноября 2011 года №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» каждая женщина имеет право самостоятельно решать вопрос о материнстве. Искусственное прерывание беременности проводится по желанию женщины при сроке беременности до 12 нед **при наличии информированного добровольного согласия**<sup>20</sup>. Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации утверждён приказ от 17 мая 2007 года №335 «О рекомендуемом образце информированного добровольного согласия на проведение искусственного прерывания беременности при сроке до 12 недель». Настоящим приказом предусмотрено письменное

согласие женщины на медицинское вмешательство на основании предоставленной медицинским работником в доступной форме полной информации о целях, методах оказания медицинской помощи, связанном с ними риске, возможных вариантах медицинского вмешательства, о его последствиях, а также о предполагаемых результатах оказания медицинской помощи.

Прерывание беременности проводится **не ранее 48 ч** с момента обращения женщины в медицинскую организацию при сроке беременности 4–7 нед и 11–12 нед, но **не позднее окончания двенадцатой недели беременности** и не ранее 7 дней — при сроке беременности 8–10 нед. При медикаментозном методе прерывания беременности используются лекарственные средства, зарегистрированные на территории Российской Федерации. Незаконное проведение искусственного прерывания беременности влечёт за собой уголовную ответственность, установленную законодательством Российской Федерации. Организация медицинской помощи при прерывании беременности осуществляется в соответствии с приказом Минздрава России от 1 ноября 2012 года №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)”»<sup>13</sup>.

**[ В случае необходимости лечебное учреждение (с лицензией на оказание акушерско-гинекологической помощи) должно иметь возможность оказать экстренную хирургическую помощь или направить в другое учреждение. ]**

Искусственное прерывание беременности медикаментозным методом проводится только врачом акушером-гинекологом в медицинских организациях, имеющих лицензию на оказание медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». В случае необходимости медицинская организация должна иметь возможность оказания экстренной хирургической помощи или возможность и условия для экстренной медицинской эвакуации в кратчайшие сроки в гинекологический стационар. **При первичном обращении** женщины для искусственного прерывания беременности по её желанию врач акушер-гинеколог (в случае его отсутствия — врач общей практики) направляет беременную в кабинет медико-социальной помощи (Центр медико-социальной поддержки беременных, оказавшихся в трудной жизненной ситуации) для консультирования психологом (специалистом по социальной работе), при отсутствии кабинета медико-социальной помощи консультирование проводит врач акушер-гинеколог на основе информированного добровольного согласия женщины<sup>11,20</sup>. При наличии медицинских показаний для проведения искусственного прерывания беременности консилиумом врачей выдаётся заключение о наличии у беременной женщины заболевания, являющегося показанием для проведения искусственного прерывания беременности, заверенное подписями членов консилиума и печатью медицинской организации.



## Комментарий главного редактора. Наконец-то 200 мг!



Виктор Евсеевич Радзинский, засл. деятель науки РФ, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН, вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов, президент Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС) (Москва)

До сих пор одна отечественная проблема — чрезвычайно низкое использование эффективных методов контрацепции — порождает другую: весьма высокую потребность в прерывании нежеланных беременностей. Для нашей страны это, к сожалению, типично — уже на протяжении десятилетий **проабортная культура** неуклонно подтачивает репродуктивное здоровье россиянок. Финансирование хирургической методики опорожнения матки в системе ОМС привело к тому, что соотечественницы привыкли из соображений экономии не **предупреждать** нежеланную беременность, а лишь по мере сил бороться со **свершившимся фактом**, зачастую теряя в этой борьбе не только своё здоровье, но и жизнь.

Огромное количество осложнений хирургического аборта вынуждает думающих организаторов здравоохранения внедрять на всех уровнях методику **медикаментозного аборта**. Безусловно, этот прогрессивный способ тоже не идеален, но его использование вызывает в 10 раз меньше непосредствен-

ных и в 100 раз меньше отдалённых осложнений. В масштабах страны именно этот фактор должен стать решающим: щадящая медикаментозная методика должна полностью вытеснить дилатацию и кюретаж.

Медикаментозный аборт — революция XXI века в сохранении жизни женщин репродуктивного возраста, завершившаяся убедительным успехом 5 марта 2010 года на Всемирном конгрессе в Лиссабоне. Российская Федерация своевременно, ещё 8 сентября 2009 года, зарегистрировала (а Росздравнадзор дал разрешение) соответствующую технологию медикаментозного аборта, но с некоторым нюансом — в ней тогда была предусмотрена лишь одна дозировка: 600 мг мифепристона. Несколько позже появилось множество научных работ и рекомендации ВОЗ, свидетельствующие о том, что препарат не дозозависим и для эффективного опорожнения полости матки вполне достаточно 200 мг. Вопрос оказался политическим — во всём мире мифепристон достаточно дорог, несмотря на постепенное снижение его стоимости; применение 200 мг делает методику **более дешёвой**, чем хирургическое выскабливание. А прежние 600 мг этого экономического преимущества не имели. Вот почему большим новогодним подарком — 2016 можно считать **федеральные клинические ре-**

логии им. акад. В.И. Кулакова, было непростым: пришлось преодолевать сопротивление фонда ОМС, противодействовать коммерсантам, находившим свою выгоду в продаже более дорогих лекарственных средств и пытавшимся убедить руководителей здравоохранения самого высокого уровня, что сниженная дозировка мифепристона менее эффективна. Однако в этом документе чётко выписаны две **ключевые позиции**: достаточность финансово доступной дозировки 200 мг и возможность использования метода до 22 нед беременности (в соответствии с законодательством). Теперь есть надежда, что вопиющая статистика хирургических абORTов, ассоциированной с ними материнской смертности и калечащих последствий наконец-то пойдёт на убыль. Понятно, что ситуацию, имеющую столь глубокие корни, не удастся изменить вдруг, тем не менее **начало уже положено**. Эти замечательные и долгожданные рекомендации мы безотлагательно публикуем в журнале SP для оперативного оповещения **61% акушеров-гинекологов России**, читающих наш журнал, что отныне **медикаментозный аборт стал дешевле хирургического**. Теперь щадящий метод прерывания нежеланной беременности должен стать доминирующим, никакие противоречащие инициативы на местах больше не имеют юридической силы.

**[ Для опорожнения полости матки достаточно 200 мг мифепристона, что делает методику более дешёвой, чем хирургическое выскабливание. Прежние 600 мг экономического преимущества не имели. ]**

**комендации**, после нескольких лет дискуссий разрешившие на территории РФ использование 200 мг мифепристона для медикаментозного аборта.

Создание этих методических рекомендаций, подготовленных авторским коллективом Научного центра акушерства, гинекологии и перинато-

В заключение, хотелось бы призвать всех врачей к строгому соблюдению всех правил применения препарата — согласно инструкции! Распространенная ошибочная практика дробления таблетки большей дозы чревато не только осложнениями процедурами, но и судебными разбирательствами.



## Преимущества медикаментозного прерывания беременности:

- 1) высокая эффективность (95–98%), безопасность и приемлемость;
- 2) отсутствие риска, связанного с анестезией;
- 3) отсутствие риска осложнений, связанных с хирургическим вмешательством: механическим повреждением эндометрия, миометрия, сосудов матки, травмой цервикального канала;
- 4) снижение риска развития восходящей инфекции и связанных с ней осложнений;
- 5) неинвазивность метода исключает опасность заражения ВИЧ-инфекцией, гепатитом В, С и др.;
- 6) отсутствие психоэмоциональной травмы, возникающей при хирургическом аборте;
- 7) отсутствие неблагоприятного влияния на дальнейшую репродуктивную функцию, что особенно важно для первобеременных;
- 8) предоставление женщине права выбора метода;
- 9) высокая удовлетворённость пациенток качеством медицинской помощи при данном методе прерывания беременности. Психологически женщине легче перенести раннее прерывание беременности медикаментозным путём, чем хирургическую операцию под наркозом. При медикаментозном прерывании беременности шейка матки и слизистая матки не травмируются хирургическими инструментами, что сохраняет репродуктивную функцию женщины и существенно снижает процент возможных осложнений, в частности — серьёзных кровотечений.

## Методы искусственного прерывания беременности в I триместре

Для прерывания беременности в I триместре могут быть применены следующие методы:

- ручная или электрическая вакуумная аспирация (до 12 нед беременности);
- медикаментозный аборт с применением мифепристона и последующим назначением мизопростола (до 9 нед беременности или 63 дней от первого дня последней нормальной менструации).

Дилатация шейки матки и кюретаж признаны устаревшими методами хирургического аборта и не рекомендованы для применения в клинической практике при прерывании беременности до 12 нед<sup>25,38,42,44,46,54</sup>. Выбор метода искусственного прерывания беременности осуществляется женщиной на основании кон-

сультирования и предоставления информации о возможностях методов в зависимости от срока беременности, показаний и противопоказаний, рисках неэффективности и/или осложнений и подтверждается информированным добровольным согласием на проведение процедуры.

## Препараты, используемые для медикаментозного прерывания беременности

Медикаментозный аборт с применением антипрогестинов и синтетических аналогов простагландинов в настоящее время является современным, эффективным и безопасным методом прерывания беременности. Рекомендованные препараты: мифепристон и мизопроустол (уровень доказательности IA). Лекарственные средства, сертифицированные в Российской Федерации для медикаментозного прерывания беременности:

- 1) мифепристон, таблетки 200 мг;
- 2) мизопроустол, таблетки 200 мкг.

### Мифепристон

Это синтетический стероидный препарат для перорального применения. В настоящее время мифепристон, антагонист прогестероновых рецепторов, широко используемый для медикаментозных абортов, зарегистрирован более чем в 40 странах и включён ВОЗ в «Типовой перечень жизненно важных лекарственных препаратов». Обладая высоким сродством к рецепторам прогестерона, мифепристон действует как его антагонист. Механизм abortивного действия мифепристона основан на его антипрогестероновом эффекте, обусловленном блокированием действия прогестерона на уровне рецепторов в эндометрии и миометрии, что в свою очередь приводит к подавлению развития трофобласта, повреждению и отторжению децидуальной оболочки, появлению маточных сокращений, развитию менструальноподобного кровотечения, что клинически проявляется медикаментозным абортом.

### Мизопроустол

Это синтетический аналог простагландина E<sub>1</sub>. Механизм abortивного действия связан с инициацией сокращения гладких мышц миометрия и расширения шейки матки. Способность мизопростола стимулировать сокращения матки облегчает раскрытие шейки и удаление содержимого полости матки. Мизопро-

[ Дилатация шейки матки и кюретаж признаны устаревшими методами и не рекомендованы для применения в клинической практике при прерывании беременности до 12 нед. «Золотой стандарт» — медикаментозный аборт с применением антипрогестинов и синтетических аналогов простагландинов. ]

стол повышает частоту и силу сокращений миометрия, оказывая слабое стимулирующее действие на гладкую мускулатуру ЖКТ. Препарат должен применяться для прерывания беременности в комбинации с мифепристоном только в специализированных учреждениях, которые имеют соответствующим образом подготовленных медицинских работников.

## Показания и противопоказания к медикаментозному прерыванию беременности

### Показания к применению клинического протокола медикаментозного прерывания беременности:

- желание пациентки прервать незапланированную беременность сроком до 9 нед (до 63 дней от первого дня последней менструации);
- наличие медицинских показаний к прерыванию беременности (включая замершую беременность в сроках до 63 дней аменореи); медикаментозный аборт также может быть использован, если срок беременности не превышает допустимый срок для метода, а состояние здоровья женщины позволяет использовать препараты для медикаментозного прерывания беременности с учётом их противопоказаний. При медикаментозном методе прерывания беременности используются лекарственные средства, зарегистрированные на территории Российской Федерации, в соответствии с инструкциями по медицинскому применению препаратов<sup>15</sup>. В инструкциях по всем зарегистрированным препаратам указано ограничение по сроку прерывания беременности 42 днями аменореи. Вместе с тем ведущими мировыми профессиональными сообществами (RCOG, ACOG) и ВОЗ рекомендуется медикаментозное прерывание беременности в амбулаторных условиях в сроках до 63 дней аменореи<sup>25,44,54,57,58</sup>. Отмечается высокая

эффективность и безопасность процедуры, что было доказано большим количеством исследований (IA). Поэтому настоящий клинический протокол следует считать нормативным документом, разрешающим применение методики медикаментозного аборта в указанных сроках (до 63 дней аменореи) вне инструкций, без дополнительного оформления заключения врачебной комиссии на её проведение.

### Противопоказания к использованию клинического протокола прерывания беременности медикаментозным методом:

- подозрение на внематочную беременность;
- беременность сроком более 63 дней аменореи<sup>a</sup>;
- индивидуальная непереносимость мифепристона и/или мизопростола;
- надпочечниковая недостаточность и/или длительная глюкокортикоидная терапия;
- острая или хроническая печёночная или почечная недостаточность;
- наследственная порфирия;
- миома матки больших размеров<sup>b</sup>;
- анемия (уровень гемоглобина менее 100 г/л)<sup>c</sup>;
- нарушения гемостаза (в том числе предшествующая терапия антикоагулянтами)<sup>d</sup>;
- острые воспалительные заболевания женских половых органов<sup>e</sup>;
- наличие тяжёлой экстрагенитальной патологии;
- курение у женщин старше 35 лет без предварительной консультации терапевта<sup>f</sup>;
- кахексия;
- заболевания, связанные с простагландиновой зависимостью или противопоказания к применению простагландинов: глаукома, бронхиальная астма, артериальная гипертензия;
- эндокринопатии и заболевания эндокринной системы, в том числе сахарный диабет;
- гормонально-зависимые опухоли;
- период лактации<sup>g</sup>;

<sup>a</sup> Согласно рекомендациям RCOG (2015), ВОЗ (2012; 2014), медикаментозный аборт с использованием 200 мг мифепристона и мизопростола считается безопасной технологией и может применяться до 22 нед беременности<sup>54,57,58</sup>. При этом следует учесть, что эффективность медикаментозного аборта строго коррелирует со сроком беременности, и чем выше срок беременности, тем ниже эффективность метода. В соответствии с приказом Минздрава России от 1 ноября 2012 года № 572 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)" для прерывания беременности сроком более 12 нед рекомендуется как хирургический, так и медикаментозный метод. Прерывание беременности в сроке 9–21 нед должно проводиться только в гинекологическом стационаре с возможностью оказания хирургической помощи с предварительным обследованием в объёме, предусмотренном приказом Минздрава России от 1 ноября 2012 года № 572 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)"» при направлении на прерывание беременности во втором триместре. В соответствии с протоколом ВОЗ (2012) и RCOG (2015) предполагается применение 200 мг мифепристона и мизопростола в дозе 800 мкг вагинально с последующим использованием повторных доз 400 мкг каждые 3 часа [максимальное число доз — 4]<sup>54,58</sup>.

<sup>b</sup> Наличие у пациентки миомы матки является фактором риска развития кровотечения при медикаментозном аборте. Если доминантный миоматозный узел не превышает 4 см, узлы не деформируют полость матки, то проведение медикаментозного аборта возможно.

<sup>c</sup> Медикаментозный аборт сопровождается кровопотерей, соответствующей или немного большей, чем при менструации. В этой связи пациентки, имеющие исходно низкий уровень гемоглобина, имеют риск ещё большего снижения уровня гемоглобина и увеличения степени тяжести анемии.

<sup>d</sup> Нарушение гемостаза в виде снижения коагуляционного потенциала крови, в том числе предшествующая терапия антикоагулянтами, увеличивает риск обильного кровотечения при процедуре медикаментозного аборта.

<sup>e</sup> Медикаментозный аборт не увеличивает риск восходящей инфекции. Возможно одновременное проведение антибактериальной терапии и медикаментозного аборта.

<sup>f</sup> Курящие женщины старше 35 лет входят в группу риска сердечно-сосудистых заболеваний, в связи с чем необходима консультация терапевта для исключения противопоказаний к проведению медикаментозного аборта.

<sup>g</sup> Лактация является относительным противопоказанием к медикаментозному аборту. Необходимо отменить кормление на 7 дней от дня приёма мифепристона и на 5 дней от дня приёма мизопростола. В этот период для предупреждения лактостаза следует проводить сцеживание молока.

<sup>h</sup> Если нежелательная беременность возникла на фоне внутриматочного контрацептива (ВМК), необходимо удалить ВМК, после чего проводить медикаментозный аборт.

<sup>i</sup> Данное противопоказание обусловлено инструкцией к применению лекарственных средств для прерывания беременности и является относительным. Длительный приём гормональных контрацептивов может сопровождаться увеличением риска нарушения свёртывания крови — целесообразно провести исследование гемостаза.



- беременность, возникшая на фоне применения внутриматочных контрацептивов<sup>h</sup>;
- беременность, возникшая после применения гормональных контрацептивных средств<sup>i</sup>

Кроме того, инструкции к препаратам для прерывания беременности содержат **относительные противопоказания** к использованию препаратов, которые следует учитывать при их назначении.

## Требования к медицинскому работнику и медицинскому учреждению для проведения медикаментозного аборта

**Основные требования для проведения медикаментозного аборта** — наличие подготовленного медперсонала и необходимых лекарственных средств (мифепристона и мизопростола).

Медицинский персонал должен состоять из квалифицированных консультантов и врачей/медицинских работников, которые смогут определить, показан ли данный метод женщине, убедиться в успешности проведения процедуры, направить женщину в соответствующее учреждение и/или оказать ей неотложную медицинскую помощь, для которой могут потребоваться: малая операционная с оборудованием для выполнения вакуум-аспирации или кюретажа; операционный инструментарий; наркозно-дыхательная аппаратура. Медицинские работники должны уметь определять срок беременности на основании соответствующего анамнеза, симптомов и результатов медицинского обследования. Медицинские работники клиники, в которой проводится медикаментозное прерывание беременности, должны быть хорошо осведомлены о применяемых препаратах, а также о протоколе медикаментозного прерывания беременности.

## Последовательность выполнения протокола медикаментозного прерывания беременности в I триместре

### I-й визит

#### Консультация

Во время первого визита пациентка информируется о возможных методах прерывания беременности. Следует подчеркнуть, что предоставление соответствующей информации является неотъемлемой составляющей качественного медицинского обслуживания женщин. Информация должна быть максимально полной и доступной для восприятия, а сам процесс консультирования должен происходить в приватной обстановке с соблюдением принципов конфиденциальности. Всем проводится обяза-

тельное консультирование по вопросам использования методов контрацепции. Каждая женщина должна быть информирована о том, что в течение 14 дней после проведения аборта могут произойти восстановление овуляции и риск наступления последующей беременности. Целесообразно назначение оральных контрацептивов, выбор которых осуществляют в соответствии с общепринятыми рекомендациями. Женщины, поступающие в медицинскую организацию по поводу проведения медикаментозного аборта, могут начинать использовать контрацептивы — в виде таблеток, инъекций и имплантатов — в день приёма мизопростола. Презервативы, противозачаточные гели и пенки, шеечные колпачки и диафрагмы можно начинать использовать сразу после возобновления половой жизни. Женщинам, которые планируют использовать внутриматочную спираль, рекомендуется установить её после завершения аборта.

#### Обследование

Цель — диагностика беременности, определение срока и подтверждение локализации плодного яйца в полости матки, лабораторный скрининг. Рекомендуемый объём обследования:

- 1) сбор анамнеза, в том числе информации о дате первого дня последней нормальной менструации, характеристике менструального цикла, используемых методах контрацепции, выявление противопоказаний к медикаментозному или хирургическому аборту, факторов риска и осложнений процедуры;
- 2) физикальное обследование с определением базовых показателей: АД, пульс, ЧД, температура тела; пальпация живота;
- 3) гинекологическое обследование путём бимануального осмотра, определение размеров матки и ранних признаков беременности;
- 4) ультразвуковое исследование органов малого таза с определением размеров матки, визуализацией плодного яйца в полости матки; определение размеров плодного яйца и установление срока беременности. В случае затруднения визуализации при ультразвуковом исследовании плодного яйца в полости матки необходимо провести анализ крови с измерением уровня  $\beta$ -ХГЧ в сыворотке крови для подтверждения факта беременности. Если беременность подтверждена лабораторно, но плодное яйцо не визуализируется, необходима дальнейшая тактика как для пациенток с подозрением на внематочную беременность;
- 5) лабораторные исследования перед прерыванием беременности проводятся в объёме, предусмотренном приказом Минздрава России от 1 ноября 2012 года №572 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)"».

Дополнительное обследование (исследование свёртывающей системы крови, биохимический анализ мочи, исследование на инфекции, передающиеся половым путём, и др.) перед прерыванием беременности проводится по показаниям при наличии клинических признаков заболеваний и состояний, которые могут оказать влияние на течение и исход аборта.

При желании женщины и отсутствии противопоказаний к медикаментозному аборту пациентку информируют об особенностях действия препаратов, сути метода, длительности проведения аборта, возможных побочных эффектах, осложнениях и необходимости строго следовать врачебным рекомендациям.



## 2-й ВИЗИТ

Женщина, пришедшая на 2-й визит, должна принять решение относительно беременности. В случае принятия решения о сохранении беременности необходимо провести комплекс клиничко-лабораторного обследования для женщин, вставших на учёт по поводу беременности. При принятии окончательного решения о прерывании беременности необходимо, чтобы пациентка на основе проведённого консультирования выбрала метод прерывания беременности. Необходимым условием перед проведением медикаментозного прерывания беременности является получение информированного согласия пациентки на прерывание беременности выбранным методом.

**Информированное согласие**

Включает в себя принятие женщиной решения о прерывании беременности медикаментозным способом, согласие на применение лекарственных препаратов. Бланк информированного согласия (Приложение 2\*) содержит информацию о возможных осложнениях медикаментозного прерывания беременности (отсутствие аборта и необходимость вакуум-аспирации, болевые ощущения, кровянистые выделения и т.д.), неотложных состояниях и тактике действий. Приводится контактный телефон, по которому пациентка может в любое время связаться с врачом в случае необходимости.

Для прерывания беременности пациентка во время 2-го визита в присутствии врача принимает первый препарат из комбинации ЛС: мифепристон однократно внутрь в дозе 200 мг (1 таблетка) согласно рекомендациям ВОЗ (2012) или 600 мг (3 таблетки) согласно инструкции препарата. Мифепристон в дозе 200 мг обладает сопоставимой эффективностью с дозой 600 мг (уровень доказательности IA)<sup>40,51,55</sup>.

Динамическое наблюдение за пациенткой осуществляется врачом в течение 1–2 ч после приёма препарата, затем

\* Рекоменгуемый образец добровольного информированного согласия на медикаментозное прерывание беременности является дополнением к информированному добровольному согласию на проведение искусственного прерывания беременности при сроке до 12 нед, утверждённому приказом Минздравсоцразвития России от 17.05.07 №335. Приложения см. на сайте <http://ivo.garant.ru/#/document/713033880>.

Схемы медикаментозного аборта в первом триместре, имеющие доказанную эффективность (ВОЗ, 2014)<sup>57</sup>

| Режимы                                                                                                                            | Сроки      | Критерии доказательности | Настоятельность рекомендаций |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------|------------------------------|
| Мифепристон 200 мг <i>per os</i><br>Мизопростол 400 мкг <i>per os</i><br>(или вагинально, буккально, сублингвально) через 24–48 ч | До 49 дней | A                        | Высокая                      |
| Мифепристон 200 мг <i>per os</i><br>Мизопростол 800 мкг вагинально (или под язык или буккально) через 24–48 ч                     | 50–63 дней | A                        | Высокая                      |

[ При сроке 3–4 нед у 95% пациенток аборт протекает как обычная менструация. С увеличением срока отмечаются более обильные кровянистые выделения, в связи с чем у 3–5% пациенток может возникнуть необходимость в гемостатической терапии. ]

пациентка отпускается домой с предоставлением ей контактов для общения с медицинским персоналом при необходимости.

## 3-й ВИЗИТ

Следующий визит осуществляется через 24–48 ч после приёма мифепристона.

На визите у врача пациентка принимает второй препарат из комбинации лекарственных средств: мизопростол 400 мкг (2 таблетки) внутрь при сроке до 49 дней или 800 мкг (4 таблетки) сублингвально, буккально или вагинально при задержке до 63 дней.

Динамическое наблюдение за пациенткой осуществляется в течение 3–4 ч после приёма мизопростола. После приёма мизопростола у большинства пациенток начинаются кровянистые выделения. Если через 3–4 ч наблюдения в клинике кровянистые выделения из половых путей не начались, назначают повторную дозу мизопростола 400 мкг перорально или сублингвально, пациентку оставляют под наблюдением ещё на 1–1,5 ч.

Таким образом, общая доза мизопростола может составлять 400–800 мкг.

Клинические проявления медикаментозного аборта аналогичны проявлениям

самопроизвольного аборта и включают схваткообразную боль, обусловленную сокращением матки, и длительное менструальноподобное кровотечение. Кровотечение длится в среднем 7–9 дней, но изредка сукровичные выделения могут продолжаться до следующей менструации<sup>4,7,16,18,25</sup>. При сроке беременности 3–4 нед у 95% пациенток аборт протекает как обычная менструация. С увеличением срока беременности отмечаются более обильные кровянистые выделения, чем во время менструации, в связи с чем у 3–5% пациенток может возникнуть необходимость в проведении гемостатической терапии.

После проведения медикаментозного прерывания беременности крайне редки тяжёлые осложнения, требующие оказания неотложной медицинской помощи или переливания крови, но все женщины, которым проводится медикаментозный аборт, должны знать, в какое учреждение следует обращаться при возникновении каких-либо осложнений.

Использование гормональной контрацепции может быть начато в день приёма мифепристона или мизопростола<sup>10,12,17,20,29,32,55</sup>. Во время проведения медикаментозного аборта женщинам с резус-отрицательной принадлежностью крови с целью профилактики возможной

резус-сенсibilизации рекомендуется введение антирезусного иммуноглобулина (уровень доказательности IIB)<sup>25, 44, 45, 54, 57, 58</sup>.

## Ч-Й ВИЗИТ

Контрольный визит для оценки эффективности медикаментозного аборта необходимо проводить не ранее 14-го дня от приёма мифепристона. Более ранняя оценка эффективности метода может привести к увеличению ложной диагностики несостоявшегося аборта.

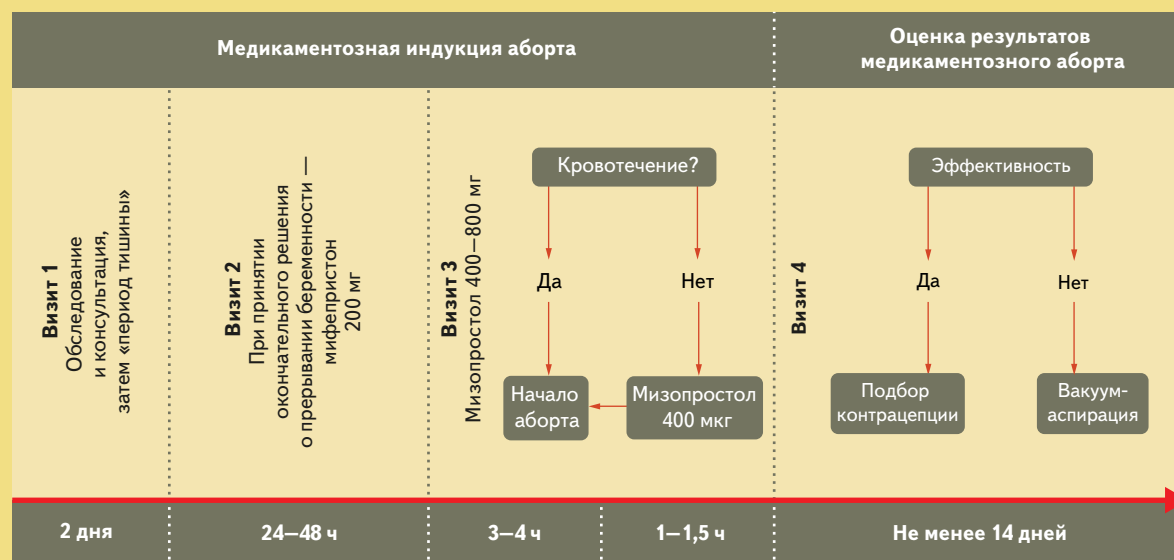
Проводятся оценка общего состояния, гинекологический осмотр. Обращают внимание на характер и интенсивность кровянистых выделений, абдоминальные боли, слабость, наличие гипертермии. Оценивают состояние внутренних половых органов (шейка матки, размеры и консистенция матки, состояние придатков, болезненные ощущения во время гинекологического исследования).

Оценка эффективности метода осуществляется на основании констатации положительного исхода, подтверждённого гинекологическим осмотром (нормальные размеры матки, отсутствие болезненных ощущений, незначительные слизисто-кровянистые выделения), ультразвуковым исследованием (отсутствие плодного яйца в матке, а также его элементов и состояние эндометрия) и клинического обследования (снижение уровня  $\beta$ -ХГЧ в периферической крови). По показаниям может быть выполнен общий анализ крови.

В случае выявления неэффективности медикаментозного аборта (неполный аборт или прогрессирующая беременность) на контрольном визите женщине проводится вакуум-аспирация содержимого полости матки.

Во время контрольного визита пациентки обсуждаются вопросы контрацепции и реабилитационные мероприятия (по показаниям), если они по каким-либо причинам не были обсуждены ранее.

# АЛГОРИТМ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ В I ТРИМЕСТРЕ



[ Контрольный визит для оценки эффективности медикаментозного аборта необходимо проводить не ранее 14-го дня от приёма мифепристона. Оценку делают на основании заключения гинекологического осмотра, УЗИ и клинического обследования. Ранняя оценка эффективности может привести к увеличению ложной диагностики несостоявшегося аборта. ]



## Возможные осложнения и побочные эффекты медикаментозного прерывания беременности, методы их купирования

Большинство пациенток (85%) не предъявляют каких-либо жалоб. Побочные реакции (тошнота, рвота, диарея, слабость, головокружение, лихорадка) могут отмечаться у 2–10% женщин. Осложнениями медикаментозного прерывания беременности являются неполный аборт и прогрессирующая беременность. Частота инфекционных осложнений (эндометрит) после медикаментозного аборта составляет менее 1%.

Наиболее типичными являются два побочных эффекта — боль (связана со спастическим сокращением матки) и вагинальное кровотечение. Эти симптомы ожидаемы и связаны с самим процессом прерывания беременности. До того как пациентка покинет клинику, ей дают обезболивающее средство либо рецепт на него. Её также нужно проинформировать о том, что в случае очень сильного кровотечения или стойкого повышения температуры ей следует обратиться за медицинской помощью (в ту же клинику либо в учреждение, где ей будет оказана неотложная медицинская помощь).

### Боль

Жалобы на боль, восприятие боли и потребность в обезболивании значительно варьируются. Большинство женщин отмечают незначительную боль, и приблизительно половина женщин нуждается в обезболивании. Боль быстро проходит после изгнания продуктов зачатия и лишь в редких случаях указывает на необходимость хирургического вмешательства. При интенсивных абдоминальных болях внизу живота, обусловленных маточными сокращениями, встречающихся в 5–15% случаев, применяются обезболивающие (препараты метамизола натрия) или спазмолитические (дротаверин) средства.

Согласно рекомендациям ВОЗ, ACOG, RCOG и NAF, ибупрофен уменьшает боль, обусловленную сокращением матки, которая может сопутствовать медикаментозному аборту<sup>25,37,42,44,54</sup>.

### Кровотечение

Кровотечение при медикаментозном аборте будет более сильным и длительным, чем обычная менструация, но это, как правило, не сказывается на уровне гемоглобина. Общий объём кровопотери связан со сроком беременности. При интенсивной кровопотере (частота 0,3–2,6%) более физиологической нормы (100–150 мл) проводится медикаментозная кровоостанавливающая терапия, включая утеротонические средства. Согласно рекомендациям ВОЗ, обильным кровотечением считается в том случае, если в течение часа полностью пропитываются кровью две гигиенические прокладки максимального размера и это продолжается два часа подряд и более («тест с проклад-

ками»). При констатации кровотечения требуется проведение хирургического гемостаза (вакуумная аспирация) с последующей медикаментозной терапией, интенсивность которой зависит от состояния пациентки. Необходимость в хирургической ревизии полости матки для остановки кровотечения возникает примерно в 0,2–1% случаев. Потребность в переливании крови — 0,1–0,25%<sup>54</sup>.

### Неполный аборт

При неудачном исходе медикаментозного аборта (неполный аборт), который может наблюдаться в 2–5% случаев, должно быть произведено хирургическое прерывание беременности — вакуум-аспирация или инструментальное удаление плодного яйца с последующим гистологическим исследованием полученного материала.

Результаты отдалённых наблюдений после медикаментозного аборта показали, что применение мифепристона не вызывает нарушений менструального цикла и вероятность его негативного влияния на репродуктивную функцию практически отсутствует.

### Прогрессирующая беременность

Прогрессирующая беременность встречается менее чем в 1% при рекомендованном режиме дозирования препаратов. В тех случаях, когда женщина меняет своё решение относительно аборта при продолжающейся беременности, или в редких случаях, когда врач не диагностировал прогрессирующую беременность во время контрольного посещения, беременность может развиваться до полного созревания плода. Ни мифепристон, ни мизопропрост в эксперименте не проявили тератогенного действия. Имеется сообщение о 14 случаях развития пороков плода после медикаментозного аборта. Определить, связаны ли пороки развития с проведением медикаментозного аборта или нет, невозможно, поскольку частота их в популяции составляет примерно 2 случая на 100 родов. В то время как относительный риск развития врождённых пороков представляется реальным, абсолютный риск, по данным эпидемиологических исследований, достаточно низок (менее 10 случаев врождённых пороков развития на 1000 живорождённых детей, подвергшихся воздействию мизопроста в внутриутробно). Поскольку имеющиеся данные ограничены и не позволяют сделать окончательные выводы по вопросу безопасности препаратов мифепристона/мизопроста в I триместре для плода, по рекомендациям международных экспертов рекомендуется прерывание беременности, развивающейся после медикаментозного аборта<sup>30,42,54</sup>.

[ Необходимость в хирургической ревизии полости матки для остановки кровотечения возникает примерно в 0,2–1% случаев. Потребность в переливании крови — 0,1–0,25%. ]



В случае настойчивого желания пациентки сохранить беременность после неудавшегося медикаментозного аборта следует повторно провести беседу о рисках для плода после приёма препаратов для аборта и подписать у пациентки информированное согласие, где указано, что она предупреждена о возможном тератогенном влиянии препаратов.

## Озноб, температура

Мизопростол иногда вызывает повышение температуры, высокая температура обычно держится не более 2 ч. Воспаление матки/органов малого таза при медикаментозном аборте наблюдается редко, но если температура держится в течение нескольких дней или появляется через несколько дней после приёма простагландина, то это может указывать на наличие инфекции. Необходимо проинструктировать пациентку относительно того, что ей следует позвонить в клинику, если высокая температура держится более 4 ч или появляется позже, чем через сутки после приёма мизопростола.

## Инфекционные осложнения

Так как медикаментозный аборт — процедура неинвазивная, то риск развития инфекционно-воспалительных осложнений крайне низок (менее 1%)<sup>48</sup>. FDA и ВОЗ не рекомендуют назначать антибиотики в плановом порядке при проведении медикаментозного аборта (уровень доказательности IIB)<sup>54</sup>, RCOG (2012) рекомендует проведение антибиотикопрофилактики, особенно пациенткам группы риска инфекционных осложнений<sup>9,24,36,41</sup>.

### Группа риска инфекционных осложнений:

- пациентки, у которых хламидийная инфекция была выявлена в течение последних 12 мес без подтверждения её эрадикации;
- лица, у половых партнёров которых выявлена хламидийная инфекция;
- диагностированный бактериальный вагиноз (независимо от наличия или отсутствия клинической картины);
- женщины, имеющие два и более половых партнёров в течение последних 6 мес;
- женщины моложе 25 лет;
- внутриматочные манипуляции в анамнезе;
- низкий социально-экономический статус.

### Рекомендуемые схемы:

Для женщин, не обследованных на хламидийную инфекцию: Азитромицин (капсулы или таблетки 1 г внутрь) в день аборта (в день приёма мизопростола) в сочетании с метронидазолом (1 г ректально или внутрь) до или во время аборта.

### или

Доксициклин (капсулы 100 мг 2 раза в день в течение 7 дней), начиная со дня аборта, в сочетании с метронидазолом (1 г ректально или внутрь) до или во время аборта.

Для женщин, у которых не выявлено хламидийной инфекции: Метронидазол (1 г внутрь) до или во время аборта.

## Тошнота, рвота

При проведении медикаментозного аборта тошнота наблюдается приблизительно у половины женщин, а рвота — менее чем у трети пациенток. Эти симптомы, как правило, связаны с беременностью и приёмом препаратов, вызывающих аборт. Эти симптомы могут появиться или усугубиться после приёма мифепристона и, как правило, проходят через несколько часов после приёма мизопростола.

При возникновении рвоты ранее чем через 1 ч после приёма мифепристона приём препарата следует повторить в той же дозе. Если у пациентки выражен ранний токсикоз беременности, то перед приёмом препарата следует применять метоклопрамид (1 таблетку), через 30 мин принять пищу, а затем мифепристон.

## Головокружения, обмороки

Эти симптомы наблюдаются менее чем у четверти женщин. Они, как правило, проходят без лечения, самопроизвольно и лучше всего лечатся симптоматически.

## Диарея

Быстропроходящая диарея отмечается после приёма мизопростола менее чем у четверти женщин.

## Аллергические реакции

В редких случаях после приёма мифепристона отмечается аллергическая реакция в виде кожной сыпи, в связи с чем необходимо применение антигистаминных средств в стандартных разовых или курсовых дозировках.

## Заключение

Настоящими клиническими рекомендациями (протоколом лечения) использование медикаментозного прерывания беременности разрешено в сроках до 63 дней аменореи в амбу-

[ Мизопростол иногда вызывает повышение температуры, но она обычно появляется быстро и держится не более 2 ч. Если высокая температура сохраняется в течение нескольких дней или появляется через несколько дней после приёма простагландина, это может указывать на наличие инфекции. ]



латорных условиях, что обосновано высокой степенью доказательности его эффективности и безопасности, опираясь на многочисленные исследования, рекомендации профессиональных сообществ других стран (RCOG, ACOG) и ВОЗ (2012)<sup>25,44,54, 57</sup>, а также имеющийся опыт ряда регионов Российской Федерации<sup>3</sup>.

Самым распространённым способом прерывания беременности в России до настоящего времени остаётся метод дилатации и кюретажа (до 80%), который ВОЗ допускает только в исключительных случаях, когда нет возможности применить более щадящие методы.

Согласно рекомендациям ВОЗ (2012), предпочтительными методами выполнения прерывания беременности в I триместре являются аспирация (мануальная или электрическая) и медикаментозный аборт (применение мифепристона с мизопростолом)<sup>54, 57, 58</sup>. Более 90% всех абортов в России выполняются на сроке до 12 нед беременности, но только 23% из них — до 6 нед, хотя известно, что наименьшее число и тяжесть осложнений отмечается при прерывании беременности в ранние сроки, при этом медикаментозные аборты в основном осуществляются в коммерческих структурах<sup>5,9,22</sup>. Следует также отметить: аборты, выполненные методом вакуум-аспирации, составляют лишь 20–25%<sup>5</sup>. Государственные учреждения здравоохранения продолжают выполнять аборт хирургическим методом, несмотря на его вредные последствия для репродуктивного здоровья. Этот метод необходимо исключить из повседневной клинической практики.

ВОЗ и NAF дают основания для более широкого использования современных протоколов медикаментозного аборта в клинической практике<sup>42,54</sup>. Опыт зарубежных организаций, а также ряда регионов России подтверждает, что доступность безопасного аборта не приводит к увеличению абортов в регионах, а количество осложнений и материнской смертности значительно снижается<sup>25,42,44,54</sup>.



Библиографию см. на с. 146–150.

## Уважаемые читатели!

Предлагаем вам оформить подписку  
на журнал «StatusPraesens.  
Акушерство, гинекология, бесплодный брак»  
2016 год!

Стоимость подписки на 2016 год составляет 1200 руб. — 6 номеров для физических лиц и 1440 руб. для юридических лиц. Для оформления подписки на юридическое лицо просьба связаться с менеджером по подписке Митрошенковой Юлией по телефону +7 (499) 346 3902, доб. 503. Подписаться на журнал можно в течение всего года, и мы вышлем вам все номера, которые уже появились в продаже за указанный период. Вы также можете оформить подписку на любой номер журнала, указав в назначении платежа, какой именно номер вы хотели бы получить. Стоимость одного номера составляет 200 руб.\*

### ВАРИАНТ №1. РЕДАКЦИОННАЯ ПОДПИСКА

1. Скачать и заполнить квитанцию на оплату на сайте [www.praesens.ru/89](http://www.praesens.ru/89).
  2. Оплатив квитанцию в любом банке, следовать инструкции на сайте.
  3. Ожидать получения журнала по почте бандеролью.
- Кроме того, оформить редакционную подписку можно на любом мероприятии StatusPraesens, а также непосредственно в редакции SP по адресу: Москва, ул. Б. Почтовая, д. 26в, стр. 2, оф. 613–618.

Реклама

### ВАРИАНТ №2. ПОДПИСКА ЧЕРЕЗ ПОДПИСНОЙ КАТАЛОГ

Подписаться на журнал StatusPraesens можно на «Почте России»  
Каталог Агентства «Роспечать. Раздел «Журналы России»  
Номер рубрики: 1022 — «Здравоохранение. Медицина. Научные издания»  
Индекс издания: 25135

StatusPraesens — журнал с уникальным форматом подачи информации, ориентированной только и исключительно на практические интересы врача. В 2015 году в рейтинге отраслевых изданий для акушеров-гинекологов, подготовленном аналитической компанией Synovate Comcon, журнал StatusPraesens занял первое место по показателю «Чтение от корки до корки».

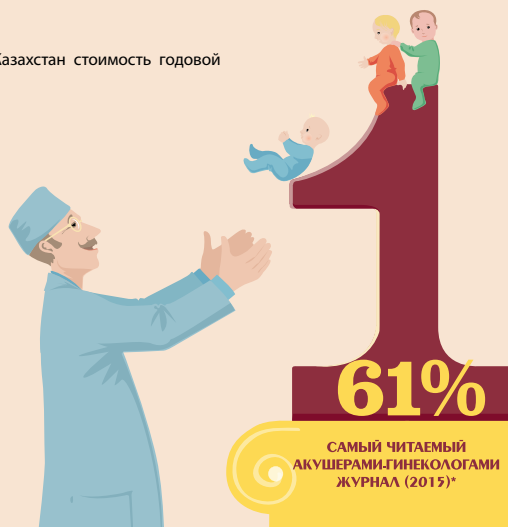
\* Для жителей республик Беларусь и Казахстан стоимость годовой подписки составляет 2400 руб.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ №ФС 77-34773 от 23.12.2008 г.

### Наши контакты

+7 (499) 346 3902  
ova@praesens.ru  
[www.praesens.ru](http://www.praesens.ru)  
vk.com/praesens  
105005, Москва, а/я 164,  
StatusPraesens

StatusPraesens  
Profmedia



САМЫЙ ЧИТАЕМЫЙ  
АКУШЕРАМИ, ГИНЕКОЛОГАМИ  
ЖУРНАЛ (2015)\*

## Литература и источники:

### Новости

1. Международное агентство по изучению рака даёт оценку употреблению красного мяса и мясной продукции. — URL: <http://who.int/mediacentre/news/releases/2015/cancer-red-meat/rn>.
2. Вопросы и ответы о канцерогенности красного мяса и мясной продукции. — URL: <http://who.int/features/qa/cancer-red-meat/rn>.
3. Заявление ВОЗ о связи между переработанным мясом и колоректальным раком. — URL: <http://who.int/mediacentre/news/statements/2015/processed-meat-cancer/rn>.
4. Liu Y.Y., Wang Y., Walsh T.R. et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study // *Lancet Infect. Dis.* 2015. [Epub ahead of print.] [PMID: 26603172]
5. Webb H.E., Granier S.A., Marault M. Dissemination of the mcr-1 colistin resistance gene // *Lancet Infect. Dis.* 2015. [Epub ahead of print.] [PMID: 26711363]
6. National risk register of civil emergencies, 2015 ed. — URL: [https://gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/419549/20150331\\_2015-NRR-WA\\_Final.pdf](https://gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/419549/20150331_2015-NRR-WA_Final.pdf).
7. As Zika virus spreads, El Salvador asks women not to get pregnant until 2018. — URL: [https://washingtonpost.com/world/the\\_americas/as-zika-virus-spreads-el-salvador-asks-women-not-to-get-pregnant-until-2018/2016/01/22/1dc2dadcc11f-11e5-98c8-7fab78677d51\\_story.html?tid=sm\\_tw](https://washingtonpost.com/world/the_americas/as-zika-virus-spreads-el-salvador-asks-women-not-to-get-pregnant-until-2018/2016/01/22/1dc2dadcc11f-11e5-98c8-7fab78677d51_story.html?tid=sm_tw).
8. Zika Virus Transmission. — URL: <http://cdc.gov/zika/transmission/index.html>.
9. Болезнь, вызванная вирусом Зика. — URL: <http://who.int/mediacentre/factsheets/zika/rn>.
10. Путин поручил не допустить распространения вируса Зика в РФ. — URL: <http://tass.ru/obschestvo/2618390>.

### «Apgar wars» Кузнецов П.А., Князев С.А., Катаева О.А.

1. Браун К. Руководство к акушерству. СПб.: Тип. библиотеки медицинских наук доктора М. Хаана, 1860. 1192 с.
2. Дейч К.Ф. фон. Совет матерям или необходимые наставления беременным, роженицам и родильницам с присовокуплением правил первого физического воспитания детей, ухода за больными детьми, календаря беременности и двух рисунков. М.: Тип. Шюман и Глушков, 1866. 212 с.
3. Хотовицкий С.Ф. Педиатрика. СПб.: Типография Э. Праца, 1847. 858 с.
4. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant // *Curr. Res. Anesth. Analg.* 1953. Vol. 32. №4. P. 260–267. [PMID: 13083014]
5. Schultze B.S. Der Scheintod Neugeborener. Jena: Mauke, 1871. 209 p.
6. Apgar V. The newborn (Apgar) scoring system. Reflections and advice // *Pediatr. Clin. North Am.* 1966. Vol. 13. №3. P. 645–650. [PMID: 5946299]
7. Hogg F.S. Notes and Queries-Obituary: Mr. Charles E. Apgar // *J. R. Astron. Soc. Can.* 1950. Vol. 44. P. 247.
8. The Virginia Apgar Papers: Biographical Information. — URL: <http://profiles.nlm.nih.gov/CP/Views/Exhibit/narrative/biographical.html>.
9. Apgar V., Holaday D.A., James L.S. et al. Evaluation of the newborn infant-second report // *JAMA.* 1958. Vol. 168. №15. P. 1985–1988. [PMID: 13598635]
10. Рядова Н.С. Сопоставительный анализ аргументативных стратегий политического дискурса в кризисной ситуации (на материале речей президентов США и России): автореф. дис. ... канд. филол. наук. М., 2013. 28 с.
11. Neonatal Encephalopathy and Neurologic Outcome. 2nd ed. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 2014. 236 p.
12. The Apgar Score // The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn, 2015. — URL: <http://acog.org/Resources-And-Publications/Committee-Opinions/>

Committee-on-Obstetric-Practice/The-Apgar-Score.  
13. Kattwinkel J. Textbook of Neonatal Resuscitation. 6th ed. American Academy of Pediatrics and American Heart Association, 2011. 328 p.

### «Фитоэстрогены: ложный донос на доброго соседа» Радзинский В.Е., Беттихер О.А., Симоновская Х.Ю., Добрецова Т.А.

1. EFSA FIP (Food Ingredients and Packaging), 2015. Risk assessment for peri- and post-menopausal women taking food supplements containing isolated isoflavones // *EFSA J.* 2015. Vol. 13. №10. P. 42–46.
2. Barrett J. Phytoestrogens. Friends or foes? // *Environ. Health Perspect.* 1996. Vol. 104. №5. P. 478–482. [PMID: 8743433]
3. Doerge D.R., Sheehan D.M. Goitrogenic and estrogenic activity of soy isoflavones // *Environ. Health Perspect.* 2002. Vol. 110. №3. P. 349–353. [PMID: 12060828]
4. Isoflavones in food supplements for post-menopausal women: no evidence of harm, 21 October 2015. Food ingredients and packaging. — URL: <http://efsa.europa.eu/en/press/news/151021>.
5. Comhaire F.H., Depuyere H.T. Hormones, herbal preparations and nutraceuticals for a better life after the menopause: part II // *Climacteric.* 2015. Vol. 18. №3. P. 364–371. [PMID: 25668332]
6. Taku K., Melby M.K., Kronenberg F. et al. Extracted or synthesized soybean isoflavones reduce menopausal hot flash frequency and severity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Menopause.* 2012. Vol. 19. №7. P. 776–790. [PMID: 22433977]
7. Li S.H., Liu X.X., Bai Y.Y. et al. Effect of oral isoflavone supplementation on vascular endothelial function in postmenopausal women: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials // *Am. J. Clin. Nutr.* 2010. Vol. 91. №2. P. 480–486. [PMID: 19923372]
8. Chan Y.H., Lam T.H., Lau K.K. et al. Dietary intake of phytoestrogen is associated with increased circulating endothelial progenitor cells in patients with cardiovascular disease // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2011. Vol. 18. №3. P. 360–368. [PMID: 21450646]
9. Hodis H.N., Mack W.J., Kono N. et al. Isoflavone soy protein supplementation and atherosclerosis progression in healthy postmenopausal women: a randomized controlled trial // *Stroke.* 2011. Vol. 42. №11. P. 3168–3175. [PMID: 21903957]
10. Hodis H.N., Mack W.J. A “window of opportunity”: the reduction of coronary heart disease and total mortality with menopausal therapies is age- and time-dependent // *Brain Res.* 2011. Vol. 1379. P. 244–252. [PMID: 20977895]
11. Messina M. Soy foods, isoflavones, and the health of postmenopausal women // *Am. J. Clin. Nutr.* 2014. Vol. 100. P. 423S–430S. [PMID: 24898224]
12. Carbonel A.A., Calió M.L., Santos M.A. et al. Soybean isoflavones attenuate the expression of genes related to endometrial cancer risk // *Climacteric.* 2015. Vol. 18. №3. P. 389–398. [PMID: 25242508]
13. Qin W., Zhu W., Shi H. et al. Soy isoflavones have an antiestrogenic effect and alter mammary promoter hypermethylation in healthy premenopausal women // *Nutr. Cancer.* 2009. Vol. 61. №2. P. 238–244. [PMID: 19235040]
14. Ganai A.A., Farooqi H. Bioactivity of genistein: A review of in vitro and in vivo studies // *Pharmacotherapy.* 2015. Vol. 76. P. 30–38. [PMID: 26653547]
15. Isolated isoflavones are not without risk. Updated BfR Expert Opinion № 039/2007, 3 April 2007. — URL: [http://bfr.bund.de/cm/349/isolated\\_isoflavones\\_are\\_not\\_without\\_risk.pdf](http://bfr.bund.de/cm/349/isolated_isoflavones_are_not_without_risk.pdf).
16. Радзинский В.Е., Михайленко Е.Т., Захаров К.А. Лекарственные растения в акушерстве и гинекологии: Справочник. 6-е изд. М.: МИА, 2006. 320 с.
17. Ghazanzarfar M., Sadeghi R., Latifnejad Roudsari R. et al. Effects of red clover on hot flash and circulating hormone concentrations in menopausal women: a systematic review and meta-analysis // *Avicenna J. Phytomed.* 2015. Vol. 5. №6. P. 498–511. [PMID: 26693407]
18. Стратегии обеспечения безопасности пищевой продукции. Федеральное министерство продовольствия, сельского хозяйства и защиты прав потребителей. — URL: [http://bmel.de/SharedDocs/Downloads/EN/Publications/Russian/FoodSafetyStrategiesRussian.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://bmel.de/SharedDocs/Downloads/EN/Publications/Russian/FoodSafetyStrategiesRussian.pdf?__blob=publicationFile).
19. О переговорах с Председателем Комиссии «Кодекс Алиментариус» 18.09.2015. — URL: [http://rospotrebnadzor.ru/region/rss/rss.php?ELEMENT\\_ID=4200](http://rospotrebnadzor.ru/region/rss/rss.php?ELEMENT_ID=4200).
20. Балан В.Е., Рафаэлян И.В., Левкович Е.А. и др. Особенности длительного применения фитоэстрогенов для лечения пациенток с климактерическим синдромом // *Рос. вестн. акуш.-гн.* 2013. №5. С. 58–62.

URL: [http://rospotrebnadzor.ru/region/rss/rss.php?ELEMENT\\_ID=4200](http://rospotrebnadzor.ru/region/rss/rss.php?ELEMENT_ID=4200).  
20. Балан В.Е., Рафаэлян И.В., Левкович Е.А. и др. Особенности длительного применения фитоэстрогенов для лечения пациенток с климактерическим синдромом // *Рос. вестн. акуш.-гн.* 2013. №5. С. 58–62.  
«Сегодня. Завтра будет поздно»  
Ледина А.В., Добрецова Т.А., Мартынова М.А., Рябинкина Т.С.

1. Clappaert S. Q&A: “There is Nothing Worse Than Holding a Dying Woman in Your Arms” // *IPS News.* 2013. — URL: <http://ipsnews.net/2013/01/qa-there-is-nothing-worse-than-holding-a-dying-woman-in-your-arms>.
2. Вирус папилломы человека (ВПЧ) и рак шейки матки: Информационный бюллетень ВОЗ №380. — URL: <http://who.int/mediacentre/factsheets/fs380/rn>.
3. Bruni L., Barrionuevo-Rosas L., Albero G. et al. Human Papillomavirus and Related Diseases in the World: Summary Report 2015–12-23. Geneva: ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre), 2015. 269 p.
4. Белоконова О. Раковый вирус. Быстрое открытие медленного вируса (Нобелевская премия по физиологии и медицине 2008 года) // *Наука и жизнь.* 2008. №11. С. 52–55.
5. Научные открытия России: Государственный реестр открытий СССР. — URL: <https://archive.is/20120714024507/ross-nauka.narod.ru/03/03-053.html>.
6. Gallo R.C. Research and discovery of the first human cancer virus, HTLV-1 // *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2011. Vol. 24 (4). P. 559–565. [PMID: 2127321]
7. Gross G. Genitoanal human papillomavirus infection and associated neoplasias // *Curr. Probl. Dermatol.* 2014. Vol. 45. P. 98–122. [PMID: 24643181]
8. Martel C. de, Ferlay J., Franceschi S. et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis // *Lancet Oncol.* 2012. Vol. 13 (6). P. 607–615. [PMID: 22575588]
9. Saracci R., Wild C. International Agency for Research on Cancer: the first 50 years, 1965–2015. Geneva: IARC Library Cataloguing in Publication Data, 2015. 260 p.
10. Russian Federation Human Papillomavirus and Related Cancers, Fact Sheet 2015. — URL: [https://hpvcentre.net/statistics/reports/RUS\\_FS.pdf](https://hpvcentre.net/statistics/reports/RUS_FS.pdf).
11. Foresta C., Noventa M., De Toni L. et al. HPV-DNA sperm infection and infertility: from a systematic literature review to a possible clinical management proposal // *Andrology.* 2015. Vol. 3 (2). P. 163–173. [PMID: 25270519]
12. Lu D., Sundström K., Sparén P. et al. Bereavement Is Associated with an Increased Risk of HPV Infection and Cervical Cancer: An Epidemiological Study in Sweden // *Cancer. Res.* 2016. Vol. 76 (3). P. 643–651. [PMID: 26634926]
13. Gizzo S., Ferrari B., Noventa M. et al. Male and couple fertility impairment due to HPV-DNA sperm infection: update on molecular mechanism and clinical impact—systematic review // *Biomed. Res. Int.* 2014. Vol. 2014. P. 230263. [PMID: 24783196]
14. Garolla A., Pizzol D., Bertoldo A. et al. Sperm viral infection and male infertility: focus on HBV, HCV, HIV, HPV, HSV, HCMV, and AAV // *J. Reprod. Immunol.* 2013. Vol. 100 (1). P. 20–29. [PMID: 23668923]
15. Schillaci R., Capra G., Bellavia C. et al. Detection of oncogenic human papillomavirus genotypes on spermatozoa from male partners of infertile couples // *Fertil. Steril.* 2013. Vol. 100 (5). P. 1236–1240. [PMID: 23891022]
16. Weyn C., Vanderwinden J.M., Rasschaert J. et al. Regulation of human papillomavirus type 16 early gene expression in trophoblastic and cervical cells // *Virology.* 2011. Vol. 412 (1). P. 146–155. [PMID: 21276600]
17. Foresta C., Pizzol D., Bertoldo A. et al. Semen washing procedures do not eliminate human papilloma virus sperm infection in infertile patients // *Fertil. Steril.* 2011. Vol. 96 (5). P. 1077–1082.
18. Ingles D.J., Pierce Campbell C.M., Messina J.A. et al. Human papillomavirus virus (HPV) genotype- and age-specific analyses of external genital lesions among men in the HPV Infection in Men (HIM) Study // *J. Infect. Dis.* 2015. Vol. 211 (7). P. 1060–1067. [PMID: 25344518]
19. Flaherty A., Kim T., Giuliano A. et al. Implications for human papillomavirus in penile cancer // *Urol. Oncol.* 2014. Vol. 32 (1). P. e1–e8. [PMID: 24239463]

20. Lenzi A., Mirone V., Gentile V. et al. Rome Consensus Conference — statement: human papilloma virus diseases in males // *BMC Public Health.* 2013. Vol. 13. P. 117. [PMID: 23391351]
21. Key issues in HPV prevention and early diagnosis // *Proceedings Of The Symposium Held At The Royal Society For Public Health In London On 21 April 2015.* England: European MHF, 2015. 32 p.
22. Guan P., Howell-Jones R., Li N. et al. Human papillomavirus types in 115, 789 HPVpositive women: a metaanalysis from cervical infection to cancer // *Int. J. Cancer.* 2012. Vol. 131 (10). P. 2349–2359. [PMID: 22323075]
23. Ашрафян Л.А., Киселёв В.И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). — М.: Изд. Дмитрий График Групп, 2008. 216 с.
24. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: в помощь практикующему врачу. Изд. 2-е. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 192 с.
25. Rosales R., Rosales C. Immune therapy for human papillomavirus-related cancers // *World J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 5 (5). P. 1002–1019. [PMID: 25493236]
26. Arbyn M., Castellsagué X., de Sanjosé S. et al. Worldwide burden of cervical cancer in 2008 // *Ann. Oncol.* 2011. Vol. 22 (12). P. 2675–2686. [PMID: 21471563]
27. Cantley R.L., Gabrielli E., Montebelli F. et al. Ancillary studies in determining human papillomavirus status of squamous cell carcinoma of the oropharynx: a review // *Patholog. Res. Int.* 2011. Vol. 2011. P. 138469. [PMID: 21772959]
28. Нестеров И.В. Стратегия и тактика иммунотерапии вторичных иммунодефицитов с инфекционным синдромом // *Вестник МДЦХ.* 2009. №3. С. 24–32.
29. Paavonen J., Naud P., Salmerón J. et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women // *Lancet.* 2009. Vol. 374 (9686). P. 301–314. [PMID: 19586656]
30. Kjaer S.K., Sigurdsson K., Iversen O.E. et al. A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (Types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions // *Cancer Prev. Res. (Phila).* 2009. Vol. 2 (10). P. 868–878. [PMID: 19789295]
31. Dillner J. et al. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial // *BMJ.* 2010. Vol. 341. P. c3493. [PMID: 20647284]
32. Dillner J., Arbyn M., Unger E., Dillner L. Monitoring of human papillomavirus vaccination // *Clin. Exp. Immunol.* 2011. Vol. 163 (1). P. 17–25. [PMID: 21062269]
33. Bissett S.L., Draper E., Myers R.E. Cross-neutralizing antibodies elicited by the Cervarix human papillomavirus vaccine display a range of Alpha-9 inter-type specificities // *Vaccine.* 2014. Vol. 32 (10). P. 1139–1146. [PMID: 24440205]
34. Kawana K., Adachi K., Kojima S. et al. Therapeutic Human Papillomavirus (HPV) Vaccines: A Novel Approach // *Open. Virol. J.* 2012. Vol. 6. P. 264–269. [PMID: 23341862]
35. Muñoz N., Kjaer S.K., Sigurdsson K. et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women // *J. Natl. Cancer. Inst.* 2010. Vol. 102 (5). P. 325–339. [PMID: 20139221]
36. Tomljenovic L., Shaw C.A. Human papillomavirus (HPV) vaccine policy and evidence-based medicine: are they at odds? // *Ann. Med.* 2013. Vol. 45 (2). P. 182–193. [PMID: 22188159]
37. Шейка матки, вульва, вагина. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: Руководство для практикующих врачей // Под ред. Роговской С.И., Липовой Е.Б. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2014. — 832 с.
38. Viera M.H., Amini S., Huo R. et al. Herpes simplex virus and human papillomavirus genital infections: new and investigational therapeutic options // *Int. J. Dermatol.* 2010. Vol. 49 (7). P. 733–749. [PMID: 20618491]
39. Кедрова А.Г., Леваков С.А., Челнокова Н.Н. Оптимизация медикаментозной терапии начальных повреждений эпителия шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека // *Consilium medicum.* 2014. №6. С. 88–92.
40. Lasek W., Janyst M., Wolny R. et al. Immunomodulatory effects of inosine pranobex on cyto-

- kine production by human lymphocytes // *Acta. Pharm.* 2015. Vol. 65 (2). P. 171–180. [PMID: 26011933]
41. Neimark A.I., Shelkovnikova N.V., Neimark B.A., Sizov K.A. The role of human papilloma virus in development of chronic urethritis and vulvodynia in females: perspectives of immunomodulating therapy // *Urologia*. 2012. Vol. 2. P. 35–36. [PMID: 22876631]
42. Елисеева М.Ю., Манухин И.Б., Мынбаев О.А. и др. Противовирусный эффект инозина при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях // *Акушерство и гинекология*. 2012. №2. С. 107–114.
- «Огонь, мерцающий в сосудах»**  
Юренева С.В., Ильина Л.М., Эзиева З.Х.
1. Савельев В.С., Петухов В.А. Перитонит и эндотоксическая агрессия. М., 2012. 326 с.
2. Семёнов Ж.С. Диагностика и оценка результатов лечения эндотелиальной дисфункции при распространённом перитоните: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. 108 с.
3. Herrera M.D., Mingorance C., Rodríguez-Rodríguez R. et al. Endothelial dysfunction and aging: an update // *Ageing Res. Rev.* 2010. Vol. 9. №2. P. 142–152. [PMID: 19619671]
4. Kozlov L.L., Soldatov V.M., Pal'tseva E.M. et al. The role of endothelial signal molecules in pathogenesis of age-associated diseases // *Adv. Gerontol.* 2015. Vol. 28. №1. P. 29–36. [PMID: 26390607]
5. Thijssen D.H., Carter S.E., Green D.J. Arterial structure and function in vascular ageing: are you as old as your arteries? // *J. Physiol.* 2015. Vol. 3. [Epub ahead of print.] [PMID: 26140618]
6. Perk J. et al. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) // *G. Ital. Cardiol.* 2006. 2013. Vol. 14. №5. P. 328–392. [PMID: 23612326]
7. Mosca L. et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women-2011 update: a guideline from the American Heart Association // *Circulation*. 2011. Vol. 123. №11. P. 1243–1262. [PMID: 21325087]
8. Nichols M. et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2012. University of Oxford, 2012. 126 p.
9. Wilmut K.A. et al. Coronary Heart Disease Mortality Declines in the United States From 1979 Through 2011: Evidence for stagnation in young adults, especially women // *Circulation*. 2015. Vol. 132. №11. P. 997–1002. [PMID: 26302759]
10. Calomfirescu M.V., Calomfirescu N.E. Assessing women's cardiovascular risk // *E-Journal of the ESC Council for Cardiology Practice*. 2012. Vol. 10. №24. P. 1024.
11. Шальнова С.А., Конради А.О. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» // *Рос. кардиол. журн.* 2012. Т. 97. №5. С. 6–11.
12. Медико-демографические показатели Российской Федерации в 2011 году: Статистический справочник. М.: Минздрав России, 2013. 59 с.
13. Harlow S.D. et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging // *Menopause*. 2012. Vol. 19. №4. P. 387–395. [PMID: 22343510]
14. De Villiers T.J. et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy // *Climacteric*. 2013. Vol. 16. №2. P. 203–204. [PMID: 23488524]
15. Юренева С.В., Ильина Л.М., Сметник В.П. Старение репродуктивной системы женщины: от теории к клинической практике // *Акуш. и гин.* 2014. №3. С. 21–27.
16. Thurston R.C. et al. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study // *Circulation*. 2008. Vol. 118. №12. P. 1234–1240. [PMID: 18765392]
17. Thurston R.C. et al. History of hot flashes and aortic calcification among postmenopausal women // *Menopause*. 2010. Vol. 17. №2. P. 256–261. [PMID: 20042895]
18. Thurston R.C. et al. Are vasomotor symptoms associated with alterations in hemostatic and inflammatory markers? Findings from the Study of Women's Health Across the Nation // *Menopause*. 2011. Vol. 18. №10. P. 1044–1051. [PMID: 21926929]
19. Wildman R.P. et al. Associations of endogenous sex hormones with the vasculature in menopausal women: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) // *Menopause*. 2008. Vol. 15. №3. P. 414–421. [PMID: 18209686]
20. Randolph J.F. et al. Change in follicle-stimulating hormone and estradiol across the menopausal transition: effect of age at the final menstrual period // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96. №3. P. 746–754. [PMID: 21159842]
21. Tepper P.G. et al. Trajectory clustering of estradiol and follicle-stimulating hormone during the menopausal transition among women in the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97. №8. P. 2872–2880. [PMID: 24250251]
22. Sowers M.R. et al. Levels of sex steroid and cardiovascular disease measures in premenopausal and hormone-treated women at midlife: implications for the "timing hypothesis" // *Arch. Intern. Med.* 2008. Vol. 168. №19. P. 2146–2153. [PMID: 18955645]
23. Santoro N., Randolph J.F. Reproductive hormones and the menopause transition // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2011. Vol. 38. №3. P. 455–466. [PMID: 21961713]
24. Rajendran P. et al. The vascular endothelium and human diseases // *Int. J. Biol. Sci.* 2013. Vol. 9. №10. P. 1057–1069. [PMID: 24250251]
25. Matsuzawa Y. et al. Treating coronary disease and the impact of endothelial dysfunction // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2015. Vol. 57. №5. P. 431–442. [PMID: 25459974]
26. Phillips S.A., Guazzi M. The vasculature in cardiovascular diseases: will the vasculature tell us what the future holds? // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2015. Vol. 57. №5. P. 407–408. [PMID: 25529368]
27. Wei J. et al. Safety of coronary reactivity testing in women with no obstructive coronary artery disease: results from the NHLBI-sponsored WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study // *JACC Cardiovasc. Interv.* 2012. Vol. 5. №6. P. 646–653. [PMID: 22721660]
28. Haftbaradaran A. et al. Five-year stroke rate in women with signs and symptoms of ischemia undergoing coronary angiography: a retrospective study from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) // *JRSM Open*. 2015. Vol. 6. №3. Art. 2054270415577761. [PMID: 25893110]
29. Palatini P. et al. Arterial stiffness, central hemodynamics, and cardiovascular risk in hypertension // *Vasc. Health Risk Manag.* 2011. Vol. 7. P. 725–739. [PMID: 22174583PMCID: PMC: 3237102]
30. Kaess B.M. et al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension // *JAMA*. 2012. Vol. 308. №9. P. 875–881. [PMID: 22948697]
31. Woodard G.A. et al. C-reactive protein is associated with aortic stiffness in a cohort of African American and white women transitioning through menopause // *Menopause*. 2011. Vol. 18. №12. P. 1291–1297. [PMID: 21892111]
32. Ceylan-Isik A.F. et al. Effect of 17beta-estradiol replacement on vascular responsiveness in ovariectomized diabetic rats // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2009. Vol. 36. №11. P. e65–e71. [PMID: 19566816]
33. Arnal J.F. et al. Estrogen receptor actions on vascular biology and inflammation: implications in vascular pathophysiology // *Climacteric*. 2009. Vol. 12. №1. P. 12–17. [PMID: 19811234]
34. Arnal J.F. et al. Estrogen receptors and endothelium // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010. Vol. 30. №8. P. 1506–1512. [PMID: 20631350]
35. Bussel B.C. van et al. Endothelial dysfunction and low-grade inflammation are associated with greater arterial stiffness over a 6-year period // *Hypertension*. 2011. Vol. 58. №4. P. 588–595. [PMID: 21859964]
36. Nawrot T.S. et al. Telomere length and its associations with oxidized-LDL, carotid artery distensibility and smoking // *Front. Biosci. Elite Ed.* 2010. Vol. 2. P. 1164–1168. [PMID: 20515788]
37. El Khoudary S.R. et al. Endogenous sex hormones impact the progression of subclinical atherosclerosis in women during the menopausal transition // *Atherosclerosis*. 2012. Vol. 225. №1. P. 180–186. [PMID: 22981430]
38. El Khoudary S.R. et al. Progression rates of carotid intima-media thickness and adventitial diameter during the menopausal transition // *Menopause*. 2013. Vol. 20. №1. P. 8–14. [PMID: 22990755PMCID: PMC: 3528819]
39. Woodard G.A. et al. Lipids, menopause, and early atherosclerosis in Study of Women's Health Across the Nation Heart women // *Menopause*. 2011. Vol. 18. №4. P. 376–384. [PMID: 21107300]
40. Matthews K.A. et al. Premenopausal risk factors for coronary and aortic calcification: a 20-year follow-up in the healthy women study // *Prev. Med.* 2007. Vol. 45. №4. P. 302–308. [PMID: 17688929PMCID: PMC: 2697060]
41. Goldberg R.B., Mather K. Targeting the consequences of the metabolic syndrome in the Diabetes Prevention Program // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012. Vol. 32. №9. P. 2077–2090. [PMID: 22895669]
42. Mottilo S. et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. Vol. 56. №14. P. 1113–1132. [PMID: 20863953]
43. Lovejoy J.C. et al. Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition // *Int. J. Obes.* 2005. 2008. Vol. 32. №6. P. 949–958. [PMID: 18332882]
44. Janssen I. et al. Testosterone and visceral fat in midlife women: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) fat patterning study // *Obesity*. 2010. Vol. 18. №3. P. 604–610. [PMID: 19696765]
45. Wolff E.F. et al. Self-reported menopausal symptoms, coronary artery calcification, and carotid intima-media thickness in recently menopausal women screened for the Kronos early estrogen prevention study (KEEPS) // *Fertil. Steril.* 2013. Vol. 99. №5. P. 1385–1391. [PMID: 23312232]
46. Shufelt C. et al. Carotid artery distensibility and hormone therapy and menopause: the Los Angeles Atherosclerosis Study // *Menopause*. 2015. [PMID: 26308234]
47. Hawkes K., Coxworth J.E. Grandmothers and the evolution of human longevity: a review of findings and future directions // *Evol. Anthropol.* 2013. Vol. 22. №6. P. 294–302. [PMID: 24347503]
48. Allen R.H., Cwiak C.A., Kaunitz A.M. Contraception in women over 40 years of age // *CMAJ Can. Med. Assoc. J.* 2013. Vol. 185. №7. P. 565–573. [PMID: 23460635]
49. Fruzzetti F., Bitzer J. Review of clinical experience with estradiol in combined oral contraceptives // *Contraception*. 2010. Vol. 81. №1. P. 8–15. [PMID: 20004267]
50. De Leo V. et al. Effect of a new oral contraceptive with estradiol valerate/dienogest on carbohydrate metabolism // *Contraception*. 2013. Vol. 88. №3. P. 364–368. [PMID: 23769016]
51. Kiley J., Kiley J. Estradiol valerate and dienogest: a new approach to oral contraception // *Int. J. Womens Health*. 2011. Vol. 3. P. 281–286. [PMID: 21892339]
52. Grandi G. et al. Prospective measurement of blood pressure and heart rate over 24 h in women using combined oral contraceptives with estradiol // *Contraception*. 2014. Vol. 90. №5. P. 529–534. [PMID: 24962542]
53. Boggia J. et al. Ambulatory blood pressure monitoring in 9357 subjects from 11 populations highlights missed opportunities for cardiovascular prevention in women // *Hypertension*. 2011. Vol. 57. №3. P. 397–405. [PMID: 21263119]
54. Custodis F. et al. Vascular pathophysiology in response to increased heart rate // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. Vol. 56. №24. P. 1973–1983. [PMID: 21126638]
55. Hoy S.M., Scott L.J. Estradiol valerate/dienogest: in oral contraception // *Drugs*. 2009. Vol. 69. №12. P. 1635–1646. [PMID: 19678714]
56. Fraser I.S. et al. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause: pooled analysis of two multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled trials of oestradiol valerate and dienogest // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*. 2011. Vol. 16. №4. P. 258–269. [PMID: 21774563]
- «Берегись хронического стресса!»**  
Кузнецова И.В., Рагимова А.А.
1. Адильханова А.Х. Медико-социальные предпосылки становления репродуктивной системы у девочек-подростков из неблагополучных семей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2011. 21 с.
2. Депозитарий репродуктивного здоровья: молодые женщины. Пути формирования рациональных предпосылок к регуляции фертильности: методическое руководство / М.Б. Хамошина; под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2013. 48 с.
3. Оварийный резерв и фертильность: сложности XXI века. Рациональный подход к сохранению репродуктивного резерва как залог фертильности и осознанного деторождения: информационное письмо / Под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. 24 с.
4. Кубасов Р.В. Функциональные изменения гипоталамо-гонадного и тироидного эндокринных звеньев в ответ на стрессовые факторы // *Фундамент. исследования*. 2014. №10 (5). С. 1010–1014.
5. Лычкова А.З., Пузикова А.М. Пролактин и серотонин // *Вестн. РАМН*. 2014. №1–2. С. 38–45.
6. Рожкова Н.И., Меских Е.В. Фитотерапия XXI века: доказательства эффекта. Применение Vitex agnus-castus при различных формах мастопатии. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. №7. С. 38–43.
7. Уварова Е.В., Болдырева Н.В. Возможность негормональной коррекции уровня пролактина на фоне гормональной контрацепции у сексуально активных молодых женщин // *Рус. мед. журн.* 2007. №15 (1). С. 1–7.
8. Bern H.A., Nicoll C.S. The comparative endocrinology of prolactin // *Rec. Prog. Horm. Res.* 1968. Vol. 24. P. 681–720. [PMID: 4882330]
9. Подзолкова Н.М., Сумятина Л.В., Мохова Ю.А. Пролактин: неизвестное об известном // *Акуш. и гин.* 2015. №12. С. 46–50.
10. Кузнецова И.В., Ховрина Е.А., Кирпиков А.С. Восстановление фертильности у женщин с генитальным эндометриозом // *Акуш. и гин.* 2012. №2. С. 10–15.
11. Веропотев П.Н. Состояние молочных желёз у пациенток, страдающих бесплодием, после индукции овуляции // *Мед. аспекты здоровья женщины*. 2012. №4 (56). С. 32–38.
12. Tworoger S.S., Eliassen A.H., Zhang X. et al. A 20-year prospective study of plasma prolactin as a risk marker of breast cancer development // *Cancer. Res.* 2013. Vol. 73. №15. P. 4810–4819. [PMID: 23783576]
13. Литвак Е.О. Современные подходы к лечению синдрома гиперпролактинемии // *Мед. аспекты здоровья женщины*. 2012. №3 (1). С. 5–12.
14. Артымук Н.В., Кондратьева Т.А., Тачкова О.А. Принципы терапии пациенток с бесплодием и недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла // *Вопр. гин., акуш. и перинатол.* 2009. №4 (8). С. 31–35.
15. Сметник В.П., Бугарева Л.Б. Опыт применения фитопрепарата «Циклодинон» (Агнустас) у пациенток с недостаточностью функции жёлтого тела и гиперпролактинемией // *Пробл. репродукции*. 2005. №5. С. 1–4.
16. Azaroon A., Alavy Toussy J., Fakhr Darbanan F. Pregnancies following the use of sequential treatment of metformin and incremental doses of letrozole in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome // *Iran J. Reprod. Med.* 2012. Vol. 10. №1. P. 33–40. [PMID: 25242972]
17. Артымук Н.В., Устинова Т.А., Власова В.В. Опыт применения Vitex Agnus Castus в комплексе лечения пациенток с синдромом поликистозных яичников и бесплодием // *Рос. вестн. акуш.-гин.* 2011. №2. С. 65–68.
18. Khalilzadeh E., Vafaei Saiah G., Hasannejad H. et al. Antinociceptive effects, acute toxicity and chemical composition of Vitex agnus-castus essential oil // *Avicenna J. Phytomed.* 2015. Vol. 5. №3. P. 218–230. [PMID: 26101755]
19. Van Die M.D., Burger H.G., Teede H.J., Bone K.M. Vitex agnus-castus extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials // *Planta Med.* 2013. Vol. 79. №7. P. 562–575. [PMID: 23136064]
20. Arentz S., Abbott J.A., Smith C.A., Bensousan A. Herbal medicine for the management of polycystic ovary syndrome (PCOS) and associated oligo/amenorrhoea and hyperandrogenism; a review of the laboratory evidence for effects with corroborative clinical findings // *BMC J. Complement. Altern. Med.* 2014. Vol. 14. P. 511. [PMID: 25524718]
21. Кузнецова И.В., Успенская Ю.Б., Диль В.В., Гринева А.М. Использование растительных дофаминомиметиков у подростков и молодых женщин с нарушенным менструальным циклом // *Акуш. и гин.* 2015. №11. С. 70–77.
- «Научный поиск продолжается»**  
Радзинский В.Е., Манухин И.Б., Труш М.В.
1. Coomarasamy A., Williams H., Truchanowicz E. et al. A randomized trial of progesterone in women with recurrent miscarriages // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373 (22). P. 2141–2148. [PMID: 26605928]
2. Smith J., Devroy P., Fagnor B. et al. A prospective randomized comparison of intramuscular



- of intravaginal natural progesterone as a luteal phase and early pregnancy supplement // Human. reprod. 1992. Vol. 7 (2). P. 68–75.
3. Kleinstein J. Efficacy and tolerability of vaginal progesterone capsules (Utrogest 200) compared with progesterone gel (Crinone 8%) for luteal phase support during assisted reproduction // Fertil. Steril. 2005. Vol. 83 (6). P. 1641–1649.
4. Zarutskie P.W., Phillips J.A. A meta-analysis of the route of administration of luteal phase support in assisted reproductive technology: vaginal versus intramuscular progesterone // Fertil. Steril. 2009. Vol. 92 (1). P. 163–169. [PMID: 193623036.]
5. Vaishuc E., De Ziegler D., Leong M. et al. Luteal-phase support in assisted reproduction treatment: real-life practices reported worldwide by an updated website-based survey // Reprod. Biomed. Online. 2014. Vol. 28 (3). P. 330–335. [PMID: 24447959.]
6. Romero R., Nicolaides K., Conde-Agudelo A. et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data // Am. J. Obstet. Gynecol. 2012. Vol. 206 (2). P. e1–e19. [PMID: 22284156.]
7. Hassan S.S., Romero R., Vidyadhar D. et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2011. Vol. 38 (1). P. 18–31. [PMID: 21472815.]
8. Da Fonseca E.B., Damiao R., Nicolaides K. Prevention of preterm birth based on short cervix: progesterone // Semin. Perinatol. 2009. Vol. 33 (5). P. 334–337. [PMID: 19796731.]
9. Dodd J.M., Jones L., Flenady V. et al. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. Vol. 7. Art. CD004947. [PMID: 23903965.]
10. FIGO committee report. Best practice in maternal — fetal medicine // International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2015. Vol. 128. P. 80–82. [PMID: 25481030.]
11. Письмо Министерства здравоохранения №15-4/10/2-9480 от 17.12.2013 г., с приложением клинических рекомендаций МЗ РФ (протокол лечения) «Преждевременные роды» от 5.12.2013.
12. Профилактика невынашивания и преждевременных родов в современном мире. Резолюция Экспертного совета в рамках 16-го Всемирного конгресса по вопросам репродукции человека (Берлин, 18–21 марта 2015 года): Информационное письмо. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. 4 с.
13. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion // Fertil. Steril. 2015. Vol. 103 (4). P. e27–e32. [PMID: 25681857.]
14. Palomba S., Santagni S., La Sala G.B. Progesterone administration for luteal phase deficiency in human reproduction: an old or new issue? // J. Ovarian Res. 2015. Vol. 8. P. 7. [PMID: 26585269.]
15. Fatemi H.M., Bourgain C., Donoso P. et al. Effect of oral administration of dydrogesterone versus vaginal administration of natural micronized progesterone on the secretory transformation of endometrium and luteal endocrine profile in patients with premature ovarian failure: a proof of concept // Hum. Reprod. 2007. Vol. 22. P. 1260–1263. [PMID: 17227809.]
16. Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурыгина О.В. BPT в России: Отчёт за 2013 год // Проблемы репродукции. 2014. Т. 20. №5. С. 7–21.
17. Kupka M.S., Ferraretti A.P., De Mouzon J. et al. European IVF-Monitoring Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology Assisted reproductive technology in Europe, 2010: results generated from European registers by ESHRE // Hum. Reprod. 2014. Vol. 29 (10). P. 2099–2113. [PMID: 25069504.]
18. Van der Linden M., Buckingham K., Farquhar C. et al. Luteal phase support for assisted reproduction cycles // Cochrane Database Syst. Rev. 2015. Vol. 7. Art. CD009154. [PMID: 26148507.]
19. Bullett C., De Ziegler D., Flamigni C. et al. Targeted drug delivery in gynaecology: the first uterine pass effect // Hum. Reprod. 1997. Vol. 12 (5). P. 1073–1079. [PMID: 9194669.]
20. Бицадзе В.О., Акнышина С.В., Хизроева Д.Х. и др. Патогенетическое обоснование применения натурального прогестерона в акушерской практике // Акушерство, гинекология и репродукция. 2014. №2. С. 79–88.
21. Астахова А.В., Лепяхин В.К. Беременность и лекарства // Безопасность лекарств и фармаконадзор. 2009. №2. С. 3–20.
22. Торчинов А.М., Чахилова С.Г., Сахарова Д.Х., Джонбобоева Г.Н. Актуальность презлампис (гестоза) в современном акушерстве. Проблемы и решения (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2010. №3. С. 87–91.
- «Принцип минимальной достаточности» Бриль Ю.А., Маклецова С.А.
1. Jirtle R.L., Tyson F.L. Environmental Epigenomics in Health and Disease. Berlin Springer, 2013. 341 p.
2. Лепяхин В.К., Астахова А.В., Переверзев А.П., Марушкина Н.В. Опасность применения некоторых БАД во время беременности // Безопасность лекарств и фармаконадзор. 2009. №2. С. 45–46.
3. Акушерство : национальное руководство / Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1218 с.
4. Астахова А.В., Лепяхин В.К. Беременность и лекарства // Безопасность лекарств и фармаконадзор. 2009. №2. С. 23–27.
5. Mulder E.J., de Heus R., Visser G.H. Antenatal corticosteroid therapy: short-term effects on fetal behaviour and haemodynamics // Semin. Fetal Neonatal Med. 2009. Vol. 14. №3. P. 151–156. [PMID: 19059817]
6. Moisiadis V.G., Matthews S.G. Glucocorticoids and fetal programming. Pt 1: Outcomes // Nat. Rev. Endocrinol. 2014. Vol. 10. №7. P. 391–402. [PMID: 24863382]
7. Waffarn F., Davis E.P. Effects of antenatal corticosteroids on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis of the fetus and newborn: experimental findings and clinical considerations // Am. J. Obstet. Gynecol. 2012. Vol. 207. №6. P. 446–454. [PMID: 22840973]
8. Liu G., Segrè J., Gülmezoglu A. et al. Antenatal corticosteroids for management of preterm birth: a multi-country analysis of health system bottlenecks and potential solutions // BMC Pregnancy Childbirth. 2015. Vol. 15. №2. P. e3. [PMID: 26390927]
9. Althabe F., Belizán J.M., McClure E.M. et al. A population-based, multifaceted strategy to implement antenatal corticosteroid treatment versus standard care for the reduction of neonatal mortality due to preterm birth in low-income and middle-income countries: the ACT cluster-randomised trial // Lancet. 2015. Vol. 385. №9668. P. 629–639. [PMID: 25458726]
10. Государственный реестр лекарственных средств. — URL: [http://rlnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_433.htm](http://rlnet.ru/mnn_index_id_433.htm).
11. Park-Wyllie L., Mazzotta P., Pastuszak A. et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies // Teratology. 2000. Vol. 62. №6. P. 385–392. [PMID: 11091360]
12. Managing Asthma During Pregnancy: Recommendations for Pharmacological Treatment. — URL: [http://nhlbi.nih.gov/files/docs/resources/lung\\_astpreg\\_full.pdf](http://nhlbi.nih.gov/files/docs/resources/lung_astpreg_full.pdf).
13. Chi C.C., Wang S.H., Wojnarowska F. et al. Safety of topical corticosteroids in pregnancy // Cochrane Database Syst. Rev. 2015. Vol. 10. CD007346. [PMID: 26497573]
14. Духанин А.С. Проблема резистентности, рациональные подходы к фармакотерапии вагинальных инфекций. Взгляд клинического фармаколога. III конгресс «Дискуссионные вопросы современного акушерства». Вагинальные инфекции вне и во время беременности. Взгляд гинеколога, дерматовенеролога и акушера // Эффектив. фармакопектор. 2015. №36. С. 45–46.
15. Lamont H.F., Blogg H.J., Lamont R.F. Safety of antimicrobial treatment during pregnancy: a current review of resistance, immunomodulation and teratogenicity // Expert Opin. Drug Saf. 2014. Vol. 13. №12. P. 1569–1581. [PMID: 25189188]
16. Lapin B., Piorkowski J., Ownby D. et al. Relationship between prenatal antibiotic use and asthma in at-risk children // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2015. Vol. 114. №3. P. 203–207. [PMID: 25532738]
17. Baldo B.A., Pham N.H. Drug Allergy: Clinical Aspects, Diagnosis, Mechanisms, Structure-Activity Relationships. N.Y.: Springer, 2013. P. 159–175.
18. Neomycin Sulfate. — URL: <http://drugs.com/pro/neomycin-sulfate.html>.
19. Kenyon C., Colebunders R., Crucitti T. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review // Am. J. Obstet. Gynecol. 2013. Vol. 209. №6. P. 505–523. [PMID: 23659989]
20. Vorherr H., Vorherr U.F., Mehta P. et al. Antimicrobial effect of chlorhexidine and povidone-iodine on vaginal bacteria // J. Infect. 1984. Vol. 8. №3. P. 195–199. [PMID: 6736662]
21. Nilsson G., Larsson L., Christensen K.K. et al. Chlorhexidine for prevention of neonatal colonization with group B streptococci. V. Chlorhexidine concentrations in blood following vaginal washing during delivery // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1989. Vol. 31. №3. P. 221–226. [PMID: 2666181]
22. Shubair M., Stanek R., White S., Larsen B. Effects of chlorhexidine gluconate douche on normal vaginal flora // Gynecol. Obstet. Invest. 1992. Vol. 34. №4. P. 229–233. [PMID: 1487182]
23. Briggs G.G., Freeman R.K., Sumner J.Y. Drugs in Pregnancy and Lactation. 6th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 2001. 1178 p.
24. 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]
25. Рахматулина М.Р. Бактериальный вагиноз, ассоциированный с Atopobium vaginae: современные принципы диагностики и терапии // Мед. вестн. 2012. №3. С. 88–92.
26. Molteni B., D'Antuono A., Bandini P. et al. Efficacy and tolerability of a new chlorhexidine-based vaginal gel in vaginal infections // Curr. Med. Res. Opin. 2004. Vol. 20. №6. P. 849–853. [PMID: 15200742]
27. Кира Е.Ф. и др. Результаты рандомизированного исследования эффективности и безопасности хлорексидина и метронидазола при лечении бактериального вагиноза // Акуш. и гин. 2010. №6. С. 60–67.
28. Anglana F., Oliva C. Bacterial vaginosis prophylaxis with a vaginal device releasing chlorhexidine. Preliminary study // Minerva Ginecol. 2012. Vol. 64. №3. P. 245–251. [PMID: 22635020]
29. Gilbert P., Moore L.E. Cationic antiseptics: diversity of action under a common epithet // J. Appl. Microbiol. 2005. Vol. 99. №4. P. 703–71595.
- «Лифт отправляется вверх» Духин А.О., Нургалеева Е.В., Ипастова И.Д.
1. Workowski K.A., Bolan G.A. Centers for disease control and prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines // MMWR. Recomm. Rep. 2015. Vol. 64. №3. P. 1–137. [PMID: 26042815]
2. Taylor B.D., Darville T., Haggerty C.L. Does bacterial vaginosis cause pelvic inflammatory disease? // Sex. Transm. Dis. 2013. Vol. 40. №2. P. 117–122. [PMID: 23324974]
3. Sharma H., Tal R., Clark N.A., Segars J.H. Microbiota and pelvic inflammatory disease // Semin. Reprod. Med. 2014. Vol. 32. №1. P. 43–49. [PMID: 4148456]
4. Brotman R.M., Klebanoff M.A., Nansel T.R. et al. Bacterial vaginosis assessed by gram stain and diminished colonization resistance to incident gonococcal, chlamydial, and trichomonal genital infection // J. Infect. Dis. 2010. Vol. 202. №12. P. 1907–1915. [PMID: 21067371]
5. Еланкова Н.Н. Новые подходы к диагностике и лечению воспалительных заболеваний органов малого таза: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иваново, 2011. 26 с.
6. Халимова Д.Р., Уварова Е.В. Этиологические аспекты воспалительных заболеваний органов малого таза у девушек // Здоровье детей и подростков. 2011. №6. С. 87–93.
7. Hebb J.K., Cohen C.R., Astete S.G. et al. Detection of novel organisms associated with salpingitis, by use of 16S rDNA polymerase chain reaction // J. Infect. Dis. 2004. Vol. 190. №12. P. 2109–2120. [PMID: 15551209]
8. Geissdörfer W., Böhm K., Pelz K. et al. Tuboovarian abscess caused by Atopobium vaginae following transvaginal oocyte recovery // J. Clin. Microbiol. 2003. Vol. 41. №6. P. 2788–2790. [PMID: 12791933]
9. Ness R.B., Kip K.E., Hillier S.L., Soper D.E. et al. A cluster analysis of bacterial vaginosis-associated microflora and pelvic inflammatory disease // Am. J. Epidemiol. 2005. Vol. 162. №6. P. 585–590. [PMID: 16093289]
10. 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. 111–116. [PMID: 21514555]
11. Cherpes T.L., Meyn L.A., Krohn M.A. et al. Association between acquisition of herpes simplex virus type 2 in women and bacterial vaginosis // Clin. Infect. Dis. 2003. Vol. 37. №3. P. 319–325. [PMID: 12884154]
12. Черкасов С.В., Черкасов И.В. Характеристика микрофлоры репродуктивного тракта женщин при трихомонозе в сочетании с инфекционно-воспалительными заболеваниями // Бюл. Оренбург. науч. центра Уро РАН. 2012. №1. С. 15–20.
13. Ришук С.В. Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов: этиология, принципиальные подходы к диагностике и лечению // TERRA MEDICA. 2015. №4 (82). С. 4–15.
14. Silva J., Cerqueira F., Medeiros R. Chlamydia trachomatis, human papillomavirus, bacterial vaginosis and cervical neoplasia // Arch. Gynecol. Obstet. 2014. Vol. 289. №6. P. 1157–1158. [PMID: 24695903]
15. The International Union against Sexually Transmitted Infections. European Guideline for the Management of Pelvic Inflammatory Disease, 2012.8 p. — URL: [http://iusti.org/regions/Europe/pdf/2012/IntJSTD\\_AIDS-2014-Ross-1-7.pdf/](http://iusti.org/regions/Europe/pdf/2012/IntJSTD_AIDS-2014-Ross-1-7.pdf/).
16. Abatangelo L., Okereke L., Parham-Foster C., Parrish C. et al. If pelvic inflammatory disease is suspected empiric treatment should be initiated // J. Am. Acad. Nurse Pract. 2010. Vol. 22. №2. P. 117–122. [PMID: 20132370]
17. Неймарк А.И., Шелковникова Н.В. Хронический эндометрит как причина рецидивирующего цистита, осложненного синдромом тазовой боли, у женщин репродуктивного возраста // Акуш. и гин. 2011. №4. С. 100–103.
18. Чеботарёв В.В., Тамразова О.Б., Дзанаева Е.В., Чеботарёва Н.В. Выбор оптимальных препаратов в эмпирическом лечении заболеваний органов малого таза // Практическая медицина. Дерматовенерология. Косметология. 2011. №2 (49). С. 77–79.
19. Кира Е.Ф., Душкина Е.А., Бадинова Н.С. Биологическая роль кислотности влагалища. Механизмы стабильности и методы коррекции // Акуш. и гин. 2013. №3. С. 102–106.
20. Летяева О.И. Терапия рецидивирующего бактериального вагиноза: клинико-микробиологические аспекты // Акуш. и гин. 2014. №4. С. 88–92.
21. Шляпников М.Е., Ларина Д.М., Кияшко И.С., Хохлова О.И. Эффективность локальной коррекции вагинального дисбиоза у женщин с сочетанными воспалительными и гиперпластическими процессами матки и придатков // Акуш. и гин. 2015. №5. С. 87–91.
- «Понятие растяжимости» Гаспаров А.С., Дубинская Е.Д., Бабичева И.А.
1. Чемаднов В.В. и др. Анкетирование индивидов в выявлении дисплазии соединительной ткани // Соврем. пробл. науки и образования. 2015. №2. С. 22–27.
2. Дедова В.О. и др. Распространённость дисплазии соединительной ткани (обзор литературы). Запорожье: ЗМАПО, 2011. 2 с.
3. Martinez-Payo C., Bernabeu R.A., Villar I.S., Goy E.I. Intrauterine Growth Restriction Associated with Hematologic Abnormalities: Probable Manifestations of Placental Mesenchymal Dysplasia // Am. J. Perinatol. ReP. 2015. Vol. 5. №2. P. e085–e088. [PMID: 26495159]
4. Стяжкина С.Н. и др. Актуальность проблемы дисплазии соединительной ткани в акушерстве и гинекологии // Усп. соврем. естествознания. 2014. №9 (1). С. 21–23.
5. Новицкая Т.В., Егорова Т.Ю. Выявление групп риска беременных с нефидеренцированной дисплазией соединительной ткани // Журн. Гроднен. гос. мед. ун-та. 2011. №4. С. 39–41.
6. Van Diepen D.A., Hellebrekers B., Van Haften A.M., Natté R. Cervical decidualitis imitating dysplasia // BMJ. Case Rep. 2015. Vol. 22. P. 2015. [PMID: 26396123]
7. Ткаченко Л.В., Линченко Н.А. Этапная профилактика невынашивания беременности у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью // Лекарств. вестн. 2013. Т. 7. №4 (52). С. 13–16.
8. Moro F., Mavrelos D., Pateman K. et al. Prevalence of pelvic adhesions on ultrasound examination in women with a history of Cesarean section // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2015. Vol. 45. №2. P. 223–228. [PMID: 25042444]
9. Schreiner L., Nygaard C.C., Anschau F. Urethral prolapse in premenopausal, healthy adult woman // Int. Urogynecol. J. 2013. Vol. 24. №2. P. 353–354. [PMID: 22638669]
10. Cartwright R. et al. Systematic review and metaanalysis of genetic association studies of



- urinary symptoms and prolapse in women // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015. Vol. 212. №2. P. e1–e24. [PMID: 2511588]
  11. Рыжков С.В., Порываева М.Ю., Бережная О.Г. Особенности течения беременности и родов у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани с осложненными кардиальными формами // *Международ. журн. прикладных и фундаментальных исследований.* 2013. №10-3. С. 509–510.
  12. Яковлев В.М., Нечаева Г.И., Викторова И.А. и др. Терминология, определенная с позиции клиники, классификация врожденной дисплазии соединительной ткани // *Врожденные дисплазии соединительной ткани: тезисы симпозиума.* Омск, 1990. С. 3–5.
  13. Нестеренко В. Феномен дисплазии соединительной ткани сердца. Миксоматоз сердечных клапанов // *Укр. мед. альманах.* 2010. Т. 13. №4. С. 139–144.
  14. Нестеренко В.В. Дисплазия соединительной ткани — медико-социальный феномен XXI века // *Боль. Суставы. Позвоночник.* 2012. №1 (5) [Электронный ресурс].
  15. Vance C.J. et al. Increased prevalence of preeclampsia among women undergoing procedural intervention for renal artery fibromuscular dysplasia // *Ann. Vasc. Surg.* 2015. Vol. 29. №6. P. 1105–1110.
  16. Железова М.Е., Мальцева Л.И., Зефирова Т.П. Новый взгляд на болезнь почек // *Медицина и здравоохран.* 2015. №1 (86). С. 7–10.
  17. Ishikawa S. и др. Prospective risk of stillbirth in women with placental mesenchymal dysplasia // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2015. Vol. 41. №10. P. 1562–1568.
  18. Яковлева О.В., Музурова Л.В. Основные принципы ведения женщин во втором триместре беременности при несостоятельности шейки матки // *Мед. науки.* 2012. №3. С. 119–123.
  19. Дубоссарская З.М., Дубоссарская Ю.А. Дискуссионные вопросы патологического течения беременности и родов при дисплазии соединительной ткани (обзорная статья) // *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України.* 2014. №1/2. С. 125–129.
  20. Фан И., Сидорова И.С., Станович И.В. Сочетание гиперпластических процессов эндометрия с хроническим эндометритом // *Акуш., гин. и репродукция.* 2012. №61. С. 31–33.
  21. Kurt S., Toz E., Canda M.T. et al. 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]
  22. Нафтулович Р.А., Яшук А.Г., Алакаева Д.Р., Хусайнова Р.И. Значение наследственных факторов в возникновении пролапса тазовых органов // *Рос. вестн. акуш.-гин.* 2014. №1. С. 22–26.
  23. Довгалева Р.В., Беник В.А., Никонюк Т.Р. Факторы риска в прогнозировании и диагностике пролапса гениталий // *Таврич. медико-биол. вестн.* 2012. №2 (15). С. 88–92.
  24. 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. №9. P. 1049–1058. [PMID: 18617450]
  25. Picard D., Sellier S., Houivet E. et al. Incidence and risk factors for striae gravidarum // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2015. Vol. 73. №4. P. 699–700. [PMID: 26369842]
  26. 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]
  27. Cakir Gungor A.N., Oguz S., Hacivelioglu S. et al. Predictive value of striae gravidarum severity for intraperitoneal adhesions or uterine scar healing in patients with previous caesarean delivery // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2014. Vol. 27. №13. P. 1312–1315. [PMID: 24136418]
  28. Щукина Н.А., Буянова С.Н., Чечнева М.А. и др. Роль сетчатых протезов в коррекции осложненных форм пролапса гениталий: безусловная эффективность и осознанная опасность // *Рос. вестн. акуш.-гин.* 2013. №1. С. 55–58.
  29. Нечаева Г.И., Дрокина О.В., Мартынов А.И. и др. Основы курации пациентов с дисплазией соединительной ткани в перинатальном звене здравоохранения // *Терапия.* 2015. №1. С. 29–36.
  30. Fridman E., Linder N. Magnesium and bronchopulmonary dysplasia // *Harefuah.* 2013. Vol. 152. №3. P. 158–161.
  31. Ud-Din S., McGeorge D., Bayat A. Topical management of striae distensae (stretch marks): prevention and therapy of striae rubrae and albae // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2016. Vol. 30. №2. P. 211–222. [PMID: 26486318]
  32. 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. Vol. 37. №6. P. 588–594. [PMID: 25940647]
  33. Patzelt A., Lademann 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]
  34. Weber T.M., Kausch M., Rippke F. et al. Treatment of xerosis with a topical formulation containing glyceryl glucoside, natural moisturizing factors, and ceramide // *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2012. Vol. 5. №8. P. 29–39. [PMID: 22916312]
  35. Радзинский В.Е. Лекарственные растения в акушерстве и гинекологии. 8-е изд. М.: Эксмо, 2008. 320 с.
  36. 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]
  37. Summers B., Lategan M. The effect of a topically-applied cosmetic oil on striae distensae // *SA Fam. Pract.* 2009. Vol. 51. №4. P. 332–336.
- «Великолепный век» Труш М.В., Симоновская Х.Ю.**
1. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). — URL: <http://www.gks.ru>.
  2. Gass M. et al. Patterns and predictors of sexual activity among women in the Hormone Therapy trials of the Women's Health Initiative // *Menopause.* 2011. Vol. 18. №11. P. 1160–1171. [PMID: 21983008]
  3. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста: Клинические рекомендации (протокол). М., 2014. 56 с.
  4. Harlow S.D., Cain K., Crawford S. et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop+10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging // *Menopause.* 2012. Vol. 19. №4. P. 387–395. [PMID: 22343510]
  5. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial // *JAMA.* 2002. Vol. 288. P. 321–333. [PMID: 12117397]
  6. Manson J. et al. Estrogen therapy and coronary artery calcification // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. №25. P. 2591–2602. [PMID: 17582069]
  7. Colditz G. et al. The Nurses' Health Study: 20-year contribution to the understanding of health among women // *J. Womens Health.* 1997. Vol. 6. №1. P. 49–62. [PMID: 9065374]
  8. Padula A. et al. Placebo adherence and mortality in the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study // *Am. J. Med.* 2012. Vol. 125. №8. P. 804–810. [PMID: 22840666]
  9. Harman S. et al. KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study // *Climacteric.* 2005. Vol. 8. №1. P. 3–12. [PMID: 15804727]
  10. Hodis H. et al. Methods and baseline cardiovascular data from the Early versus Late Intervention Trial with Estradiol testing the menopausal hormone timing hypothesis // *Menopause.* 2015. Vol. 22. №4. P. 391–401. [PMID: 25380275]
  11. Manson J., Chlebowski R., Stefanick M. et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials // *JAMA.* 2013. Vol. 310. №13. P. 1353–1368. [PMID: 24084921]
  12. Salpeter S. Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger postmenopausal women // *Am. J. Med.* 2009. Vol. 122. №11. P. 1016–1022. [PMID: 19854329]
  13. Luine V. Estradiol and cognitive function: past, present and future // *Horm. Behav.* 2014. Vol. 66. №4. P. 602–618. [PMID: 25205317]
  14. Bagger Y. Early postmenopausal hormone therapy may prevent cognitive impairment later in life // *Menopause.* 2005. Vol. 12. №1. P. 12–17. [PMID: 15668595]
  15. Hogervorst E., Bandelow S. Sex steroids to maintain cognitive function in women after the menopause: a meta-analysis of treatment trials // *Maturitas.* 2010. Vol. 66. №1. P. 56–71. [PMID: 20202765]
  16. Espeland M. Long-term effects on cognitive function of postmenopausal hormone therapy prescribed to women aged 50 to 55 years // *JAMA Intern. Med.* 2013. Vol. 173. №15. P. 1429–1436. [PMID: 23797469]
  17. Gleason C.E. et al. Effects of Hormone Therapy on Cognition and Mood in Recently Postmenopausal Women: Findings from the Randomized, Controlled KEEPS-Cognitive and Affective Study // *PLoS Med.* 2015. Vol. 12. №6. P. e1001833. [PMID: 26035291]
  18. Сметник В.П. Частота применения менопаузальной гормональной терапии в некоторых регионах России // *Consilium Medicum.* 2015. Т. 17. №6. С. 16–27.
  19. Vivian-Taylor J. Menopause and depression: is there a link? // *Maturitas.* 2014. Vol. 79. P. 142–146. [PMID: 24951102]
  20. Weber M. Cognition and mood in perimenopause: a systematic review and meta-analysis // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2014. Vol. 142. P. 90–98. [PMID: 23770320]
  21. Bromberger J. et al. Mood and menopause: findings from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) over 10 years // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2011. Vol. 38. №3. P. 609–625. [PMID: 21961723]
  22. Woods N. et al. Symptom interference with work and relationships during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study // *Menopause.* 2011. Vol. 18. №6. P. 654–661. [PMID: 21317821]
  23. Pien G. et al. Predictors of sleep quality in women in the menopausal transition // *Sleep.* 2008. Vol. 31. №7. P. 991–999. [PMID: 18652094]
  24. Epperson C., Sammel M., Freeman E. Menopause effects on verbal memory: findings from a longitudinal community cohort // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 98. №9. P. 3829–3838. [PMID: 23836935]
  25. Eshtiaqhi R., Esteghamati A. Menopause is an independent predictor of metabolic syndrome in Iranian women // *Maturitas.* 2010. Vol. 65. №3. P. 262–266. [PMID: 19962253]
  26. Stachowiak G. Metabolic disorders in menopause // *Prz. Menopauzalny.* 2015. Vol. 14. №1. P. 59–64. [PMID: 26327890]
  27. Lambrinoudaki I., Brincat M. et al. EMAS position statement: managing obese postmenopausal women // *Maturitas.* 2010. Vol. 66. №3. P. 323–326. [PMID: 20434858]
  28. Сметник В.П., Ильина Л.М. Роль половых гормонов в развитии метаболических расстройств у женщин в перименопаузе и ранней постменопаузе // *Климактерий.* 2009. №1. С. 8–13.
  29. Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в Российской Федерации // *Профилактич. медицина.* 2011. №2. С. 6–12.
  30. Кузнецова И.В. Фитостерогены в лечении климактерических расстройств // *Гинекология.* 2012. Т. 14. №6. С. 20–23.
  31. Portman D., Gass M., Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society // *Menopause.* 2014. Vol. 21. №10. P. 1063–1068. [PMID: 25160739]
  32. Parish S. et al. Impact of vulvovaginal health on symptoms of vulvovaginal atrophy // *Int. J. Womens Health.* 2013. Vol. 5. P. 437–447. [PMID: 23935388]
  33. Meaidi A. Use of vaginal estrogen in Danish women: A nationwide cross sectional study // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2015. [Epub ahead of print] [PMID: 26646469]
  34. Caruso S. Quality of life and sexual function of naturally postmenopausal women on an ultralow-concentration estradiol vaginal gel // *Menopause.* 2016. Vol. 23. №1. P. 47–54. [PMID: 26079974]
  35. Балан В.Е., Ковалёва Л.А., Злотникова Ю.П., Тихомирова Е.В. Возможности гормональной терапии урогенитального синдрома в климактерии // *Трудный пациент.* 2015. Т. 13. №8–9. С. 20–24.
  36. Большой справочник лекарственных средств / Под ред. Л.Е. Зиганшиной, В.К. Лепахина, В.И. Петрова, Р.У. Хабриева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 3344 с.
  37. Аполихина И.А., Сычёва Е.Г. Коррекция эстроген-дефицитных состояний у женщин с урогенитальными расстройствами // *Акуш. и гин.* 2015. №4. С. 75–79.
  38. Прилесаева В.Н., Балан В.Е. Эстрогены (локальные и системные формы) в лечении атрофического вульвовагинита // *Гинекология.* 2015. Т. 17. №1. С. 66–68.
  39. Lethaby A., Marjoribanks J., Kronenberg F. et al. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. Iss. 12. Art. NoCD001395. [PMID: 24323914]
  40. Evans M. et al. The effect of synthetic genistein on menopause symptom management in healthy postmenopausal women: a multi-center, randomized, placebo-controlled study // *Maturitas.* 2011. Vol. 68. №2. P. 189–196. [PMID: 21163595]
  41. Wuttke W. et al. Phytoestrogens: endocrine disruptors or replacement for hormone replacement therapy? // *Maturitas.* 2008. Vol. 61. №1–2. P. 159–170. [PMID: 19434888]
  42. Atteritano M., Marini H. et al. Effects of the phytoestrogen genistein on some predictors of cardiovascular risk in osteopenic, postmenopausal women: a two-year randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. №8. P. 3068–3075. [PMID: 17682090]
  43. Рафаэлян И.В. Эффективность различных видов негормональной терапии климактерического синдрома: дисс. ... канд. мед. наук. М., 2015. 136 с.
  44. Gallagher J. et al. Changes in bone mineral density are correlated with bone markers and reductions in hot flush severity in postmenopausal women treated with bazedoxifene/conjugated estrogens // *Menopause.* 2013. Vol. 20. №11. P. 1126–1132. [PMID: 23632659]
  45. Dai J., Li Y., Zhou H. et al. Genistein promotion of osteogenic differentiation through BMP2/SMAD5/RUNX2 signaling // *Int. J. Biol. Sci.* 2013. Vol. 9. №10. P. 1089–1098. [PMID: 24339730]
  46. Genazzani A.R. Non hormonal treatment of hot flushes // *Congress Book: 7th Congress of the European Society of Gynecology.* Paris, 2007. P. 49.
  47. Хамошина М.Б., Бриль Ю.А. Менопаузальные расстройства: вариативность терапевтических подходов: Информационный бюллетень. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2014. 20 с.
- «Психология перинатальной утраты: не навреди» Михайлов А.В., Заманаева Ю.В.**
1. Блох М.Е. Психологическая помощь в комплексном подходе к решению проблем репродуктивного здоровья // *Журн. акуш. и жен. бол.* 2013. Т. LXII. Спецвып. С. 16–19.
  2. Добряков И.В., Блох М.Е., Фаберберг Л.М. Перинатальные утраты: психологические аспекты, специфика горя, формы психологической помощи // *Журн. акуш. и жен. бол.* 2015. Т. LXIV. №3. С. 4–10.
  3. Костерина Е.М. Психологическое сопровождение перинатальных потерь // *Перинатал. психология и психология родительства.* 2004. №2. С. 94–107.
  4. Михайлов А.В., Заманаева Ю.В. Психология переживания антенатальных потерь // *Плод и новорожденный как пациенты. СПб.: ИД «Петрополис».* 2015. С. 696–703.
  5. Chervanek F.A., McCullough L.B. Ethical issues in multiple pregnancy // *Multiple Pregnancy.* 2nd ed. / eds I. Blickstein, D.M. Keith. London, UK: Taylor and Francis, 2005. P. 895–902.
  6. Noble E. Having Twins and More. N.Y.: Houghton Mifflin Company, 2003. 560 p.
  7. Pector E.A., Smith-Levitin M. Bereavement: grief and psychological aspects of multiple birth loss // *Multiple Pregnancy: Epidemiology, Gestation and Perinatal Outcome.* 2nd ed. / eds I. Blickstein, L.G. Keith. London: Informa, 2006. P. 862–873.
  8. Stern D.N., Bruchweiler-Stern N. The Birth of a Mother. N.Y.: Basic Books, 1998. 246 p.
  9. Noble E. Psychological adaptation // *Multiple Pregnancy: Epidemiology, Gestation and Perinatal Outcome* / eds I. Blickstein, L.G. Keith. London: Informa, 2006. P. 483–491.
  10. Брутман В.И., Радинова М.С. Формирование привязанности матери к ребенку в период беременности // *Вопр. психол.* 1997. №6. С. 38–47.
  11. Дольто К. На путях рождения: о гомономическом сопровождении человека. Ижевск: ERGO, 2008. 188 с.
  12. Исенина Е.И. О некоторых понятиях онтогенеза базовых качеств матери // *Журн. практ. психолога.* 2003. №4–5. С. 49–63.

13. Копыл О.А., Баженова О.В., Баз Л.Л. Выделение факторов и условий психологического риска для будущего развития ребёнка // Синапс. 1994. №5. С. 27–38.
14. Мещерякова С.Ю. Психологическая готовность к материнству // Вопр. психол. 2000. №5. С. 18–27.
15. Филиппова Г.Г. Психологическая готовность к материнству // Хрестоматия по перинатальной психологии. М.: Изд-во УРАО, 2005. С. 62–65.
16. Cherokee I. Empty Arms: Coping with Miscarriage, Stillbirth and Infant Death. N.Y.: Wintergreen Press, 2002. 88 p.
17. Rosof B.D. The Worst Loss. N.Y.: Henry Hold, 1994. 280 p.
18. Hughes P., Riches S. Psychological aspects of perinatal loss // Curr. Obstet. Gynecol. 2003. Vol. 15. № 2. P. 107–111. [PMID: 12634601]
- «Влагалищная миомэктомия: вызов со склейкой запасных» Майсоя И.Ю., Шалаев О.Н., Гридасова О.С., Салимова Л.Я.**
1. Абиев Б.Х., Аликарпов М.Т., Тажибаев Д.М., Питьель Е.С. Отдалённые результаты эмболизации маточных артерий при миоме матки по данным ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии // РМЖ. 2014. №14 (22). С. 1020–1022.
2. Atlee W.L. Case of successful extirpation of a fibrous tumor of the peritoneal surface of the uterus by the large peritoneal section // Am. J. Med. Sci. 1845. Vol. 9. P. 309–335.
3. Мекошвили К.В., Тромк Е.Б., Цивьян Б.Л. Значение влагалищной консервативной миомэктомии в органосохраняющем лечении миомы матки // Соврем. исслед. социальных проблем. 2013. №2 (14). С. 33–50.
- «Родовая схватка: контраргумент биомеханики» Савицкий А.Г.**
1. Айламазян Э.К. Акушерство: Учебник для медицинских вузов. СПб.: СпецЛит, 2007. 529 с.
2. Савельева Г.М., Кулаков В.И., Стрижаков А.Н. Акушерство: Учебник. М.: Медицина, 2000. 816 с.
3. Акушерство: национальное руководство / Под ред. Г.М. Савельевой и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 1200 с.
4. Воскресенский С.Л. Изучение толщины миометрия во время родов // Акуш. и гин. 1989. №11. С. 17–20.
5. Воскресенский С.Л. Функциональная ультразвуковая анатомия матки // Ультразвуковая диагностика в акуш., гин. и педиатр. 1994. №1. С. 46–52.
6. Воскресенский С.Л. Биомеханизм родов: дискретно-волновая теория. Минск: ПолибИТ, 1996. 186 с.
7. Глушко А.А., Поляков В.В. Ультразвуковое исследование нижнего сегмента матки в первом периоде родов // Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гин. 1996. №1. С. 61–63.
8. Михайлов А.В., Чехонацкая М.Л., Яннаева Н.Е. Состояние гемодинамики в бассейне *a. uterinae* при дистонии шейки матки перед родами // Материалы XVII Поволжской научно-практической конференции «Пути сохранения репродуктивного здоровья женщин и его значение в решении демографических проблем». Астрахань, 2007. С. 146–146.
9. Михайлов А.В., Чехонацкая М.Л., Яннаева Н.Е. Особенности изменений кровотока матки в конце беременности // Материалы II Всероссийского научного конгресса по лучевой диагностике и терапии. М., 2008. С. 324–324.
10. Михайлов А.В., Чехонацкая М.Л., Яннаева Н.Е. Клинико-морфологические параллели гемодинамики матки накануне родов с характером течения родового акта // Врач-аспирант. 2008. №2 (23). С. 123–130.
11. Савицкий А.Г. О возможности уточнения степени готовности шейки матки к родам с помощью комплексной сонографической биометрии // Журн. акуш. и жен. бол. 2005. №4. С. 58–64.
12. Забозлаев Ф.Г. Количественная морфология функциональной системы «мать-плацента-плод» при нарушении сократительной деятельности матки // Материалы IV Российского научного форума «Охрана здоровья матери и ребёнка». М., 2002. С. 464–465.
13. Забозлаев Ф.Г., Михайлов А.В. Специфика взаимосвязей элементов функциональной системы «мать-плацента-плод» при нормальной беременности и нарушении родовой деятельности // Патологические и кли-

- нические аспекты актуальных проблем акушерства и гинекологии: монография / Под ред. Н.П. Чесноковой, А.В. Михайлова. Саратов, 2003. С. 388–406.
14. Забозлаев Ф.Г., Чехонацкая М.Л. Морфофункциональные особенности плаценты, плацентарного ложа и миометрия при нарушении родовой деятельности // Арх. пат. 2004. №5 (66). С. 24–27.
15. Забозлаев Ф.Г. Морфология венозного гемоциркуляторного русла при нарушениях родовой деятельности // Материалы II пленума Российского общества патологоанатомов, IV Конференции российских патологоанатомов «Новые методы и разработки в онкопатологии». М., 2005. С. 60–61.
16. Забозлаев Ф.Г., Милованов Ф.Г., Бархина Т.Г. Патоморфология матки при слабости родовой деятельности // Арх. пат. 2006. №5. С. 30–34.
17. Забозлаев Ф.Г. Патоморфология матки, плацентарного ложа и плаценты при нарушении родовой деятельности: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2007. 39 с.
18. Савицкий А.Г. Увеличение объема матки во время родовой схватки: рук. депон. во ВНИИМИ МЗ СССР. №5128-82. 1982.
19. Савицкий А.Г. Патологический прелиминарный период // Журн. акуш. и жен. бол. 2003. №2. С. 139–144.
20. Савицкий А.Г. Структура аномалий родовой деятельности в современном акушерстве: клинико-статистические аспекты // Журн. акуш. и жен. бол. 2005. №2. С. 17–22.
21. Савицкий А.Г. Гипертоническая дисфункция матки в современном акушерстве: вопросы патогенеза, терминологии и идентификации // Журн. акуш. и жен. бол. 2006. №2. С. 32–41.
22. Савицкий А.Г. Критическая оценка информативности многоканальной наружной гистерографии и микробаллонного метода исследования внутриматричного давления // Журн. акуш. и жен. бол. 2005. №3. С. 60–66.
23. Савицкий А.Г. Гипертоническая дисфункция матки в первом периоде родов: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. СПб., 2008. 40 с.
24. Савицкий А.Г. Изменение объема матки во время родовой схватки // Вопр. охр. мат. 1983. №4. С. 49–51.
25. Савицкий А.Г., Моряк М.Г. Биомеханизм родовой схватки. Кишинёв: Штинция, 1983. 118 с.
26. Савицкий А.Г. Гемодинамика матки во время родовой схватки // Акуш. и гин. 1984. №7. С. 9–12.
27. Савицкий А.Г. Новые представления о биомеханике раскрытия шейки матки в родах // Пути снижения материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Донецк, 1984. С. 599–600.
28. Савицкий А.Г. Растяжение и гипертрофия гладкомышечных элементов миометрия во время беременности // Вопр. охр. мат. 1987. №6 (32). С. 48–49.
29. Савицкий А.Г., Шелковников С.А. Растяжение миометрия и механизм синхронизации сокращений гладкомышечных элементов стенки матки // Акуш. и гин. 1986. №12. С. 21–24.
30. Савицкий А.Г. Дальнейшее развитие собственной теории биомеханики родовой схватки // Состояние и пути совершенствования оперативности акушерско-гинекологической помощи: материалы научной конференции. Л., 1987. С. 49–50.
31. Савицкий А.Г., Белов Д.Ю. К биомеханике раскрытия шейки матки в первом периоде родов: рук. депон. во ВНИИМИ МЗ СССР №13868-87 // МРЖ. Т. 10. №11. 1916.
32. Савицкий А.Г. Механорецепторный механизм обратной связи по растяжению и функциональная гомогенность миометрия рожавшей матки человека: рук. депон. во ВНИИТИ №354-В от 18.01.90 г. 1990.
33. Савицкий А.Г. Биомеханика раскрытия шейки матки в родах. 2-е изд. СПб.: Элби, 1999. 112 с.
34. Савицкий А.Г. Биомеханика эффективной родовой схватки // Актуальные вопросы физиологии и патологии репродуктивной функции женщины / Под ред. Э.К. Айламазян. СПб., 1992. С. 178–179.
35. Савицкий А.Г., Товстуха Е.А. О функциональной гомогенности миометрия человека // Актуальные вопросы физиологии и патологии репродуктивной функции женщин / Под ред. Э.К. Айламазян. СПб., 1992. С. 157–159.

36. Савицкий А.Г., Савицкий А.Г. О некоторых фундаментальных механических свойствах миометрия // Журн. акуш. и жен. бол. 1999. №2. С. 12–16.
37. Савицкий А.Г., Савицкий А.Г. Биомеханика физиологической и патологической родовой схватки. СПб.: Элби, 2003. 287 с.
38. Савицкий А.Г., Савицкий А.Г. Ещё раз о «водителе ритма» и «нисходящей волне сокращения» миометрия в матке рожавшей женщины // Журн. акуш. и жен. бол. 2008. №2. С. 125–137.
39. Еришненко Б.Г., Дорфеева И.В., Шубин М.Г. Структурно-функциональная основа координации сократительной деятельности матки в родах // Рос. вестн. акуш.-гин. 2003. №5 (3). С. 21–27.
40. Хрипунова Г.И., Чехонацкая И.Л., Забозлаев Ф.Г. и др. Экономорфологические сопоставления маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока при нарушении родовой деятельности // Материалы XVII Российского научного форума «Мать и дитя». М., 2005. С. 283–284.
41. Чехонацкая И.Л., Рогожина И.Е., Яннаева И.Е. Характеристика изменений маточного кровотока накануне родов // Саратов. науч.-мед. журн. 2008. №4 (2). С. 67–70.
42. Чириков М.Н. К реакции растянутаго миометрия на импульс достояния // Актуальные вопросы физиологии и патологии репродуктивной функции женщин / Под ред. Э.К. Айламазян. СПб., 1994. С. 235–238.
43. Шелковников С.А., Савицкий А.Г., Абрамченко В.В. Спонтанная сократительная активность полоски миометрия в зависимости от степени растяжения // Физиология человека. 1986. №6 (12). С. 1016–1020.
44. Яннаева Н.Е. Состояние гемодинамики в бассейне *a. uterinae* перед родами: Материалы II регионального научного форума «Мать и дитя». Сочи, 2008. С. 119–120.
45. Яннаева Н.Е. Особенности изменения кровотока матки накануне физиологических родов // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. Вып. XX. Архангельск, 2008. С. 15.
46. Яннаева Н.Е. Ультразвуковые критерии формирования функциональной дистонии шейки матки в родах // Материалы XII Поволжской научно-практической конференции врачей акушеров-гинекологов «Пути сохранения репродуктивного здоровья женщины». Волгоград, 2008. С. 263–270.
47. Яннаева Н.Е. Значение эхографии в прогнозировании развития в родах дистонии шейки матки: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2010. 21 с.
48. Савицкий А.Г., Савицкий А.Г. Родовая схватка человека. Клинико-биомеханические аспекты. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2010. 240 с.
49. Danforth D.N. The fibrous nature of the human cervix, and its relation to the isthmus segment in gravid and nongravid uteri // Am. J. Obstet. Gynecol. 1947. Vol. 53. №4. P. 541–560. [PMID: 20291226]
50. Brotanek V., Headricks C.H., Yoshida T. Changes in uterine blood flow during contraction // Am. J. Obstet. Gynecol. 1969. Vol. 103. №8. P. 1108–1116. [PMID: 5774687]
51. Brotanek V., Headricks C.H., Yoshida T. Imports of changes in uterine blood flow in initiation of labor // Am. J. Obstet. Gynecol. 1969. Vol. 105. №4. P. 535–546. [PMID: 5824871]
52. Smyth C.N. Biomechanics of uterine action // Lancet. 1973. Vol. 1. №7796. P. 208–209. [PMID: 4118830]
53. Blecker O., Kloosterman G.J., Mieras D.J. et al. Intervallous space during uterine contraction human subjects: an ultrasonic study // Am. J. Obstet. Gynecol. 1975. Vol. 123. №7. P. 697–699. [PMID: 1200063]
54. Dolezal A., Hlavaty V., Kozal V., Wowotna J. Взаимосвязь между сократительной деятельностью матки и кровотоком // Тезисы докладов VII Международного конгресса акушеров-гинекологов. М., 1973. С. 77–79.
55. Газазян М.Г. О некоторых патогенетических механизмах развития аномалий сократительной деятельности матки // Акуш. и гин. 1989. №6. С. 67–68.
56. Газазян М.Г. Дискоординированная родовая деятельность: возможности прогнози-

- рования и профилактики: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 1989. 20 с.
57. Сидорова И.С. Физиология и патология родовой деятельности. М.: МЕДпресс, 2000. 320 с.
58. Сидорова И.С., Кулаков В.И., Макаров И.О. Руководство по акушерству. М.: Медицина, 2006. 848 с.
- «Тяжёлый» случай» Попкова Т.В., Даниеля Е.А., Беева Е.А., Кукарская Е.Ю.**
1. Малыгин Е.Н., Бутина М.Н. Проблема макроматии: клиника, диагностика, лечение // Гинекология. 1999. №1 (2). С. 7–11.
2. Пароконная А.А., Нечушкин М.И., Горобец Е.С. и др. Макроматия и миастения на фоне беременности. Клиническое наблюдение // Пробл. репродукции. 2008. №6. С. 91–94.
3. Agarwal N., Kriplani A., Gupta A., Bhatla N. Management of gigantomastia complicating pregnancy. A case report // J. Reprod. Med. 2002. Vol. 47. №10. P. 871–874. [PMID: 12418075]
4. Dancy A., Khan M., Dawson J., Peart F. Gigantomastia — a classification and review of the literature // J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg. 2008. Vol. 61. №5. P. 493–502. [PMID: 18054304]
5. Antevsky B., Jovkovski O., Filipovski V., Banev S. Extreme gigantomastia in pregnancy: case report — my experience with two cases in last 5 years // Arch. Gynecol. Obstet. 2011. Vol. 284. №3. P. 575–578. [PMID: 20978777]
6. Eler Dos Reis P., Blunck Santos N.Q., Barbosa Pagio F.A. et al. Management and follow-up of a case of gestational gigantomastia in a brazilian hospital // Case Rep. Obstet. Gynecol. 2014. Vol. 2014. P. 610363. [PMID: 25215252]
7. Тотонник В.Л., Шифман Е.М., Пароконная А.А., Балухина А.А. Макроматия, манифестировавшая при беременности. Клинические наблюдения с двусторонней мастэктомией и благоприятным исходом // Акуш. и гин. 2012. №6. С. 81–84.
8. Ikander P., Drejoe J.B., Lumholt P. et al. Measurement of breast volume is a useful supplement to select candidates for surgical breast reduction // Dan. Med. J. 2014. Vol. 61. №1. P. a4760. [PMID: 24393589]
9. Galán V.C. Gigantomastia durante el embarazo // Prog. Obstet. Gynecol. 2006. Vol. 49. №9. P. 532–536.
10. Ezem B.U., Osuagwu C.C., Opara K.A. Gestational gigantomastia with complete resolution in a Nigerian woman // BMJ Case Rep. 2011. [PMID: 22707463]
11. Cho M.J., Yang J.H., Choi H.G. An idiopathic gigantomastia // Ann. Surg. Treat. Res. 2015. Vol. 88. №3. P. 166–169. [PMID: 25741497]
12. Eler dos Reis P., Blunck Santos N.Q., Barbosa Pagio F.A. et al. Management and follow-up of a case of gestational gigantomastia in a brazilian hospital // Case Rep. Obstet. Gynecol. 2014. Vol. 2014. P. 1–4. [PMID: 25215252]
13. Traoré B., Kamate B., Conde M. An exceptional case of bilateral gestational gigantomastia with multiple breast lumps // Pan. Afr. Med. J. 2015. Vol. 20. P. 309. [PMID: 26161232]
- «Медикаментозный аборт: новые клинические рекомендации»**
- Список литературы представлен на сайте ИПО «Гарант»: <http://ivo.garant.ru/#/document/71303388.0>.
- 88-я полоса**
1. Jones C. The efficacy of lavender oil on perineal trauma: a review of the evidence // Complement Ther. Clin. Pract. 2011. Vol. 17 (4). P. 215–220. [PMID: 21982136]
2. Aasheim V., Nilsen A.B., Lukasse M., Reinart L.M. Perineal techniques during the second stage of labour for reducing perineal trauma // Cochrane Database Syst. Rev. 2011. Iss 12. Art. No CD006672. [PMID: 22161407]
3. Sheikhani F., Jahdi F., Khoei E.M. et al. Episiotomy pain relief: Use of Lavender oil essence in primiparous Iranian women // Complement Ther. Clin. Pract. 2012. Vol. 18 (1). P. 66–70. [PMID: 22196577]
4. Harlev A., Pariente G., Kessous R. et al. Can we find the perfect oil to protect the perineum? A randomized-controlled double-blind trial // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2013. Vol. 26 (13). P. 1328–1331. [PMID: 23570446]
5. Kopas M.L. A review of evidence-based practices for management of the second stage of labor // J. Midwifery Womens Health. 2014. Vol. 59 (3). P. 264–276. [PMID: 24850283]





# АКЦИЯ!

## антикризисные цены

на комплекты для проведения  
медикаментозного аборта.



### комплект

**550\*\***

рублей/комплект от 500 шт.

**600\*\***

рублей/комплект от 100 шт.

**650\*\***

рублей/комплект от 50 шт.

**750\*\***

рублей/комплект до 50 шт.

\*\*Доставка в указанную цену не включена и будет добавлена при необходимости

**Дополнительное предложение! -только для государственных ЛПУ  
99 999 рублей за 200 комплектов включая доставку**

Заказать комплекты препаратов и задать интересующие Вас вопросы Вы  
можете у менеджеров ЗАО «Пенткрофт Фарма» по многоканальному телефону

**(495) 788-77-46**

а также получить предварительную информацию на сайтах:

**[www.ru486.ru](http://www.ru486.ru), [www.misoprostol.ru](http://www.misoprostol.ru)**

Номер рег.удостоверения "Мизопростол" - ЛС-002019 от 22.09.11  
Номер рег.удостоверения "Мифепристон" - ЛС-000914 от 18.10.11

реклама

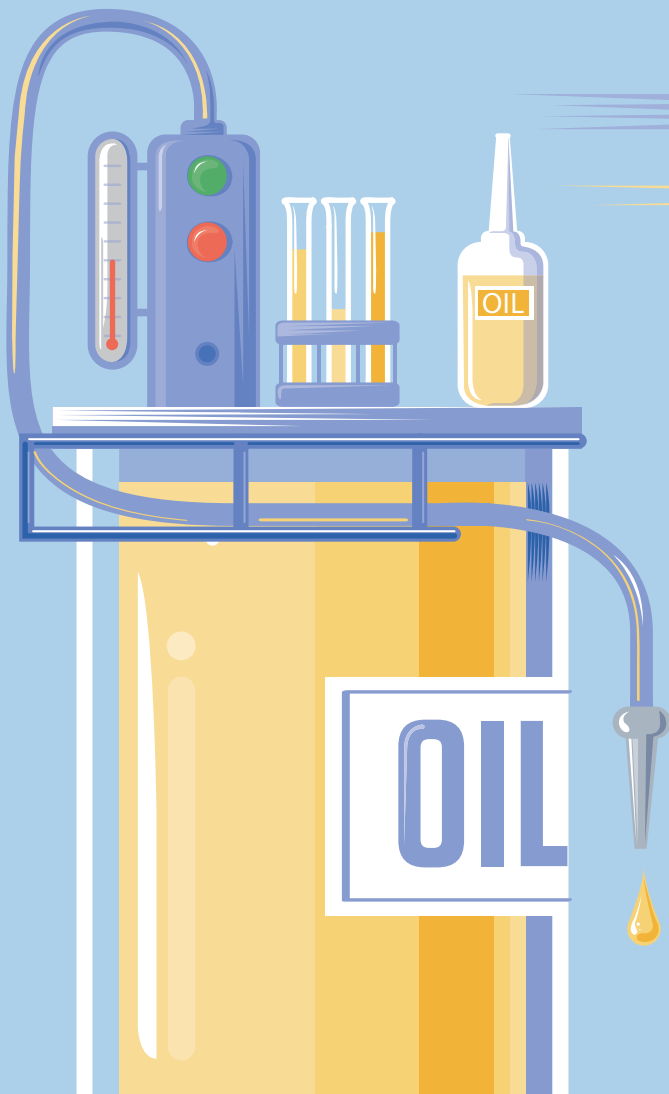
# КАК ПО МАСЛУ! НАМ ТОЖЕ ЭТО НУЖНО

**ПРЕДОТВРАТИТЬ ТРАВМЫ ПРОМЕЖНОСТИ  
ВО II ПЕРИОДЕ РОДОВ МОЖНО!**

Использование гигиенических помад и масел для губ для профилактики трещин — всеми признанный факт. Однако аналогичная предусмотрительность совсем не популярна в вопросах защиты промежности от травм во II периоде родов.

Казалось бы, механизм тот же: нужно повысить устойчивость тканей к механическому растяжению и осаднению, заблаговременно их увлажнив либо смазав. Но почему этой простой процедуры нет в отечественных рекомендациях для акушерок? Душ, бритъё, антисептики — сплошь высушивающие мероприятия, про увлажнение нет ни слова...

Журнал SP провёл «расследование» зарубежных публикаций и обнаружил следующие выводы.



## **Выдержки из исследований:**

**2011 год:** «...Можно не только лечить разрывы промежности лавандовым маслом, но и предупреждать их возникновение»<sup>1</sup>.

**2011 год:** «...В качестве эффективных мер показаны массаж и тёплые компрессы на промежность для профилактики её разрывов» (Кокрейновский обзор)<sup>2</sup>.

**2011 год:** «...Для заживления швов на промежности после эпизиотомии у первородящих женщин лавандовое масло предпочтительнее, чем препараты повидон-йода»<sup>3</sup>.

**2011 год:** «...Наряду с предупреждением раннего разгибания головки и выбором позы роженицы в родах компрессы на промежность, массаж промежности со смазкой и контроль скорости “выхода” ребёнка позволяют предотвратить серьёзные травмы промежности»<sup>4</sup>.

**2014 год:** «...Какое масло идеально для массажа промежности во II периоде родов с целью сохранения её целостности. Миндальное и оливковое с витаминами E и группы B? Или чистое масло жожоба? <...> Вывод: идеального масла не существует, но подходят все — лишь бы были стерильными»<sup>5</sup>.